

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad  
Intelectual  
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional  
18 de Diciembre de 2008 (18.12.2008)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional  
**WO 2008/152178 A1**

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

C07D 303/48 (2006.01) A61K 38/05 (2006.01)  
C07K 5/06 (2006.01) A61P 33/06 (2006.01)  
A61K 31/336 (2006.01)

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US):  
UNIVERSITAT JAUME I [ES/ES]; Av. de Vicent Sos  
Baynat, s/n, E-12006 Castelló De La Plana (ES).

(21) Número de la solicitud internacional:

PCT/ES2008/070116

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente):  
GONZÁLEZ ADELANTADO, Florenci Vicent  
[ES/ES]; Av. Ferrandis Salvador, nº 341, esc. II, 2º  
E, E-12001 Grao De Castelló (ES). RODRÍGUEZ PAS-  
TOR, Santiago [ES/ES]; C. San Roque, 32, E-12002  
Castelló De La Plana (ES). IZQUIERDO FERRER,  
Javier [ES/ES]; C. Ronda Mijares, 76, 1A, E-12002  
Castelló De La Plana (ES).

(22) Fecha de presentación internacional:

12 de Junio de 2008 (12.06.2008)

(25) Idioma de presentación:

español

(26) Idioma de publicación:

español

(30) Datos relativos a la prioridad:

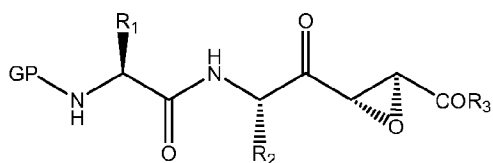
P200701717 15 de Junio de 2007 (15.06.2007) ES

(74) Mandatario: ZEA CHECA, Bernabé; ZBM Patents, S.  
L., C. Balmes, 114, 4º, E-08008 Barcelona (ES).

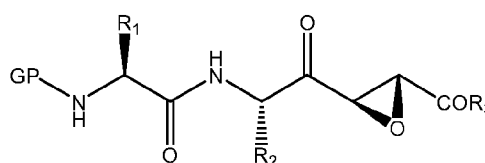
[Continúa en la página siguiente]

(54) Title: CYSTEINE PROTEASES INHIBITORS

(54) Título: INHIBIDORES DE CISTEÍNA-PROTEASAS



Ia



Ib

(57) Abstract: Substantially pure diastereoisomeric compounds of formula Ia, alternatively Ib, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, including hydrates, where GP is a protective group; R<sub>1</sub> is a radical selected from the group consisting in phenylmethyl, 4-hydroxy-phenylmethyl, (1H-indol-3-yl)methyl and (1H-imidazol-4-yl)methyl; R<sub>2</sub> is a radical selected from the group consisting in -H, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>SH, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>Ph, -CH<sub>2</sub>CO 2H, -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)CONH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHC(NH)NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>, imidazol-4-ylmethyl, 4-hydroxy-phenylmethyl, (1H-indol-3-yl)methyl, (1H-imidazol-4-yl)methyl and -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar; and R<sub>3</sub> is a radical selected from the group consisting in -O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkyl, -O(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) alkenyl, -O(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) alkynyl, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkyl-Ar, -OAr, -NR<sup>a</sup> Ar, -N(R<sup>a</sup>)[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkyl-Ar], y-NR<sup>a</sup> OAr, -N(R<sup>a</sup>)[O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkyl-Ar]. Said compounds are inhibitors of the cruzain, rhodesian and falcipain cysteine proteases, and are therefore, used for the treatment and/or prevention of pathologies such as Chagas's disease, African trypanosomiasis or malaria.

(57) Resumen: Compuestos diastereoisoméricos sustancialmente puros de fórmula Ia, alternativamente Ib, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, incluyendo hidratos, donde GP es un grupo protector; R<sub>1</sub> es un radical seleccionado del grupo que consiste en fenilmetilo, 4-hidroxifenilmetilo, (1H-indol-3-il)metilo y (1H-imidazol-4-il)metilo; R<sub>2</sub> es un radical seleccionado del grupo que consiste en -H, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>SH, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>Ph, -CH<sub>2</sub>CO 2H, -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)CONH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHC(NH)NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>, imidazol-4-ilmetilo, 4-hidroxifenilmetilo, (1H-indol-3-il)metilo, (1H-imidazol-4-il)metilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar; y R<sub>3</sub> es un radical seleccionado del grupo que consiste en -O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo, -O(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alqueno, -O(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alquino, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo-Ar, -OAr, -NR<sup>a</sup> Ar, -N(R<sup>a</sup>)[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo-Ar], y-NR<sup>a</sup> OAr, -N(R<sup>a</sup>)[O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo-Ar]. Dichos

[Continúa en la página siguiente]

WO 2008/152178 A1



(81) **Estados designados** (*a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible*): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) **Estados designados** (*a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD,

RU, TJ, TM), europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Declaración según la Regla 4.17:**

— *sobre el derecho del solicitante para solicitar y que le sea concedida una patente (Regla 4.17(ii))*

**Publicada:**

— *con informe de búsqueda internacional*  
— *antes de la expiración del plazo para modificar las reivindicaciones y para ser republicada si se reciben modificaciones*

## Inhibidores de cisteína-proteasas

La presente invención se refiere a nuevos inhibidores de cisteína-proteasas, así como intermedios y procedimientos útiles para su preparación, y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

## ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

La tripanosomiasis y la malaria son enfermedades parasitarias mayoritarias en países en vías de desarrollo.

La enfermedad de Chagas o tripanosomiasis americana es una enfermedad tropical causada por el protozoo *Trypanosoma cruzi* que afecta entre 16 y 18 millones de personas en Latinoamérica donde causa 50.000 muertes por año. Se estima que el 25% de la población de Latinoamérica (90 millones) está en riesgo de contraer la enfermedad (Weekly Epidemiological Record, World Health Organization, 2000, 2:10-12).

La tripanosomiasis africana o enfermedad del sueño afecta a alrededor de medio millón de personas del África subsahariana, se calcula que 66 millones de personas en 36 países están en riesgo de contraerla. La variante oriental de la enfermedad está causada por el protozoo *Trypanosoma brucei rhodesiense* y la occidental por *Trypanosoma brucei gambiense*, el agente transmisor es en ambos casos la mosca tse-tse, muy extendida por todo África.

Por otra parte, la malaria está causada por protozoos del género *Plasmodium*, principalmente *Plasmodium falciparum* y se transmite a las personas a través del mosquito anofeles. La malaria afecta a casi el 40% de la población mundial donde más de tres mil millones están en riesgo, se da en unos cien países de áreas tropicales muy deprimidas de África, Asia y Latinoamérica. Más del 90% de los casos y el 80% de las muertes se dan en el África tropical (World Malaria Report 2005).

No existe a día de hoy ninguna vacuna para la tripanosomiasis americana o enfermedad de Chagas, los fármacos empleados (benznidazole y nifurtimox) sólo sirven en las etapas tempranas, muestran baja eficacia y efectos

secundarios indeseados. Por otro lado, el único fármaco disponible para la tripanosomiasis africana o enfermedad del sueño es el melarsoprol que consiste en un compuesto de arsénico tóxico que se suministra con su antídoto y que expone a un 10% de riesgo de encefalopatía arsénica, por ello  
5 unos mil pacientes mueren cada año a causa de la toxicidad del fármaco. Recientemente, se ha desarrollado la eflornithina para el tratamiento de la enfermedad que, a pesar de que ha mostrado ser efectiva y ser bien tolerada, presenta muchas desventajas.

10 Finalmente, aunque existen algunos fármacos para prevenir la enfermedad de la malaria como la cloroquina y la mefloquina, éstos muestran efectos secundarios y no existe ninguno que garantice la protección total.

La enfermedad de Chagas, la tripanosomiasis africana y la malaria tienen un  
15 ciclo infeccioso parecido en el que un agente transmisor (insecto) transmite el agente patógeno al hombre. Todos los agentes patógenos de estas enfermedades poseen una actividad enzimática esencial común para su ciclo de vida, la actividad cisteína-proteasa: cruzaína en *Trypanosoma cruzi*, rhodesaína en *T. Brucei* y falcipaína en *Plasmodium falciparum* (C.R. Caffrey  
20 et al, Mol. Biochem. Parasitol., 2001, vol. 1, pp. 61-73)

Una línea de investigación reciente dirigida a la búsqueda de fármacos para estas enfermedades se basa en la inhibición de las cisteína-proteasas mencionadas, de manera que la síntesis de inhibidores de estas enzimas  
25 podría dar lugar a nuevos fármacos con los cuales combatir las enfermedades, especialmente como alternativa a la terapia tradicional en organismos resistentes (J.H. McKerrow et al, Bioorg. Med. Chem. 1999, vol. 7, pp. 639-644).

30 En este sentido, se han desarrollado varios inhibidores irreversibles de cisteína-proteasas basados en péptidos, como por ejemplo halometil cetonas, diazometanos, derivados de epoxisuccinilo, y derivados de sulfonas vinílicas (H.Otto et al, Chem. Rev. 1997, vol. 97, pp.133-171). Una desventaja de las clorometil cetonas es su elevada reactividad (reaccionan con serina-  
35 proteasas y otras moléculas que contienen grupos SH) y consecuente falta de selectividad de modo que resultan tóxicas *in vivo*. Para incrementar la selectividad y reducir la reactividad de estos compuestos, se han

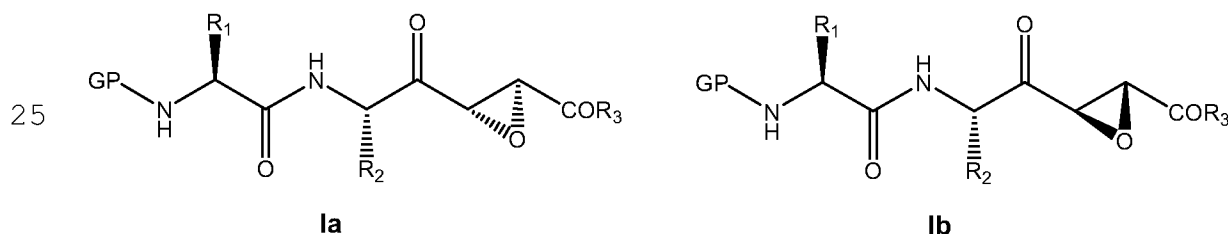
desarrollado otras moléculas menos reactivas, como por ejemplo las monofluoro metil cetonas (D.Rasnick, Anal. Biochem. 1985, vol. 149, pp. 461-465) y epoxiderivados (W.R. Roush et al, Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998, pp. 2809-2812). Sin embargo, estos compuestos no son efectivos *in vivo* debido a su baja biodisponibilidad.

Así, a pesar de los esfuerzos invertidos en investigación en el pasado, el tratamiento de estas enfermedades parasitarias está lejos de ser satisfactorio. Por tanto, el desarrollo de nuevos compuestos para el tratamiento de estas enfermedades es todavía de gran interés.

### EXPLICACIÓN DE LA INVENCION

Los inventores han encontrado nuevos compuestos inhibidores de las cisteína-proteasas cruzaina, rhodesaina y falcipaina; que son además selectivos frente a la catepsina B.

Así, un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto diastereoisomérico sustancialmente puro de fórmula **1a**, alternativamente **1b**, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, incluyendo hidratos,



donde GP es un grupo protector;

$R_1$  es un radical seleccionado del grupo que consiste en fenilmetilo, 4-hidroxifenilmetilo, (1*H*-indol-3-il)metilo y (1*H*-imidazol-4-il)metilo;

$R_2$  es un radical seleccionado del grupo que consiste en -H, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>SH, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>Ph, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)CONH<sub>2</sub>,

$-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ , imidazol-4-ilmetilo, 4-hidroxifenilmetilo, (1*H*-indol-3-il)metilo, (1*H*-imidazol-4-il)metilo y  $-(\text{CH}_2)_n\text{-Ar}$ ; y

$\text{R}_3$  es un radical seleccionado del grupo que consiste en  $-(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alquilo,  $-(\text{C}_2\text{-C}_4)$ alquenilo,  $-(\text{C}_2\text{-C}_4)$ alquinilo,  $-(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alquilo-Ar,  $-\text{OAr}$ ,  $-\text{NR}^a\text{Ar}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^a)[(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alquilo-Ar}]$ ,  $-\text{NR}^a\text{OAr}$  y  $-\text{N}(\text{R}^a)[\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alquilo-Ar}]$ ;

donde  $n$  representa un valor seleccionado entre 2 y 3;

10 Ar es un radical de carbono o nitrógeno de un anillo conocido carbocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros o bicíclico de 8 a 10 miembros, que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O, y que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más radicales seleccionados independientemente del grupo que consiste en  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CHO}$ ,  
15  $-\text{SH}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alquilo opcionalmente sustituido por uno o más radicales seleccionados independientemente del grupo que consiste en  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$  y  $-\text{OH}$ ;  $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alquilo opcionalmente sustituido por uno o más radicales seleccionados independientemente del grupo que consiste en  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$  y  $-\text{OH}$ ;  $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alquilo,  $-\text{OCO}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alquilo,  $-\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alquilo,  
20  $-\text{SO}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alquilo,  $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alquilo,  $-\text{SO}_2\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alquilo,  $-\text{OSO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alquilo,  $-\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ ; y

$\text{R}^a$  y  $\text{R}^b$  representan independientemente un radical  $-\text{H}$  o  $-(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alquilo.

25 Algunos compuestos de la invención de fórmula **1a**, alternativamente **1b**, además de los centros quirales indicados, pueden poseer otros centros quirales que pueden dar lugar a diversos estereoisómeros. Son objeto de la presente invención cada uno de los estereoisómeros individuales así como sus mezclas.

30

Asimismo, algunos de los compuestos de la presente invención pueden presentar isomería cis/trans. Son objeto de la presente invención cada uno de los isómeros geométricos así como sus mezclas.

35 Los compuestos de la invención de fórmula **1a**, alternativamente **1b**, son inhibidores de una cisteína-proteasa seleccionada del grupo que consiste en cruzaina, rhodesaina y falcipaina.

Por ello, otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto diastereoisómero sustancialmente puro de fórmula **la**,  
5 alternativamente **lb**, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, incluyendo un hidrato, junto con cantidades apropiadas de excipientes farmacéuticamente aceptables.

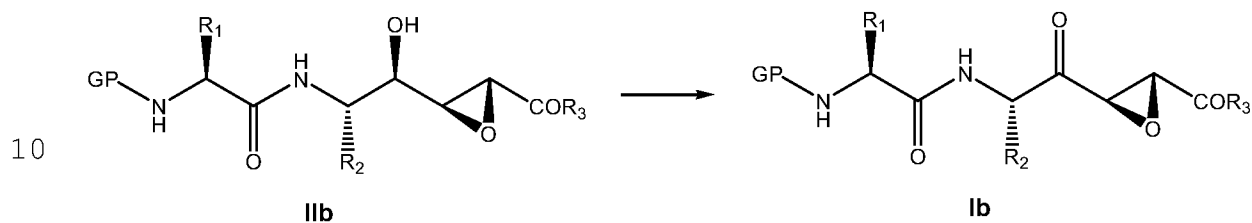
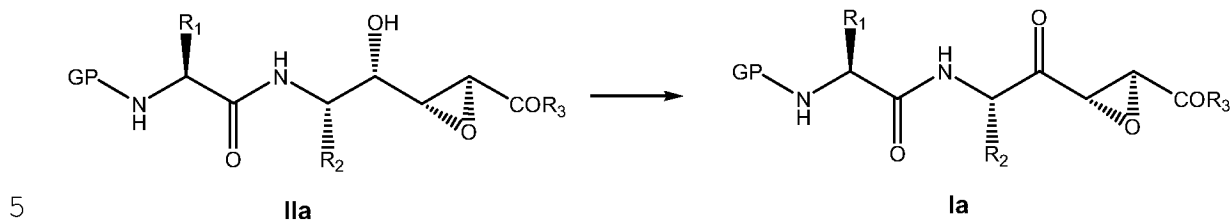
10 Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de los compuestos de la invención de fórmula **la**, alternativamente **lb**, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de enfermedades mediadas por la inhibición de una cisteína-proteasa seleccionada del grupo que consiste en cruzaina, rhodesaina y falcipaina.

15 Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de los compuestos de la invención de fórmula **la**, alternativamente **lb**, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de la enfermedad de Chagas o la tripanosomiasis africana. Otro aspecto de la presente invención  
20 se refiere al uso de los compuestos de la invención de fórmula **la**, alternativamente **lb**, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de la malaria.

La invención también está relacionada con un método para el tratamiento y/o  
25 prevención de un mamífero, incluyendo un humano, que padece o es susceptible de padecer una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en la enfermedad de Chagas, la tripanosomiasis africana y la malaria. Dicho método comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención de fórmula **la**,  
30 alternativamente **lb**, junto con excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.

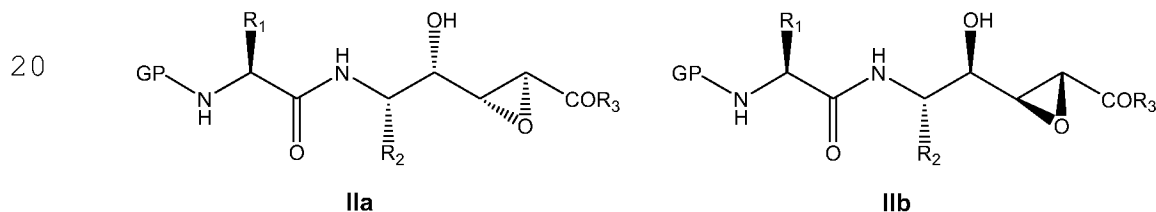
Otro aspecto de la invención se refiere a un procedimiento de preparación de los compuestos de la invención de fórmula **la**, alternativamente **lb**, que  
35 comprende la oxidación de un compuesto de fórmula **IIa**, alternativamente **IIb**, con un agente oxidante adecuado:

6



donde GP, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen el significado indicado anteriormente.

15 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto diastereoisomérico intermedio de fórmula **IIa**, alternativamente **IIb**, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, incluyendo hidratos,



donde GP, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen el significado indicado anteriormente.

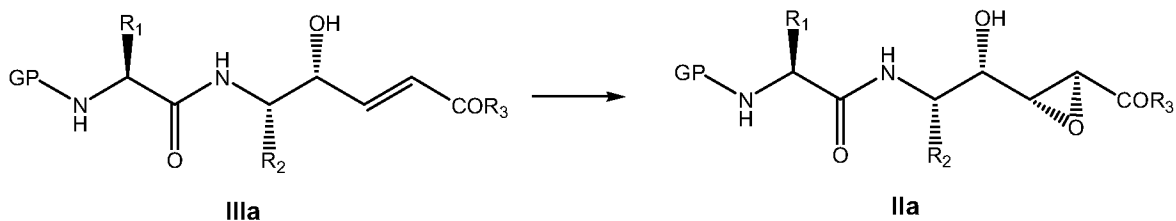
25

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de un compuesto de la invención de fórmula **IIa**, alternativamente **IIb**, que comprende la epoxidación de un compuesto de fórmula **IIIa**, alternativamente **IIIb**, con un agente epoxidante adecuado:

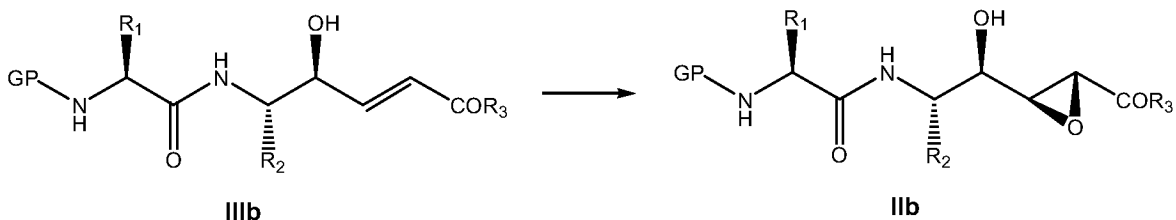
30

35

7



5



10

donde GP, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen el significado indicado anteriormente.

En las definiciones anteriores, el término (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo significa un radical de una cadena hidrocarbonada saturada lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos incluyen entre otros los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo.

El término (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alquenilo significa un radical de una cadena hidrocarbonada insaturada lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono y al menos un doble enlace. Ejemplos incluyen entre otros los grupos etenilo, propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo y 1,3-butadienilo.

El término (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alquinilo significa un radical de una cadena hidrocarbonada insaturada lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono y al menos un triple enlace. Ejemplos incluyen entre otros los grupos etinilo, propinilo, isopropinilo, 1-butinilo, 2-butinilo y 3-butinilo.

La expresión "opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes" significa la posibilidad de un grupo de estar sustituido por uno o más, preferiblemente por 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes, siempre que dicho grupo disponga de 1, 2, 3 ó 4 posiciones susceptibles de ser sustituidas.

Ar es un radical de carbono o nitrógeno de un anillo conocido carbocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros o bicíclico de 8 a 10 miembros, que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O, y que puede estar opcionalmente sustituido según se ha indicado

anteriormente. Ejemplos de radicales Ar incluyen, sin limitación, tiofenilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, fenilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, tienofuranilo, tienopirrolilo, pirrolopirazolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, indolilo, isoindolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, imidazopiridinilo, pirazolopiridinilo, isoquinolinilo, quinolinilo, quinolizinilo, naftiridinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo y naftilo.

10 En el contexto de esta invención, el término "compuesto diastereoisomérico sustancialmente puro" significa un compuesto con suficiente exceso diastereoisomérico para su preparación a escala industrial, lo cual depende de cada caso concreto como decidirá el experto en la materia. En la mayoría de los casos, un exceso diastereoisomérico superior al 95% es suficiente.

15 Aunque la presente invención incluye todos los compuestos arriba mencionados, una realización particular de la invención se refiere a un compuesto diastereoisomérico sustancialmente puro de fórmula **1a**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo un hidrato.

20 En otra realización particular, en un compuesto diastereoisomérico sustancialmente puro de fórmula **1a**, alternativamente **1b**, R<sub>1</sub> representa fenilmetilo; R<sub>2</sub> es un radical -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar; R<sub>3</sub> es un radical seleccionado del grupo que consiste en -O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo-Ar, -OAr, n representa 2; y Ar es un radical de carbono de un anillo conocido carbocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros, que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O.

30 En otra realización particular, en un compuesto de la invención de fórmula **1a**, alternativamente **1b**, GP es un radical seleccionado del grupo que consiste en benciloxicarbonilo, morfolinocarbonilo y N-metilcarbonilo; R<sub>1</sub> es un radical fenilmetilo, R<sub>2</sub> es un radical 2-feniletilo y R<sub>3</sub> es un radical -O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo.

35 En otra realización particular, en un compuesto de la invención de fórmula **1a**, alternativamente **1b**, GP es un radical benciloxicarbonilo; R<sub>1</sub> es un radical fenilmetilo, R<sub>2</sub> es un radical 2-feniletilo y R<sub>3</sub> es un radical etoxilo.

Como se ha mencionado anteriormente, la invención también se refiere a los intermedios de fórmula **Ila**, alternativamente **Ilb**, a sus sales farmacéuticamente aceptables y a sus solvatos farmacéuticamente aceptables, incluyendo hidratos.

Así, otra realización particular se refiere a un intermedio diastereoisomérico sustancialmente puro de fórmula **Ila**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo un hidrato.

En otra realización particular, en un compuesto de la invención de fórmula **Ila**, alternativamente **Ilb**,  $R_1$  representa fenilmetilo;  $R_2$  es un radical  $-(CH_2)_n-$ Ar;  $R_3$  es un radical seleccionado del grupo que consiste en  $-O(C_1-C_4)$ alquilo,  $-O(C_1-C_4)$ alquilo-Ar,  $-OAr$ ,  $n$  representa 2; y Ar es un radical de carbono de un anillo conocido carbocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros, que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O.

En otra realización particular, en un compuesto de la invención de fórmula **Ila**, alternativamente **Ilb**, GP es un radical seleccionado del grupo que consiste en benciloxycarbonilo, morfolinocarbonilo y *N*-metilcarbonilo;  $R_1$  es un radical fenilmetilo,  $R_2$  es un radical 2-feniletilo y  $R_3$  es un radical  $-O(C_1-C_4)$ alquilo.

En otra realización particular, en un compuesto de la invención de fórmula **Ila**, alternativamente **Ilb**, GP es un radical benciloxycarbonilo;  $R_1$  es un radical fenilmetilo,  $R_2$  es un radical 2-feniletilo y  $R_3$  es un radical etoxilo.

Además, todas las posibles combinaciones de las realizaciones mencionadas arriba forman también parte de la invención.

Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más nitrógenos básicos y por tanto pueden formar sales con ácidos, tanto orgánicos como inorgánicos, que forman también parte de la presente invención. Ejemplos de dichas sales incluyen: sales con ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido iodhídrico, ácido nítrico,

ácido perclórico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico; y sales con ácidos orgánicos, como ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido acético o ácido maleico, entre otros. Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más protones ácidos y por tanto podrían formar sales con bases, que forman también parte de la presente invención. Ejemplos de dichas sales incluyen: sales con cationes inorgánicas como sodio, potasio, calcio, magnesio, litio, aluminio, zinc, etc.; sales formadas con aminas farmacéuticamente aceptables como amoníaco, alquilaminas, hidroxialquilaminas, lisina, arginina, *N*-metilglucamina, procaína y similares. No hay limitación en la naturaleza de dichas sales, en el supuesto de que cuando se usen con fines terapéuticos sean farmacéuticamente aceptables. Las sales se pueden preparar por tratamiento del compuesto de fórmula **Ia**, **Ib**, **IIa** o **IIb** con una cantidad suficiente del ácido o la base deseados para dar la sal de una forma convencional. Las sales de los compuestos de fórmula **Ia**, **Ib**, **IIa** o **IIb** se pueden transformar a su vez en otras sales de compuestos de fórmula **Ia**, **Ib**, **IIa** o **IIb** respectivamente, por intercambio de iones mediante una resina de intercambio iónico.

La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas. La formulación escogida depende de la naturaleza del compuesto administrado y de la vía de administración. Se pueden utilizar distintas vías de administración, por ejemplo administración oral o tópica.

Las composiciones sólidas para la administración oral incluyen comprimidos, granulados y cápsulas. El método de preparación puede basarse en mezcla simple, granulación seca o granulación húmeda del principio activo con excipientes. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes, agentes aglutinantes, disgregantes, y agentes lubricantes. Los comprimidos pueden estar recubiertos con excipientes adecuados para retrasar su disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal o para mejorar sus propiedades organolépticas o su estabilidad. El principio activo puede también ser incorporado por recubrimiento sobre pellets inertes mediante el uso de polímeros filmógenos naturales o sintéticos.

En el caso de utilizar cápsulas de gelatina blanda, el principio activo se mezcla con agua o con medio oleoso. Las suspensiones orales de polvos y granulados se pueden preparar mediante la adición de agua, mezclando el principio activo con agentes dispersantes o humectantes; suspensantes y conservantes. También pueden añadirse otros excipientes, por ejemplo edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

Como formas líquidas para la administración oral se pueden incluir emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires que contienen diluyentes inertes comúnmente utilizados. Dichas composiciones pueden también contener coadyuvantes como agentes humectantes, suspensantes, edulcorantes, aromatizantes, conservantes y reguladores de pH.

El compuesto puede también ser formulado para su aplicación tópica. Formulaciones tópicas incluyen cremas, lociones, geles, ungüentos, polvos, soluciones y parches en las que el compuesto se encuentra dispersado o disuelto en excipientes adecuados.

Los compuestos diastereoisoméricos sustancialmente puros de fórmula **la**, alternativamente **lb**, se pueden preparar mediante los procedimientos descritos a continuación. Como será evidente para un experto en la materia, el método preciso utilizado para la preparación de un compuesto dado puede variar en función de su estructura química.

Si no se especifica lo contrario, los significados de las variables GP, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son los indicados anteriormente.

Asimismo, en alguno de los procedimientos indicados puede ser necesario o conveniente proteger los grupos reactivos o lábiles mediante grupos protectores convencionales. Tanto la naturaleza de dichos grupos protectores como los procedimientos para su introducción y eliminación son bien conocidos y forman parte del estado de la técnica (Greene T.W. y Wuts P.G.M, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 3rd edition, 1999). Algunos ejemplos de grupos protectores de una función amino que pueden emplearse son los grupos 9-fluorenilmetoxi-carbonilo (Fmoc), *tert*-butoxicarbonilo (Boc), bencilo (Bn), benciloxicarbonilo (Cbz), trifluoroacetilo (TFA), morfolinocarbonilo y *N*-metilcarbonilo. Los grupos hidroxilo pueden protegerse por ejemplo con grupos trimetilsililo (TMS), *tert*-

butildimetilsililo (TBS) o tetrahidropirani (THP). La reacción de desprotección de los grupos anteriores se realiza en condiciones habituales en síntesis orgánica, como las descritas en la referencia arriba mencionada.

- 5 Un compuesto diastereoisomérico sustancialmente puro de fórmula **1a** puede obtenerse por oxidación de un compuesto de fórmula **11a**. Esta reacción se lleva a cabo en presencia de un agente oxidante, como por ejemplo el peryodinano de Dess-Martin, en un disolvente adecuado, como por ejemplo diclorometano, a una temperatura adecuada, preferiblemente temperatura ambiente.

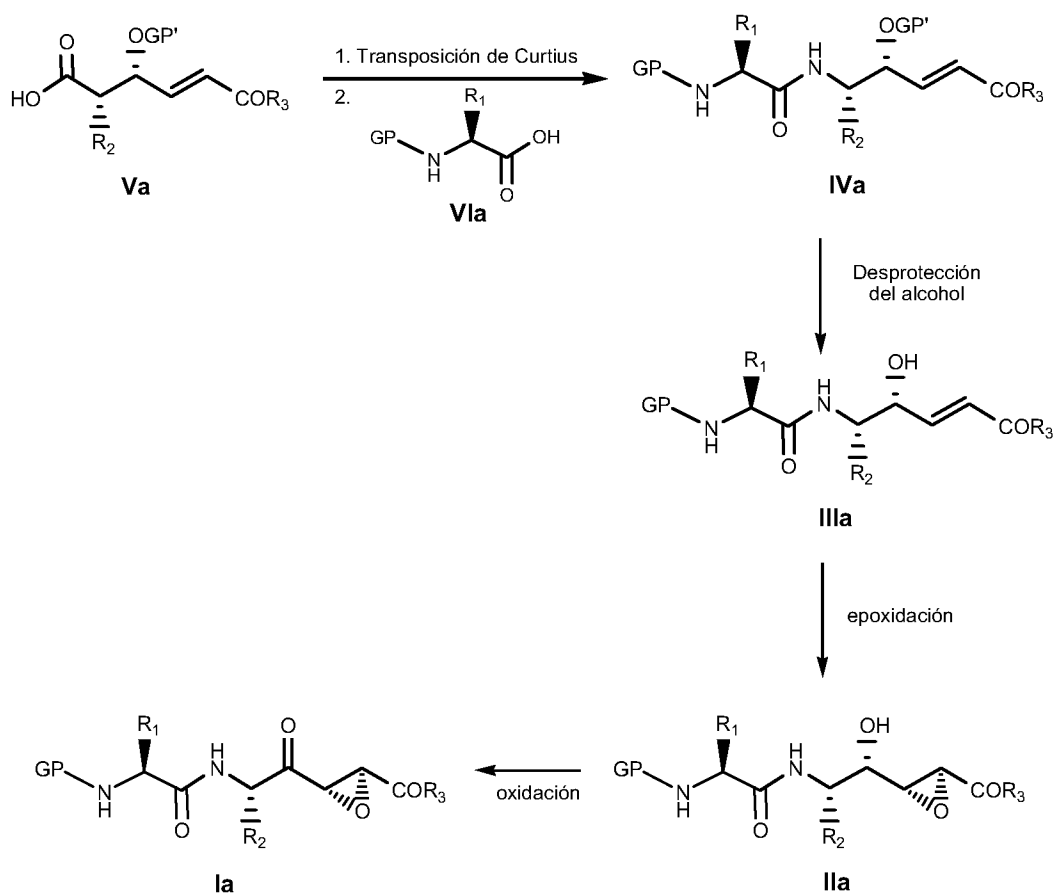
10

15

20

25

30



35

Un compuesto de fórmula **11a** puede obtenerse mediante una reacción de epoxidación de un alcohol alílico de fórmula **111a**. Esta reacción se lleva a cabo en presencia de un agente epoxidante, como *tert*-butilhidroperóxido de litio, en un disolvente adecuado, como por ejemplo tetrahidrofurano, a una temperatura adecuada, preferiblemente temperatura ambiente. En estas condiciones se obtiene mayoritariamente el epoxialcohol *sin* con respecto al grupo hidroxilo (S. Rodríguez et al, Tetrahedron 2006, pp.11112-11123).

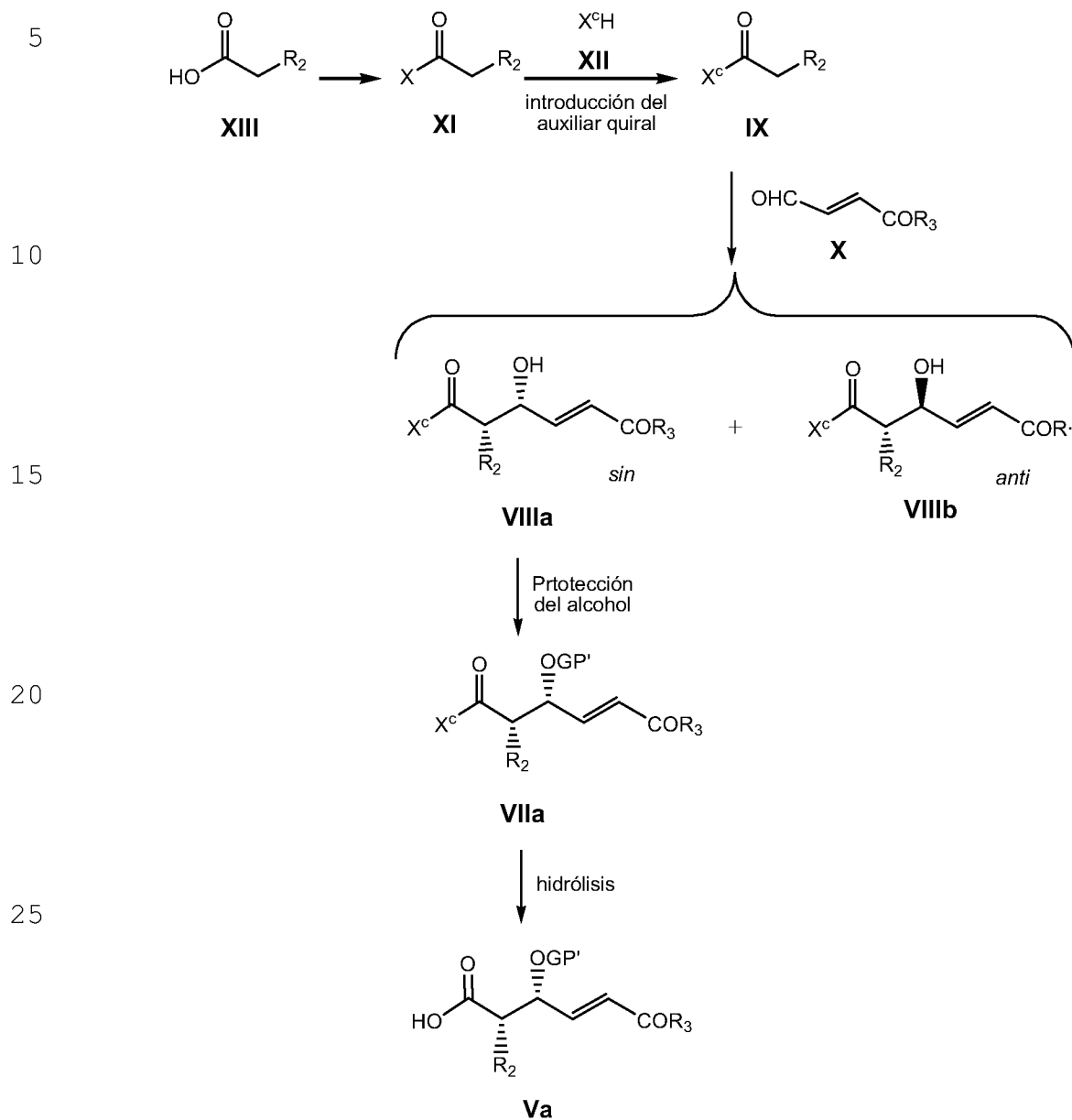
Un compuesto de fórmula **IIIa** puede prepararse a partir de un ácido carboxílico de fórmula **Va**, donde GP' es un grupo protector de hidroxilo, por ejemplo *tert*-butilidimetilsililo, mediante una secuencia de varias etapas.

5 En una primera etapa, el grupo ácido carboxílico del compuesto de fórmula **Va** se transforma en un grupo amino mediante una transposición de Curtius. Esta reacción puede llevarse a cabo con difenilfosforilazida, en presencia de una base, como por ejemplo trietilamina, en un disolvente adecuado, como por ejemplo *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura adecuada,  
10 preferiblemente temperatura ambiente, formándose un isocianato intermedio. Alternativamente, el isocianato intermedio puede formarse haciendo reaccionar el ácido carboxílico de fórmula **Va** con cloroformiato de metilo y posteriormente azida sódica.

15 El tratamiento acuoso del isocianato obtenido intermedio a temperatura adecuada, preferiblemente a 100 °C, da lugar a una amina primaria. En una segunda etapa, se convierte la amina obtenida en la primera etapa en una amida de fórmula **IVa** por reacción con un aminoácido de fórmula **VIa** con el grupo amino convenientemente protegido en caso necesario, por ejemplo  
20 protegido con el grupo benciloxicarbonilo. Esta reacción puede llevarse a cabo en presencia de un agente condensante adecuado como por ejemplo *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida o dicitclohexilcarbodiimida opcionalmente en presencia de 1-hidroxibenzotriazol, o bien en presencia de una base adecuada, tal como 4-dimetilaminopiridina o piridina, en el seno de  
25 un disolvente adecuado, tal como diclorometano o dimetilformamida.

Alternativamente, se convierte el isocianato obtenido en la primera etapa en una amida de fórmula **IVa** por reacción con un aminoácido de fórmula **VIa** con el grupo amino convenientemente protegido en caso necesario, por ejemplo,  
30 protegido con el grupo benciloxicarbonilo. Esta reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base adecuada, tal como 4-dimetilaminopiridina, en el seno de un disolvente adecuado, tal como diclorometano.

Un compuesto de fórmula **Va** puede obtenerse a partir de un compuesto de  
35 fórmula **XIII** siguiendo la ruta sintética que se indica en el siguiente esquema:



El ácido carboxílico de fórmula **XIII** se convierte en un derivado acilado de fórmula **XI** donde X representa halógeno, preferiblemente cloro, mediante reacción con un agente halogenante, por ejemplo cloruro de tionilo, en un disolvente adecuado, como por ejemplo benceno, a una temperatura adecuada, preferiblemente calentando.

Posteriormente, el compuesto de fórmula **XI** se convierte en un compuesto de

fórmula **IX** por reacción con un compuesto de fórmula **XII**, donde X<sup>c</sup> representa un auxiliar quiral, como por ejemplo (S)-4-bencil-2-tioxotiazolidin-3-ilo. Esta reacción se lleva a cabo en presencia de una base, como por ejemplo trietilamina o 2,6-lutidina y opcionalmente en presencia de triflato de *terc*-butildimetilsililo (TBSOTf), en un disolvente adecuado, como por ejemplo diclorometano o sin disolvente y a una temperatura adecuada, por ejemplo temperatura ambiente.

La reacción aldólica asimétrica entre la cetona de fórmula **IX** y un aldehído de fórmula **X** da lugar a los aldoles *sin* y *anti* de fórmulas **VIIIa** y **VIIIb** respectivamente, de estereoquímica absoluta definida y separables mediante cromatografía. Esta reacción se puede llevar a cabo, por ejemplo, según se indica en D.A. Evans et al, Org. Lett., 2002, vol. 4, pp. 1127-1130; D.A. Evans et al, J. Am. Chem. Soc., 2002, vol. 124, pp. 392-393 y D.A. Evans et al, J. Am. Chem. Soc., 1981, vol. 103, pp. 2127-2129. Cuando X<sup>c</sup> es un radical (S)-4-bencil-2-tioxotiazolidin-3-ilo y la reacción se lleva a cabo según se describe en D.A. Evans et al, Org. Lett., 2002, 4, 1127, se obtiene mayoritariamente el compuesto de fórmula **VIIIb**.

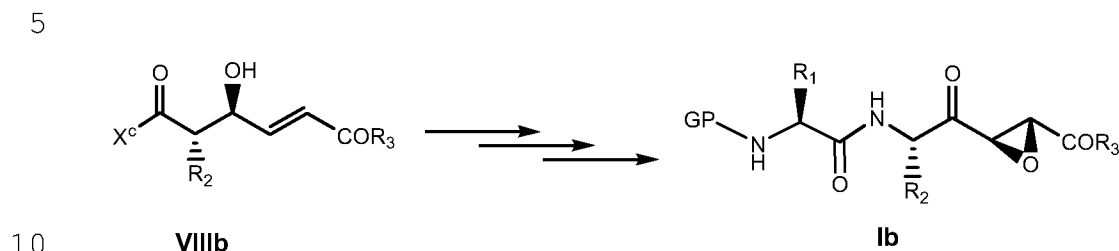
Tras separar los compuestos de fórmula **VIIIa** y **VIIIb**, el grupo hidroxilo del compuesto de fórmula **VIIIa** se puede proteger para dar un compuesto de fórmula **VIIa**, donde GP' representa un grupo protector, por ejemplo *terc*-butildimetilsililo. Esta reacción se lleva a cabo en condiciones bien conocidas para el experto, como por ejemplo las descritas en Greene T.W. y Wuts P.G.M, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 3rd edition, 1999.

La hidrólisis de un compuesto de fórmula **VIIa** da lugar a un compuesto de fórmula **Va**. Esta reacción se puede llevar a cabo en presencia de peróxido de hidrógeno y de una base, como por ejemplo hidróxido de litio, en un disolvente adecuado, como por ejemplo una mezcla de tetrahydrofurano-agua y a una temperatura adecuada, preferiblemente temperatura ambiente.

Los compuestos **XIII**, **XII**, **X** y **VIIa** son comerciales o pueden obtenerse fácilmente mediante métodos convencionales.

Un compuesto diastereoisomérico sustancialmente puro de fórmula **Ib** puede

obtenerse de manera análoga a la obtención de un compuesto de fórmula **1a** a partir del correspondiente aldol de fórmula **VIIIb**:



Además, un compuesto de fórmula **1a**, alternativamente **1b**, puede transformarse en otro compuesto de fórmula **1a**, alternativamente **1b**. Por ejemplo, un compuesto de fórmula **1a**, alternativamente **1b**, donde  $R_3$  representa  $-O(C_1-C_4)$ alquilo,  $-O(C_1-C_4)$ alquilo-Ar o  $-OAr$  puede transformarse en un compuesto de fórmula **1a**, alternativamente **1b**, donde  $R_3$  representa  $-NHAr$  o  $-NH-OAr$ , mediante reacciones bien conocidas por el experto en la materia. Asimismo las reacciones de interconversión de un radical  $R^3$  en otro radical  $R^3$  pueden también llevarse a cabo sobre cualquiera de los intermedios de los compuestos de la invención de fórmula **1a**, alternativamente **1b**.

15

20

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos.

25

Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

30

## EJEMPLOS

Todos los disolventes usados en las reacciones se destilaron en el momento de ser utilizados mediante agentes desecantes adecuados. Los espectros de  $^1H$ -RMN y de  $^{13}C$ -RMN se registraron en disolución de  $CDCl_3$  ( $^1H$ , 7.24 ppm;  $^{13}C$  77.0 ppm) a 30 °C en un espectrómetro de 300 MHz Mercury Varian o un 500 MHz Innova Varian RMN en los Serveis Centrals d'Instrumentació

35

Científica de la Universitat Jaume I. Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas QTOF I (quadrupole-hexapole-TOF) con interface ortogonal Z-spray-electrospray (Micromass, Manchester, UK). Los espectros de IR se registraron en películas aceitosas sobre pastillas de NaCl en un espectrómetro Perkin-Elmer 2000 FT-IR. Para las cromatografías de columna se empleó EM Science Silica Gel 60 mientras que las TLC se realizaron con folios de aluminio cargados con sílica E. Merck (Kieselgel 60, F<sub>254</sub>, 0.25 mm). Excepto en los casos indicados, todas las reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno con agitación magnética.

10

En los ejemplos descritos a continuación se han utilizado las siguientes abreviaciones:

AcOEt: acetato de etilo

15

AMC: 7-Amino-4-metil coumarina

Arg: L-Arginina

4-DMAP: 4-*N,N*-dimetilaminopiridina

DMSO: dimetilsulfóxido

DTT: ditioneol

20

Et<sub>3</sub>N: trietilamina

Et<sub>2</sub>O: dietil éter

Hex: hexano

HPhe: L-Homofenilalanina

Phe: L-Fenilalanina

25

TBHP: *tert*-butilhidroperóxido

TBSOTf: triflato de *tert*-butildimetilsililo

THF: tetrahidrofurano

TMSCl: cloruro de trimetilsililo

TX-100: tritón-X (hidróxido de trimetilbencilamonio)

30

Z: benciloxicarbonil

**Intermedio XI.1** (R<sub>2</sub> = 2-feniletilo; X = Cl): **Cloruro de 4-fenilbutanoílo.**

35

Una disolución de ácido 4-fenilbutírico (18.76g, 114.23mmol) en benceno (147mL) se trató con cloruro de tionilo (25.27mL, 348mmol) y la mezcla resultante se reflujo durante 2h, entonces el solvente se eliminó bajo vacío y

el aceite marrón resultante se sometió al siguiente paso sin ninguna purificación.

5 Intermedio IX.1 ( $R_2 = 2$ -feniletilo,  $X^c$ : (S)-4-bencil-2-tioxotiazolidin-3-ilo): **1-((S)-4-bencil-2-tioxotiazolidin-3-il)-4-fenilbutan-1-ona.**

Una disolución enfriada en baño de hielo de (S)-4-benciltiazolidin-2-tiona (18.37g, 87.87mmol) en  $CH_2Cl_2$  (266mL) se trató con  $Et_3N$  (2 eq) y después con cloruro de 4-fenilbutanoilo (Intermedio XI.1, 114.23mmol). La mezcla  
10 resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 días y luego se paró con salmuera y se extrajo con  $CH_2Cl_2$ , se secó con  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice usando mezclas Hex:AcOEt de polaridad creciente (95:5, 9:1, 8:2, 7:3 y 6:4) dio lugar a 24g (70%) de un aceite amarillo.

15

$^{13}C$ -RMN (500MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  201.06, 173.73, 141.53, 136.56, 129.44, 128.88, 128.53, 128.36, 127.19, 125.96, 68.53, 37.93, 36.79, 35.11, 31.90, 26.43.

20 Intermedios VIIIa.1 (sin) y VIIIb.1 (anti) ( $R_2 = 2$ -feniletilo,  $R_3 =$  etoxilo,  $X^c$ : (S)-4-bencil-2-tioxotiazolidin-3-ilo): **(2E,4R,5S)-5-((4S)-4-Benzil-2-tioxotiazolidin-3-carbonil)-7-fenil-4-hidroxihept-2-enoato de etilo y (2E,4S,5S)-5-((4S)-4-Benzil-2-tioxotiazolidin-3-carbonil)-7-fenil-4-hidroxihept-2-enoato de etilo.**

25  $MgBr \cdot EtO_2$  (440.47mg, 1.71mol) se introdujo en un matraz de dos bocas con un agitador magnético usando la caja seca. Luego se añadieron secuencialmente una disolución de 1-((S)-4-bencil-2-tioxotiazolidin-3-il)-4-fenilbutan-1-ona (Intermedio IX.1, 4.79g, 13.12mmol) en AcOEt (33mL), (E)-3-formilacrilato de etilo (Intermedio X.1 ( $R_3 =$  etoxilo), 5.04g, 39.35mmol),  
30  $Et_3N$  (4.02mL, 28.86mmol) y  $TMSCl$  (2.83mL, 22.30mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12días. Pasado este tiempo, el crudo se filtró a través de gel de sílice usando  $Et_2O$  como eluyente y se concentró bajo vacío. El crudo resultante se disolvió en THF (200mL) y se trató con 1M HCl acuoso (46mL). La mezcla resultante se agitó a  
35 temperature ambiente durante 1.5h, luego se paró con  $NaHCO_3$  sólido, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice usando mezclas Hex:AcOEt de polaridad creciente (8:2, 1:1, 1:2, 1:4 y 1:7)

dio lugar a los dos compuestos deseados en forma de aceites amarillos (peso de los dos compuestos conjuntamente: 3.80 g (60%)).

5 Intermedio **VIIIa.1** (*sin*):  $^1\text{H-RMN}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.20-7.35 (m, 10H), 6.94 (1H, dd,  $J= 15.5$  and  $3.5\text{Hz}$ ), 6.14 (1H, dd,  $J= 15.5$  y  $1.0\text{Hz}$ ), 5.14 (1H, m), 4.73 (1H, m), 4.46 (1H, m), 4.08 (3H, m), 3.31 (1H, dd,  $J= 12.0$  y  $7.5\text{Hz}$ ), 3.08 (1H, dd,  $J= 13.0$  y  $3.5\text{Hz}$ ), 2.94 (1H, dd,  $J= 13.5$  y  $10.5\text{Hz}$ ), 2.80 (1H, m), 2.60 (m, 2H), 2.45 (1H, m), 2.15 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.22 (3H, t,  $J= 7.0\text{Hz}$ ).

10 Intermedio **VIIIb.1** (*anti*):  $^1\text{H-RMN}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.10-7.25 (m, 10H), 6.84 (1H, dd,  $J= 15.5$  and  $3.5\text{Hz}$ ), 6.03 (1H, dd,  $J= 15.5$  and  $1.0\text{Hz}$ ), 5.24 (1H, m), 4.83 (1H, m), 4.55 (1H, m), 4.17 (3H, m), 3.24 (1H, dd,  $J= 11.0$  y  $6.5\text{Hz}$ ), 3.03 (1H, dd,  $J= 13.5$  y  $4.0\text{Hz}$ ), 2.91 (1H, dd,  $J= 13.0$  y  $10.0\text{Hz}$ ), 2.76 (2H, m), 2.57 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.19 (3H, t,  $J= 7.0\text{Hz}$ ).

15

Intermedios **VIIa.1** (*sin*) y **VIIb.1** (*anti*) ( $R_2 = 2\text{-feniletilo}$ ,  $R_3 = \text{etoxilo}$ ,  $X^c: (S)\text{-4-bencil-2-tioxotiazolidin-3-ilo}$ ,  $\text{GP}' : \text{terc-butildimetilsililo}$ ): **(2E,4R,5S)-5-((4S)-4-Benzil-2-tioxotiazolidin-3-carbonil)-4-terc-butildimetilsililoxi-7-fenilhept-2-enoato de etilo y (2E,4S,5S)-5-((4S)-4-Benzil-2-tioxotiazolidin-3-carbonil)-4-terc-butildimetilsililoxi-7-fenilhept-2-enoato de etilo.**

20

Una disolución del aldol (intermedio **VIIIb.1**, 3.63g, 8.05mmol) enfriada a  $-70^\circ\text{C}$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (80mL) se trató con 2,6-lutidina (3.75mL, 32.19) y TBSOTf (5.53mL, 24.15mmol). La mezcla resultante se agitó a dicha temperatura durante 5.5h. Luego se paró con una disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice usando mezclas Hex:AcOEt de polaridad creciente (7:3 y 1:1) dio lugar a 4.47g (93%) de un aceite amarillo, correspondiente al intermedio **VIIb.1**.

25

30

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito anteriormente pero utilizando como producto de partida el intermedio **VIIIa.1**, se obtuvo el producto **VIIa.1**.

35 Intermedio **VIIa.1** (*sin*): IR  $\delta$  3063, 3027, 2954, 2930, 2857, 1718, 1659, 1604, 1496, 1471, 1455, 1365, 1341, 1262, 1193, 1161, 1135, 1083, 1083, 1039, 983, 939, 883, 838, 779, 747, 701, 667  $\text{cm}^{-1}$ .

Intermedio **VIIb.1** (*anti*): IR  $\delta$  3063, 3027, 2930, 2857, 1716, 1659, 1604, 1496, 1455, 1367, 1341, 1159, 1038, 984, 837, 779, 746, 701, 667  $\text{cm}^{-1}$ .

5 Intermedios **Va.1** (*sin*) y **Vb.1** (*anti*) ( $R_2 = 2\text{-feniletilo}$ ,  $R_3 = \text{etoxilo}$ , GP': *terc*-butildimetilsililo): **Ácido (E,2S,3R)-5-(etoxicarbonil)-3-terc-butildimetilsililoxi-2-fenilpent-4-enoico y Ácido (E,2S,3S)-5-(etoxicarbonil)-3-terc-butildimetilsililoxi-2-fenilpent-4-enoico.**

10 A una disolución del aldol protegido (intermedio **VIIb.1**, 2.02g, 4.98mmol) en THF-H<sub>2</sub>O (3:1) (50mL) enfriada en baño de hielo se le añadió gota a gota H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30%) (3.08mL, 29.90mmol) y luego una disolución de LiOH (238mg, 9.96mmol) en agua (2mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Pasado este tiempo la reacción se paró con Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (1,6M solución acuosa) (8mL) y se agitó durante 20min, luego se concentró  
15 bajo vacío y la disolución acuosa resultante se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice usando mezclas Hex:AcOEt de polaridad creciente (7:3, 6:4 y 1:1) dio lugar a 1.86 g (83%) de un aceite amarillo-pálido, correspondiente al intermedio **Vb.1**.

20

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito anteriormente pero utilizando como producto de partida el intermedio **VIIa.1**, se obtuvo el producto **Va.1**.

Intermedio **Va.1** (*sin*): ---

25

Intermedio **Vb.1** (*anti*): <sup>1</sup>HRMS *m/z* calcd. for C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>SiNa [M+Na<sup>+</sup>]: 429.2073, found: 429.2099.

30 Intermedios **IVa.1** (*sin*) y **IVb.1** (*anti*) (GP = benciloxycarbonilo,  $R_1 = \text{bencilo}$ ,  $R_2 = 2\text{-feniletilo}$ ,  $R_3 = \text{etoxilo}$ , GP': *terc*-butildimetilsililo): **(2E,4R,5S)-5-((2S)-2-Benciloxycarbonilamino-3-fenilpropionilamino)-4-terc-butildimetilsililoxi-7-fenilhept-2-enoato de etilo y (2E,4S,5S)-5-((2S)-2-Benciloxycarbonilamino-3-fenilpropionilamino)-4-terc-butildimetilsililoxi-7-fenilhept-2-enoato de etilo.**

35

Una disolución del ácido carboxílico (intermedio **Vb.1**, 969mg, 2.38mmol) en acetona-H<sub>2</sub>O (12mL) enfriada en baño de hielo se trató con Et<sub>3</sub>N (389 $\mu$ L,

2.79mmol) y luego con cloroformiato de metilo (247 $\mu$ L, 3.19mmol). La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 1.5h. Luego se añadió una disolución de NaN<sub>3</sub> (309mg, 4.76mmol) en agua (1.5mL) y la mezcla se agitó enfriada en baño de hielo durante 4h, luego se vertió en un embudo de decantación y se extrajo con Et<sub>2</sub>O, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El aceite amarillo resultante se disolvió en tolueno (12mL) y se reflujo durante 35min, luego se concentró bajo vacío y el crudo se sometió al siguiente paso sin ninguna purificación.

Después una disolución del crudo anterior y (S)-benciloxicarbonilfenilalanina (911mg, 3.05mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (35mL) enfriada en baño de hielo se trató con 4-DMAP (71mg, 0.58mmol). La mezcla resultante se agitó a dicha temperatura durante 1.5h y luego a temperatura ambiente durante 6h. Luego la mezcla se concentró bajo vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice usando mezclas Hex:AcOEt de polaridad creciente (6:4) dio lugar a 752mg (48%) de un aceite, correspondiente al intermedio **IVb.1**.

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito anteriormente pero utilizando como producto de partida el intermedio **Va.1**, se obtuvo el producto **IVa.1**.

Intermedio **IVa.1** (*sin*): <sup>13</sup>C-RMN (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  173.91, 165.43, 147.09, 141.25, 136.03, 129.00, 128.45, 127.92, 126.77, 125.50, 122.10, 73.98, 68.60, 60.13, 49.00, 36.43, 32.65, 31.17, 30.34, 25.23, 13.73, -4.63, -5.44.

Intermedio **IVb.1** (*anti*): IR  $\delta$  3321, 3027, 2929, 2858, 1719, 1659, 1535, 1497, 1455, 1366, 1260, 1174, 1130, 1031, 837, 778, 746, 698 cm<sup>-1</sup>.

Intermedios **IIIa.1** (*sin*) y **IIIb.1** (*anti*) (GP = benciloxicarbonilo, R<sub>1</sub> = bencilo, R<sub>2</sub> = 2-feniletilo, R<sub>3</sub> = etoxilo): **(2E,4R,5S)-5-((2S)-2-Benciloxicarbonilamino-3-fenilpropionilamino)-7-fenil-4-hidroxihept-2-enoato de etilo y (2E,4S,5S)-5-((2S)-2-Benciloxicarbonilamino-3-fenilpropionilamino)-7-fenil-4-hidroxi-hept-2-enoato de etilo.**

A una disolución de compuesto protegido (intermedio **IVb.1**, 725mg, 1.10mmol) in THF (11mL) enfriado en baño de hielo se añadió fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (1M en THF) (5.5mL, 5.5mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 7.5 h. Pasado este tiempo, el solvente se eliminó bajo vacío y el crudo resultante se purificó por cromatografía sobre

gel de sílice usando mezclas Hex:AcOEt de polaridad creciente (1:1) dando lugar a 467mg (78%) de un sólido blanco, correspondiente al intermedio **IIIb.1**.

- 5 Siguiendo un procedimiento análogo al descrito anteriormente pero utilizando como producto de partida el intermedio **IVa.1**, se obtuvo el producto **IIIa.1**.

Intermedio **IIIa.1** (*sin*):  $^{13}\text{C}$ -RMN (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.98, 166.44, 156.39, 145.97, 141.32, 136.69, 136.27, 129.00, 128.45, 127.92, 126.77, 125.60,  
10 73.36, 67.50, 60.76, 54.07, 38.73, 32.64, 30.67, 14.44.

Intermedio **IIIb.1** (*anti*): IR  $\delta$  3438, 3309, 3029, 2927, 1690, 1642, 1532, 1495, 1455, 1385, 1369, 1302, 1258, 1219, 1190, 1135, 1041, 971, 911, 873, 750, 700, 673  $\text{cm}^{-1}$ .

15

Intermedios **IIa.1** (*sin-sin*) y **IIb.1** (*anti-sin*): (GP = benciloxicarbonilo,  $\text{R}_1$  = bencilo,  $\text{R}_2$  = 2-feniletilo,  $\text{R}_3$  = etoxilo): **(2S,3R)-3-[(1S,2S)-2-((2S)-2-Benciloxicarbonilamino-3-fenilpropionilamino)-4-fenil-1-hidroxiutil]oxirano-2-carboxilato de etilo y (2R,3S)-3-[(1R,2S)-2-((2S)-2-Benciloxicarbonilamino-3-fenilpropionilamino)-4-fenil-1-hidroxiutil]oxirano-2-carboxilato de etilo.**

20

A una disolución de TBHP (3.3M en tolueno, preparado según Hill, J.G.; Rossiter, B.E.; Sharpless, B.; *J. Org. Chem.* 1983, 48, 3607-3608; 616 $\mu\text{L}$ ,  
25 2.34 mmol) en THF (5 mL) enfriada a  $-78^\circ\text{C}$  se añadió etil litio (0.5M in benceno/ciclohexano (9/1)) (3.43mL, 1.72 mmol). La mezcla resultante se agitó a  $-78^\circ\text{C}$  durante 15 min y luego una disolución del ester insaturado (intermedio **IIIb.1**, 425mg, 0.78 mmol) en THF (3 mL) se añadió gota a gota y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Luego  
30 se añadió  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (120mg) de una vez y se agitó durante 15 min. Posteriormente se diluyó con una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 30 mL), las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El aceite crudo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando mezclas Hex:AcOEt de polaridad  
35 creciente (7:3), (6:4), (1:1), (1:2) y AcOEt) dando lugar a 175mg de un sólido blanco, correspondiente al intermedio **IIb.1**.

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito anteriormente pero utilizando como producto de partida el intermedio **IIIa.1**, se obtuvo el producto **Ila.1**.

Intermedio **Ila.1** (*sin-sin*): HRMS *m/z* calcd. for C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>SiNa [M+Na<sup>+</sup>]:  
5 429.2073, found: 429.2099.

Intermedio **Ilb.1** (*anti-sin*): <sup>13</sup>C-RMN (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.73, 168.60,  
155.81, 141.11, 136.46, 136.06, 129.31, 129.27, 128.87, 128.83, 128.57,  
128.52, 128.36, 128.27, 127.14, 126.14, 70.71, 67.26, 61.80, 58.49, 56.63,  
10 53.05, 51.29, 50.05, 38.06, 33.07, 32.40, 32.30, 32.24, 29.72, 14.14.

Compuestos **Ia.1** y **Ib.1** (GP = benciloxycarbonilo, R<sub>1</sub> = bencilo, R<sub>2</sub> = 2-  
feniletilo, R<sub>3</sub> = etoxilo): **(2S,3S)-3-[(2S)-2-((2S)-2-Benciloxycarbonilamino-3-  
fenilpropionilamino)-4-fenilbutiril]oxirano-2-carboxilato de etilo y**  
15 **(2R,3R)-3-[(2S)-2-((2S)-2-Benciloxycarbonilamino-3-fenilpropionilamino)-  
4-fenilbutiril]oxirano-2-carboxilato de etilo.**

Una disolución del epoxialcohol (intermedio **Ilb**, 50mg, 0.09mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
(3mL) enfriada en baño de hielo se trató con piridina (36μL, 0.45mmol) y el  
20 peryodinano de Dess-Martin (169mg, 0.45mmol).

La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Luego se  
paró con una disolución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub>/Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, se diluyó con  
Et<sub>2</sub>O, luego se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3x20mL), las fases orgánicas se lavaron  
(salmuera), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. El crudo se purificó a  
25 través de cromatografía sobre gel de sílice usando mezclas Hex:AcOEt de  
polaridad creciente (8:2, 7:3, 6:4, 1:1 y AcOEt) para dar 34mg (68 %) de un  
sólido blanco, correspondiente al intermedio **Ilb.1**.

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito anteriormente pero utilizando  
30 como producto de partida el intermedio **IIIa.1**, se obtuvo el producto **Ila.1**.

Compuesto **Ia.1**: HRMS *m/z* calcd. for C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>]: 581.2264,  
found: 581.2251.

35 Compuesto **Ib.1**: HRMS *m/z* calcd. for C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>]: 581.2264,  
found: 581.2258.

### **Estudios de inhibición enzimática y determinación de los valores IC<sub>50</sub>**

- La inhibición de las cisteína proteasas cruzaina, rhodasaína, catepsina B (Tb CatB) y falcipaina (FP2) se evaluó por cuantificación de la emisión de fluorescencia resultante de la ruptura proteolítica del compuesto sintético Z-Phe-Arg-AMC (Bachem). Los inhibidores **la** o **lb** se usaron en concentraciones que iban desde 10 nM a 10.000 nM (de 500 nM a 10.000nM para la Tb CatB); así se prepararon diluciones en serie en DMSO con la concentración mínima de inhibidor **la** o **lb** empleada en los cálculos y al menos 10 veces mayor que la del enzima. Estos ensayos se realizaron repartiendo el inhibidor **la** o **lb** en los 96 pocillos, la fluorescencia se registró con un fluorímetro de la marca Flex Station de Molecular Devices, excitando a 355 nm y emisión de 460 nm a 25°C, repartiendo 100 µl del sustrato con pipetas multicanal a un volumen igual de inhibidor enzima preincubado a 25°C durante 5 minutos. En cada serie de ensayos se emplearon como controles el enzima con DMSO y el enzima en presencia del conocido inhibidor irreversible K11777 (N methyl piperazine-Phe- HPhe-(CH=CHSO<sub>2</sub> Ph)), Arris Pharmaceuticals Inc., South San Francisco, CA).
- Los datos de inhibición para todos los enzimas se determinaron de forma similar: cruzaina recombinante a 4 nM con 5µM de Z-Phe-Arg-AMC (K<sub>m</sub>=1µM) en el tampón A (100 mM de acetato de sodio pH 5.5 con 5 mM de DTT y 0.001% de Triton-X 100 (Sigma)); rhodasaína recombinante a 4 nM de enzima y 5 µM Z-Phe-Arg-AMC (K<sub>m</sub> = 1 µM) en tampón A; Tb CatB recombinante a 40 nM de enzima y 5 µM de Z-Phe-Arg-AMC (K<sub>m</sub> = 60 µM) en tampón A y FP2 recombinante a 4 nM con 5µM de Z-Phe-Arg-AMC (K<sub>m</sub>=1µM) en el tampón A . Los IC<sub>50</sub> se determinaron mediante una lectura directa del semi log plot de la velocidad de reacción versus la concentración de inhibidor.
- Los ensayos de inhibición sobre *Trypanosoma brucei brucei* se realizaron a través de ATP-bioluminiscencia (Z.B. Mackey et al, Chem. Biol. Drug Des., 2006, 67, pp. 355-363).
- En la tabla 1 se muestran los valores de porcentajes de inhibición correspondientes a *Trypanosoma brucei brucei* (Tbb), cruzaina, rhodasaína y catepsina B.

Tabla 1

Ejemplo	Tbb	% inhibition (DMSO)		
		Cruzaína	Rhodesaína	TbCat B
<b>la.1</b>	42%	93%	98%	51%
<b>lb.1</b>	-2%	55%	80%	47%

- 5 En la tabla 2 se muestran los valores de IC<sub>50</sub> de las enzimas falcipaína, cruzaína, rhodesaína y TbCat B.

Tabla 2

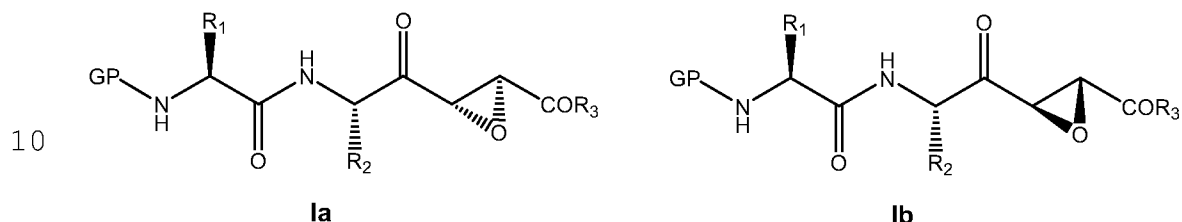
Ejemplo	IC <sub>50</sub> (nM)			
	Falcipaína	Cruzaína	Rhodesaína	TbCat B
<b>la.1</b>	71	20	3,5	>>1000
<b>lb.1</b>	44	50	30	400

- 10 Los compuestos **la.1** y **lb.1** son muy activos frente a rhodesaína y cruzaína pero no para la cathepsina B lo que denota su selectividad.

- La efectividad de los compuestos de la invención también se puede comprobar mediante ensayos celulares o modelos animales in vivo. Los modelos animales de trypanosomiasis, enfermedad de Chagas y malaria son conocidos en el estado de la técnica.
- 15

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto diastereoisomérico sustancialmente puro de fórmula **1a**,  
alternativamente **1b**, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o  
5 un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, incluyendo un  
hidrato,



donde GP es un grupo protector;

- 15  $R_1$  es un radical seleccionado del grupo que consiste en fenilmetilo, 4-hidroxifenilmetilo, (1*H*-indol-3-il)metilo y (1*H*-imidazol-4-il)metilo;

- $R_2$  es un radical seleccionado del grupo que consiste en -H, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>SH, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>Ph, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  
20 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)CONH<sub>2</sub>,  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHC(NH)NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>, imidazol-4-ilmetilo, 4-hidroxifenilmetilo, (1*H*-indol-3-il)metilo, (1*H*-imidazol-4-il)metilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar; y

- $R_3$  es un radical seleccionado del grupo que consiste en -O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo, -O(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alquenilo, -O(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alquinilo, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo-Ar, -OAr, -NR<sup>a</sup>Ar, -N(R<sup>a</sup>)[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo-Ar], -NR<sup>a</sup>OAr y -N(R<sup>a</sup>)[O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo-Ar];

donde n representa un valor seleccionado entre 2 y 3;

- 30 Ar es un radical de carbono o nitrógeno de un anillo conocido carbocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros o bicíclico de 8 a 10 miembros, que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O, y que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más radicales seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OH, -CHO,  
35 -SH, -NO<sub>2</sub>, -CN, -F, -Cl, -Br, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo opcionalmente sustituido por uno o más radicales seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br y -OH; -O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo opcionalmente sustituido por uno o

más radicales seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br y -OH; -CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo, -OCO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo, -S(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo, -SO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo, -SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo, -SO<sub>2</sub>O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo, -OSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; y

5

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> representan independientemente un radical -H o -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo.

2. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula **1a**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo un hidrato.

10

3. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 donde GP es un radical seleccionado del grupo que consiste en benciloxicarbonilo, morfolinocarbonilo y *N*-metilcarbonilo; R<sub>1</sub> es un radical fenilmetilo, R<sub>2</sub> es un radical 2-feniletilo y R<sub>3</sub> es un radical -O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo.

15

4. Compuesto según la reivindicación 3, donde GP es un radical benciloxicarbonilo; R<sub>1</sub> es un radical fenilmetilo, R<sub>2</sub> es un radical 2-feniletilo y R<sub>3</sub> es un radical etoxilo.

20

5. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo un hidrato junto con cantidades apropiadas de excipientes farmacéuticamente aceptables.

25

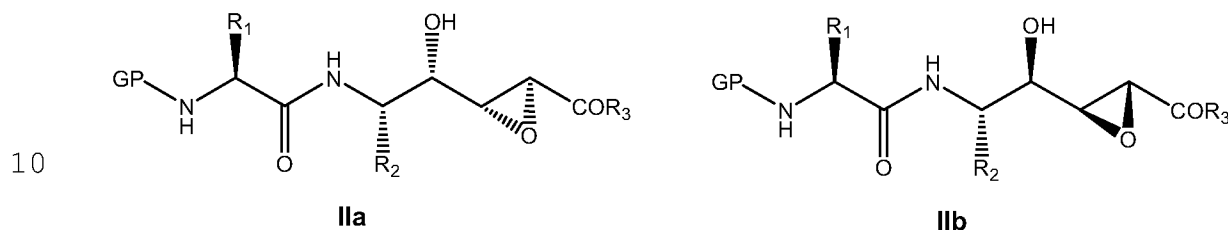
6. Uso de un compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de enfermedades mediadas por la inhibición de una cisteína-proteasa seleccionada del grupo que consiste en cruzaína, rhodesaína y falcipaína.

30

7. Uso de un compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en la enfermedad de Chagas, la tripanosomiasis africana y la malaria.

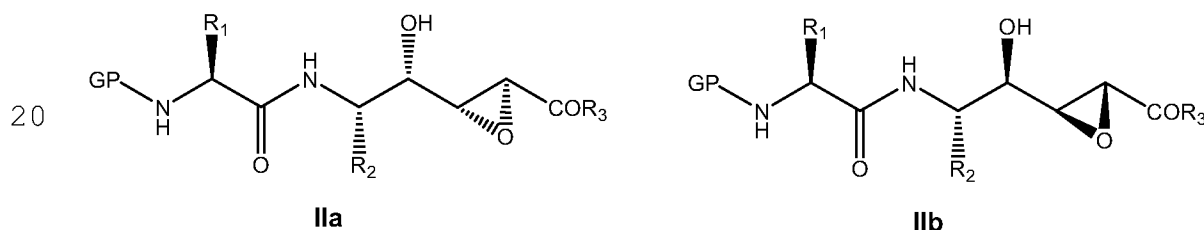
35

8. Procedimiento de preparación de un compuesto diastereoisomérico sustancialmente puro de fórmula **Ia**, alternativamente **Ib**, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, incluyendo un hidrato, que comprende la oxidación de un compuesto de fórmula **IIa**, alternativamente **IIb** con un agente oxidante adecuado:



donde GP, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen el significado indicado en la reivindicación 1.

15 9. Compuesto diastereoisomérico de fórmula **IIa**, alternativamente **IIb**, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, incluyendo un hidrato,



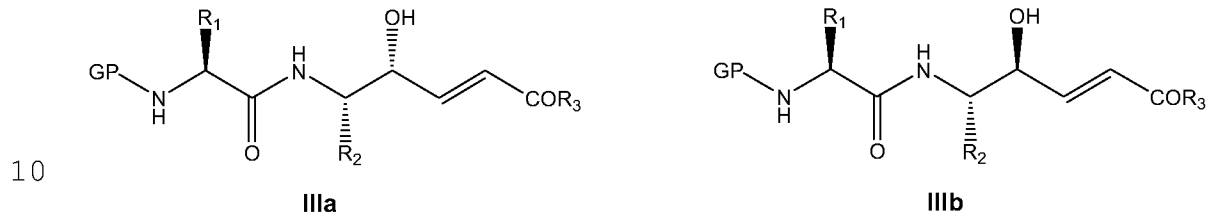
donde GP, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen el significado indicado en la reivindicación 1.

25 10. Compuesto según la reivindicación 9 de fórmula **IIa**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo un hidrato.

30 11. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 10 donde GP es un radical seleccionado del grupo que consiste en benciloxycarbonilo, morfolinocarbonilo y *N*-metilcarbonilo; R<sub>1</sub> es un radical fenilmetilo, R<sub>2</sub> es un radical 2-feniletilo y R<sub>3</sub> es un radical -O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo.

35 12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11 donde GP es un radical benciloxycarbonilo; R<sub>1</sub> es un radical fenilmetilo, R<sub>2</sub> es un radical 2-feniletilo y R<sub>3</sub> es un radical etoxilo.

13. Procedimiento de preparación de un compuesto diastereoisomérico de fórmula **IIa**, alternativamente **IIb**, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, incluyendo un hidrato, que comprende la epoxidación de un compuesto de fórmula **IIIa** o **IIIb** respectivamente con un agente epoxidante adecuado:



donde GP, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen el significado indicado en la reivindicación 1.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/ ES 2008/070116

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

see extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
C07D, C07K, A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CIBEPAT, EPODOC, WPI, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, NPL, XPESP

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	GONZÁLEZ, F.V. et al. "Dipeptidyl- $\alpha,\beta$ -epoxyesters as potent irreversible inhibitors of the cysteine proteases cruzain and rhodesain". Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2007, Volume 17, pages 6697-6700. [Available on line 22 October 2007]. See page 6697; page 6698, scheme 2.	1-13
A	ROUSH, W.R. et al. "Design and synthesis of dipeptidyl $\alpha',\beta'$ -Epoxy ketones, potent irreversible inhibitors of the cysteine protease cruzain". Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1998, Volume 8, pages 2809-2812. See page 2809, figure.	1-13
A	SPALTENSTEIN, A. et al. "Design and Synthesis of Novel Protease Inhibitors. Tripeptide $\alpha',\beta'$ -Epoxyketones as Nanomolar Inactivators of the Proteasome". Tetrahedron Letters, 1996, Volume 37, Issue 9, page 1343-1346. See page 1344, scheme 1.	1-13

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>
---	--

Date of the actual completion of the international search

21 October 2008 (21.10.2008)

Date of mailing of the international search report

(17/11/2008)

Name and mailing address of the ISA/  
O.E.P.M.

Paseo de la Castellana, 75 28071 Madrid, España.  
Facsimile No. 34 91 3495304

Authorized officer

G. Esteban García

Telephone No. +34 91 349 54 25

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES 2008/070116

C (continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DRAHL, C. et al. "Protein-Reactive Natural Products". Angewandte Chemie International Edition, 2005, Volume 44, pages 5788-5809. See page 5794, part 2.3.	1-13
A	GROLL, M. et al. "Crystal Structure of Epoxomicin:20S Proteasome Reveals a Molecular Basis for Selectivity of $\alpha'$ , $\beta'$ -Epoxyketone Proteasome Inhibitors". Journal of the American Chemical Society, 2000, Volume 122, pages 1237-1238.	1-13

**CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

***C07D 303/48*** (2006.01)

***C07K 5/06*** (2006.01)

***A61K 31/336*** (2006.01)

***A61K 38/05*** (2006.01)

***A61P 33/06*** (2006.01)

# INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°  
PCT/ ES 2008/070116

## A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

Ver hoja adicional

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

## B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)  
C07D, C07K, A61K, A61P

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

CIBEPAT, EPODOC, WPI, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, NPL, XPESP

## C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°
P,X	GONZÁLEZ, F.V. et al. "Dipeptidyl- $\alpha,\beta$ -epoxyesters as potent irreversible inhibitors of the cysteine proteases cruzain and rhodesain". Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2007, Volumen 17, páginas 6697-6700. [Disponible en línea el 22 de Octubre de 2007]. Ver página 6697; página 6698, esquema 2.	1-13
A	ROUSH, W.R. et al. "Design and synthesis of dipeptidyl $\alpha',\beta'$ -Epoxy ketones, potent irreversible inhibitors of the cysteine protease cruzain". Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1998, Volumen 8, páginas 2809-2812. Ver página 2809, figura.	1-13
A	SPALTENSTEIN, A. et al. "Design and Synthesis of Novel Protease Inhibitors. Tripeptide $\alpha',\beta'$ -Epoxyketones as Nanomolar Inactivators of the Proteasome". Tetrahedron Letters, 1996, Volumen 37, Número 9, páginas 1343-1346. Ver página 1344, esquema 1.	1-13

En la continuación del Recuadro C se relacionan otros documentos  Los documentos de familias de patentes se indican en el Anexo

<p>* Categorías especiales de documentos citados:</p> <p>"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.</p> <p>"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.</p> <p>"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).</p> <p>"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.</p> <p>"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.</p>	<p>"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.</p> <p>"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.</p> <p>"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.</p> <p>"&amp;" documento que forma parte de la misma familia de patentes.</p>
--	--

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.  
21 Octubre 2008 (21.10.2008)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional  
17 de Noviembre de 2008 (17/11/2008)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional  
O.E.P.M.

Funcionario autorizado  
G. Esteban García

Paseo de la Castellana, 75 28071 Madrid, España.  
N° de fax 34 91 3495304

N° de teléfono +34 91 349 54 25

# INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°

PCT/ES 2008/070116

C (continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°
A	DRAHL, C. et al. "Protein-Reactive Natural Products". Angewandte Chemie International Edition, 2005, Volumen 44, páginas 5788-5809. Ver página 5794, apartado 2.3.	1-13
A	GROLL, M. et al. "Crystal Structure of Epoxomicin:20S Proteasome Reveals a Molecular Basis for Selectivity of $\alpha'$ , $\beta'$ -Epoxyketone Proteasome Inhibitors". Journal of the American Chemical Society, 2000, Volumen 122, páginas 1237-1238.	1-13

**CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD**

***C07D 303/48*** (2006.01)

***C07K 5/06*** (2006.01)

***A61K 31/336*** (2006.01)

***A61K 38/05*** (2006.01)

***A61P 33/06*** (2006.01)