(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 300 790**

(51) Int. Cl.:
C07D 273/02 (2006.01)
C07D 291/08 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/33 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Número de solicitud europea: **04740596 .4**
(86) Fecha de presentación : **02.07.2004**
(87) Número de publicación de la solicitud: **1654241**
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **10.05.2006**

(54) Título: **Compuestos macrocíclicos que tienen actividad de inhibición de la proteasa aspártica y usos farmacéuticos de los mismos.**

(30) Prioridad: **03.07.2003 GB 0315654**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.06.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.06.2008

(73) Titular/es: **Novartis AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

(72) Inventor/es: **Betschart, Claudia y**
Tintelnot-Blomley, Marina

(74) Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

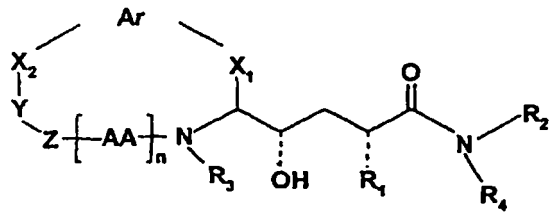
Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

Compuestos macrocíclicos que tienen actividad de inhibición de la proteasa aspártica y usos farmacéuticos de los mismos.

La presente invención se relaciona con los compuestos macrocíclicos novedosos, su preparación, su uso como productos farmacéuticos y las composiciones farmacéuticas que los contienen.

Más particularmente la invención proporciona los compuestos de fórmula I



I

en donde

R_1 es un alquilo (C_{1-8}), alcoxi (C_{1-4}) alquilo (C_{1-4}), hidroxialquilo (C_{1-6}), alquilo (C_{1-4}) alquiltio (C_{1-4}), alquenilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-7}), cicloalquilo (C_{3-7}) alquilo (C_{1-4}), piperidinil o pirrolidinil,

R_2 y R_4, independientemente, son hidrógeno o alquilo (C_{1-8}), cicloalquilo (C_{3-7}), cicloalquilo (C_{3-7}) alquilo (C_{1-4}), aril, arilalquilo (C_{1-4}), heteroaril o heteroarilalquilo (C_{1-4}) opcionalmente sustituido, o

R_2 y R_4, junto con el nitrógeno al cual ellos están unidos, forman un grupo piperidino, pirrolidinil, morfolino o piperazinil opcionalmente sustituido,

R_3 es un hidrógeno o alquilo (C_{1-4}),

X_1 es CH_2,

X_2 es CH_2, O, S, CO, COO, OCO, NHCO, CONH, o NR, siendo R un hidrógeno o un alquilo (C_{1-4}),

Y es un alquileno (C_{1-8}) o alquilenoxi (C_{1-8}) alquileno (C_{1-6}), alquenileno (C_{1-8}) o alquenilenoxi (C_{1-8}) alquileno (C_{1-6}),

Ar es un anillo fenil opcionalmente mono- di- o tri-sustituido por, independientemente, un hidroxi o halógeno, por lo cual X_1 y X_2 están en la posición meta o para a cada uno,

y cada

Z es CO,

AA es un alfa-aminoácido natural o no natural, y

n es 0 ó 1,

o

Z es SO_2,

AA es un grupo etilencarbonil opcionalmente sustituido (derivado de un alfa-aminoácido natural o no natural por reposición del nitrógeno por un grupo metileno), y

n es 1

en la forma de base libre o de sal de adición de ácido.

Halógeno indica un flúor, bromo, cloro o yodo.

Cuando R_2 y/o R_4 es un alquilo o cicloalquilo sustituido, o junto con el nitrógeno al cual ellos están unidos, forman un grupo piperidino, pirrolidinil, morfolino o piperazinil sustituido, los sustituyentes pueden ser uno a tres grupos seleccionado de hidroxi, hidroxialquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4})alquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4})alcoxi (C_{1-4}),

alquilsulfonil (C_{1-4}), alcoxicarbonil (C_{1-4}), alquilcarboniloxi (C_{1-4}), alquilcarbonilamino (C_{1-4}), alquilcarbonil (C_{1-4}), sulfonil (C_{1-4}), ciano, oxo, hetero cicloalquilo (C_{3-7}) o heteroarilo.

Cuando R_2 y/o R_4 es un aril o heteroarilo sustituido, los sustituyentes pueden ser uno a tres grupos seleccionados de un halógeno, hidroxi, ciano, trifluorometil, carboxi, alquiloxicarbonil (C_{1-4}), alquilcarbamoil (C_{1-4}), alquilsulfonil (C_{1-4}), alquilcarboniloxi (C_{1-4}), alquilcarbonil (C_{1-4}), alquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}) o hidroxialquilo (C_{1-4}).

Aril es un anillo de 5 miembros aromático opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido por, independientemente, un hidroxi, ciano, trifluorometil, carboxi, alquiloxicarbonil (C_{1-4}), alquilcarbamoil (C_{1-4}), alquilsulfonil (C_{1-4}), alquilcarboniloxi (C_{1-4}), alquilcarbonilamino(C_{1-4}), alquilcarbonil (C_{1-4}), alquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}) o hidroxialquilo (C_{1-4}). También se puede fusionar con un cicloalquilo o anillo aromático o heteroaromático adicional (por ejemplo para formar un grupo naftil, quinolinil, indolil).

Heteroaril es un anillo aromático de 5- o 6- miembros en el cual 1, 2 o 3 átomos son heteroátomos independientemente seleccionados de O, N y S, opcionalmente mono- di- o tri.sustituido por, independientemente, un hidroxi o un halógeno. Heteroaril es por ejemplo el 1-metil-1 H-pirrol-2-il o 1 H-imidazol-2-il. También se puede fusionar con un cicloalquilo o un anillo aromático o heteroaromático adicional (por ejemplo para formar un grupo quinolinil, indolil).

Cualquier grupo alquilo o alcoxi es lineal o ramificado y es preferiblemente un metil o metoxi.

En la fórmula I los siguientes significados se prefieren independientemente, colectivamente o en cualquier combinación o sub-combinación:

R_1 es preferiblemente un alquilo (C_{1-8}), más preferiblemente un alquilo (C_{1-4}), en particular metil, etil o propil.

R_2 es preferiblemente un alquilo (C_{1-8}), más preferiblemente un alquilo (C_{1-6}), en particular metil, etil o propil, o butil, tal como un n-butil, sec-butil o ter-butil.

R_3 es preferiblemente un hidrógeno.

R_4 es preferiblemente un hidrógeno.

X_2 es preferiblemente un metileno u oxígeno.

Y es preferiblemente un alquileno (C_{1-8}), más preferiblemente un alquileno (C_{3-6}).

Ar es preferiblemente un fenileno no sustituido por lo cual X_1 y X_2 están en la posición meta a cada uno.

AA es preferiblemente seleccionado de -N(H)-CH(CH_3)-C(O)-, -CH_2-CH(CH_3)-C(O)- y -CH_2-CH_2-C(O)-.

Una modalidad preferida de la presente invención se relaciona con los compuestos de fórmula I, en donde

R_1 es un alquilo (C_{1-8}), alcoxi (C_{1-4})alquilo (C_{1-4}), hidroxialquilo (C_{1-6}), alquilo (C_{1-4}) alquiltio (C_{1-4}), alquenilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-7}), cicloalquilo (C_{3-7})alquilo (C_{1-4}), piperidinil o pirrolidinil,

R_2 y R_4, independientemente, son

(a) hidrógeno

(b) alquilo (C_{1-8}), cicloalquilo (C_{3-7}) o cicloalquilo (C_{3-7})alquilo (C_{1-4}), en cada caso opcionalmente sustituido por uno a tres grupos seleccionados de un hidroxi, hidroxialquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4})alquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}) alcoxi (C_{1-4}), alquilsulfonil (C_{1-4}), alcoxicarbonil (C_{1-4}), alquilcarboniloxi (C_{1-4}), alquilocarbonilamino (C_{1-4}), alquilcarbonil (C_{1-4}), sulfonil (C_{1-4}), ciano, oxo, hetero cicloalquilo (C_{3-7}) o heteroaril, o

(c) aril, arilalquilo (C_{1-4}), heteroaril o heteroaril alquil (C_{1-4}), en donde en los últimos dos radicales heteroarilo indican un anillo aromático de 5- o 6- miembros en el cual 1, 2 o 3 átomos son heteroátomos independientemente seleccionados de O, N y S, en donde todos los radicales son opcionalmente sustituidos por uno a tres grupos seleccionados de halógeno, hidroxi, ciano, trifluorometil, carboxi, alquiloxicarbonil (C_{1-4}), alquilcarbamoil (C_{1-4}), alquilsulfonil (C_{1-4}), alquilcarboniloxi (C_{1-4}), alquilcarbonil (C_{1-4}), alquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}) o hidroxialquil (C_{1-4}), o

R_2 y R_4, junto con el nitrógeno al cual ellos están unidos, forman un grupo piperidino, pirrolidinil, morfolino o piperazinil, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido por uno a tres grupos seleccionados de un hidroxi, hidroxialquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4})alquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4})alcoxi (C_{1-4}), alquilsulfonil (C_{1-4}), alcoxicarbonil (C_{1-4}), alquilcarboniloxi (C_{1-4}), alquilcarbonilamino (C_{1-4}), alquilcarbonil (C_{1-4}), sulfonil (C_{1-4}), ciano, oxo, hetero cicloalquilo (C_{3-7}) o heteroaril,

R_3 es un hidrógeno o alquilo (C_{1-4}),

X_1 es CH_2,

X_2 es CH_2, O, S, CO, COO, OCO, NHCO, CONH, o NR, siendo R un hidrógeno o un alquilo (C_{1-4}),

Y es un alquileno (C_{1-8}) o alquilenoxi (C_{1-8}) alquileno (C_{1-6}), alquenileno (C_{1-8}) o alquenilenoxi (C_{1-8}) alquileno (C_{1-6}),

Ar es un anillo fenil opcionalmente mono- di- o tri-sustituido por, independientemente, hidroxi o halógeno, por lo cual X_1 y X_2 están en la posición meta o para a cada uno,

y cada

Z es CO,

AA es un alfa-aminoácido natural o no natural, y

n es 0 ó 1,

Z es SO_2,

AA es un grupo etilencarbonil opcionalmente sustituido (derivado de un alfa-aminoácido natural o no natural por reposición del nitrógeno por un grupo metileno), y

n es 1.

Especialmente se prefieren los compuestos de fórmula I, en donde

R_1 es un alquilo (C_{1-4}),

R_2 es un alquilo (C_{1-6}),

R_3 es un hidrógeno o alquilo (C_{1-4}),

R_4 es un hidrógeno,

X_1 es CH_2,

X_2 es CH_2 ó O,

Y es un alquileno (C_{1-8}),

Ar es un fenileno no sustituido, por lo cual X_1 y X_2 están en la posición meta a cada uno,

y cada

Z es CO,

AA es un alfa-aminoácido natural o no natural, y

n es 0 ó 1,

o

Z es SO_2,

AA es un grupo etilencarbonil opcionalmente sustituido (derivado de un alfa-aminoácido natural o no natural por la reposición del nitrógeno por un grupo metileno), y

n es 1.

Más preferidos son los compuestos de la fórmula I, en donde

R_1 es un alquilo (C_{1-4}),

R_2 es un alquilo (C_{1-6}),

R_3 es un hidrógeno o alquilo (C_{1-4}),

R_4 es un hidrógeno,

X_1 es CH_2,

X_2 es CH_2 o O,

Y es un alquileno (C_{3-6}),

Ar es fenileno no sustituido por lo cual X_1 y X_2 están en la posición meta a cada uno,

y cada

Z es CO,

AA es -N(H)-$CH(CH_3)_m$-C(O)-, en donde m es 0 o 1 y

n es 0 ó 1,

o

Z es SO_2,

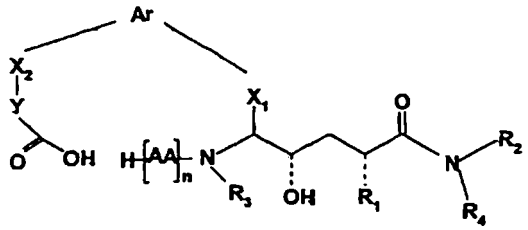
AA es -CH_2-$CH(CH_3)$-C(O)- o -CH_2-CH_2-C(O)- y

n es 1.

Más preferidos son aquellos compuestos como los descritos en los Ejemplos.

En otro aspecto, la invención proporciona un proceso para la producción de los compuestos de fórmula I y sus sales, que comprende las etapas de

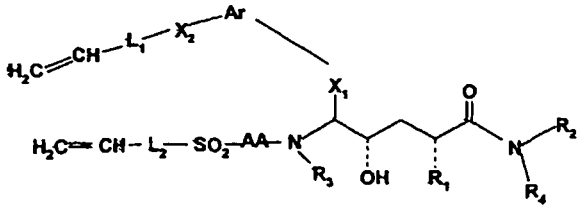
a) para la producción de un compuesto de la fórmula I en donde Z es CO, ciclización por la formación de una amida de un compuesto de fórmula II



II

en donde R_1, R_2, R_3, R_4, X_1, X_2, Y, Ar, AA y n son como se definen anteriormente,

b) para la producción de un compuesto de fórmula I en donde Z es SO_2 y Y es alquenileno (C_{1-8}) o alquenilenoxi (C_{1-8}) alquileno (C_{1-6}), ciclización mediante la metátesis de un compuesto de fórmula III



III

en donde R_1, R_2, R_3, R_4, X_1, X_2, Ar y AA son como se definen arriba y L_1 y L_2, independientemente son grupos alquileno o alquilenoxialquileno, o

c) para la producción de un compuesto de fórmula I en donde Z es SO_2 y Y es alquileno (C_{1-8}) o alquilenoxi (C_{1-8}) alquileno (C_{1-6}), la hidrogenación de un compuesto de fórmula I en donde Z es SO_2 y Y es un alquenileno (C_{1-8}) o alquenilenoxi (C_{1-8}) alquileno (C_{1-6}),

y la recuperación del compuesto así obtenido de fórmula I en la forma de base libre o de sal de adición de ácido.

Las reacciones se pueden realizar de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo la ciclización del proceso A se pueden realizar como se describe en el Ejemplo 1.

El tratamiento final de las mezclas de reacción y purificación de los compuestos, así obtenidos se pueden realizar de acuerdo con procedimientos conocidos.

Las sales de adición de ácido se pueden producir a partir de las bases libres, de manera conocida, y viceversa.

La materia prima de la fórmula II se puede producir por ejemplo como se describe en el Ejemplo 1.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, desde este momento se refieren como agentes de la invención, mostrando las propiedades farmacológicas valiosas, cuando se probaron *in vitro* y en animales, y son por consiguiente útiles como productos farmacéuticos.

Los agentes de la invención son inhibidores de las proteasas aspárticas y se pueden utilizar para el tratamiento de desórdenes relacionados con el proceso mediante tales enzimas. Particularmente, inhiben la beta-secretasa y como tal, inhibir la generación del beta-amiloide y la posterior agregación en oligómeros y fibrilas.

Ensayo 1

Inhibición de la BACE

La BACE recombinante (dominio extracelular, expresado en baculovirus y purificado utilizando métodos estándar) a una concentración de 6 nM se incubó con el compuesto de prueba a varias concentraciones por 1 hora a temperatura ambiente en solución reguladora de acetato 100 mM, pH 4,5, que contiene 0,1% de CHAPS. Sustrato del péptido sintético Mca-Ser-Glu-Val-Asn-Leu-Asp-Ala Glu-Phe-Lys (DNP) se adiciona a una concentración final de 3 μM y el incremento en la fluorescencia se registra a una excitación de 325 nm y emisión a 400 nm en un espectro-fluorímetro de microplaca por 20 minutos en intervalos de 1-minuto. Los valores IC_{50} se calcularon del porcentaje de inhibición de la actividad de BACE, como una función de la concentración del compuesto de prueba.

Ensayo 2

Inhibición de BACE-2

La BACE-2 recombinante (dominio extracelular, expresado en baculovirus y purificado utilizando métodos estándar) a una concentración de 2,5 nM se incubó con el compuesto de prueba a varias concentraciones por 1 hora a temperatura ambiente en solución reguladora de acetato 100 mM, pH 4,5, que contiene 0,1% de CHAPS. Sustrato de péptido sintético Mca-Ser-Glu-Val-Asn-Leu-Asp-Ala-Glu-Phe-Lys(DNP) se adiciona a una concentración final de 3 μM y el incremento en fluorescencia se registra a una excitación de 325 nm y emisión a 400 nm en un espectro-fluorímetro de microplaca por 20 minutos a intervalos de 1-minuto. Los valores IC_{50} se calcularon a partir del porcentaje de inhibición de la actividad de BACE-2 como una función de la concentración del compuesto de prueba.

Ensayo 3

Inhibición de la Catepsina D

La Catepsina D recombinante (expresada como procatepsina D en baculovirus, purificada utilizando métodos estándar y activada mediante incubación en solución reguladora de formato de sodio pH 3,7) se incubó con el compuesto de prueba a varias concentraciones por 1 hora a temperatura ambiente en solución reguladora de formato de sodio 100 mM, pH 3,1. Sustrato del péptido sintético Mca-Gly-Lys-Pro-lle.Leu-Phe-Phe-Arg-Leu-Lys(DNP)-D-Arg-NH_2 se adiciona a una concentración final de 2 μM y el incremento en fluorescencia se registra a una excitación de 325 nm y emisión de 400 nm en un espectro-fluorímetro de microplaca por 20 minutos a intervalos de 1-minuto. Los valores lC_{50} se calcularon a partir del porcentaje de inhibición de la actividad de la catepsina D, como una función de la concentración del compuesto de prueba. En el ensayo descrito, los agentes de la presente invención muestran los valores IC_{50} entre cerca de 0,2 y 5 μM, en particular entre 0,2 y 2 μM.

Ensayo 4

Inhibición de la liberación celular del péptido amiloide 1-40

Las células de ovario de hámster Chino, se transfectan con el gen para la proteína precursor amiloide. Las células se colocan en placas a una densidad de 8.000 células/pozo en una placa de microtitulación de 96-pozos y se cultivan por 24 horas en medio de cultivo celular DMEM que contiene 10% de FCS. El compuesto de ensayo se adiciona a las células en varias concentraciones, y las células se cultivan por 24 horas en presencia del compuesto de prueba. Los sobrenadantes se recolectaron, y se determina la concentración del péptido amiloide 1-40 utilizando un ELISA de dos fases. La potencia del compuesto se calcula a partir del porcentaje de inhibición de liberación del péptido amiloide como una función de la concentración del compuesto de prueba.

Ensayo 5

Citotoxicidad

La citotoxicidad del compuesto de prueba se determina utilizando, las células de ovario de hámster Chino transfectadas con el gen para la proteína precursor amiloide. Las células se colocan en placas a una densidad de 8.000 células/pozo en una placa de microtitulación de 96-pozos y se cultivan por 24 horas en medio de cultivo celular DMEM que contiene 10% de FCS. El compuesto de ensayo se adiciona a las células en varias concentraciones, y las células se cultivan por 24 horas en presencia del compuesto de prueba. Después de retirar el sobrenadante, el porcentaje de células vivas y muertas se determina utilizando una lectura colorimétrica (método-MTS), el cual mide las enzimas dehidrogenasa mitocondrial en células vivas.

Los agentes de la invención son por consiguiente útiles por ejemplo para el tratamiento y/o prevención de desórdenes neurológicos y vasculares, relacionados con la generación y/o agregación del beta-amiloide tales como, enfermedades neurodegenerativas como enfermedad de Alzheimer, Síndrome de Down, deterioro de la memoria y cognitivo, demencia, neuropatía amiloide, inflamación del cerebro, trauma nervioso y del cerebro, amiloidosis vascular, o hemorragia cerebral con amiloidosis.

Algunos de los agentes de la invención también inhiben la BACE2 (APP-enzima de división 2 sitio-beta) o Catepsina D, homólogos cercanos de la beta-secretasa. Debido a la correlación de la expresión de BACE2 y CathD con un potencial más tumorigénico y metástico de las células tumorales, tales inhibidores son útiles para la supresión del proceso de metástasis asociado con las células tumorales.

Para las indicaciones mencionadas anteriormente, la dosificación apropiada por supuesto variará dependiendo de, por ejemplo, el compuesto empleado, el huésped, el modo de administración y la naturaleza y severidad de la condición que será tratada. Sin embargo, en general, se indican resultados satisfactorios en animales, que se obtienen a una dosificación diaria desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100, preferiblemente cerca de 1 a aproximadamente 50 mg/kg peso corporal animal. En mamíferos grandes, por ejemplo humanos, una dosificación diaria indicada está, en el rango cerca de 10 a aproximadamente 2.000, preferiblemente cerca de 10 a aproximadamente 200 mg de un agente de la invención, la cual convenientemente se administra, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces por día o en forma de liberación sostenida.

El agente de la invención se puede administrar por cualquier ruta convencional, en particular vía entérica, preferiblemente vía oral, por ejemplo en la forma de tabletas o cápsulas, o vía parenteral, por ejemplo en la forma de soluciones o suspensiones inyectables.

De acuerdo con lo precedente, la presente invención también proporciona un agente de la invención, para utilizar como un producto farmacéutico, por ejemplo para el tratamiento de desórdenes neurológicos y vasculares relacionados con la generación y/o agregación del beta-amiloide.

La presente invención adicionalmente proporciona una composición farmacéutica que comprende un agente de la invención en asociación con al menos un vehículo o diluente farmacéutico. Tales composiciones se pueden fabricar de manera convencional. La formas de dosificación por unidad contienen, por ejemplo, cerca de 1 a aproximadamente 1.000, preferiblemente cerca de 1 a aproximadamente 500 mg de un agente de la invención.

Los agentes de la invención se pueden administrar solo o en combinación con otros agentes farmacéuticos efectivos, en el tratamiento de las condiciones mencionadas arriba. Los otros agentes farmacéuticos se pueden seleccionar especialmente a partir del donepezilo clorhidrato, por ejemplo, en la forma como se comercializa bajo la marca Aricept™, rivastigmina, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca Exelon™ y bromhidrato de galantamina por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca Reminyl™.

La combinación farmacéutica puede ser en la forma de una forma de dosificación por unidad, por lo cual cada dosificación por unidad comprenderá una cantidad predeterminada de los dos componentes, en mezcla con vehículos o diluentes farmacéuticos apropiados. Como alternativa, la combinación puede ser en la forma de un empaque que contiene los dos componentes por separado, por ejemplo un paquete o un dispositivo dispensador adaptado para la administración concomitante o separada de los dos agentes activos, en donde estos agentes se arreglan por separado.

Además la presente invención proporciona el uso de un agente de la invención, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquiera de los desórdenes neurológicos y vasculares relacionados con la generación y/o agregación del beta-amiloide.

En aún otro aspecto la presente invención proporciona un método para el tratamiento de cualquiera de los desórdenes neurológicos y vasculares relacionados con la generación y/o agregación del beta-amiloide, en un sujeto con necesidad de dicho tratamiento, que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad efectiva terapéuticamente de un agente de la invención.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Abreviaturas generales

BOC	ter-butoxicarbonil
BOP	benotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio hexafluorofosfato
DMPU	N, N'-dimetilpropilenourea
EDCI	1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida clorhidrato
EtOAc	acetato de etilo
h	horas
HOBt	hidroxibenzotriazol
HPLC	cromatografía de alta resolución
min	minutos
MS	espectroscopia de masas
rt	temperatura ambiente
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano.

Ejemplo 1

(2R,4S)-N-Butil-4-hidroxi-2-metil-4-((10S,13S)-10-metil-8,11-dioxo-2-oxa-9,12-diaza-biciclo [13.3.1]nonadeca-1 (18),15(19),16-trien-13-il)-butiramida

a) *ácido [1-Benzenesulfonil-2-(3-benziloxi-fenil)-etil]-carbámico ter-butil ester*

Una suspensión del (3-Benziloxi-fenil)-acetaldehido (20,6 g, 91 mmol), ter-butilcarbamato (10,7 g, 91 mmol, 1eq), bencenosulfinato de sodio (18,3 g, 109 mmol, 1,2 eq) y ácido fórmico (5,2 ml, 137 mmol, 1,5 eq) en 155 ml de acetonitrilo se agita a 80ºC por 4 H. Después de enfriar a rt la mezcla se lleva en EtOAc. La solución se lava con bicarbonato y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. El residuo (37,3 g) se utiliza para la siguiente etapa sin otra purificación.

b) *ácido [(S*)-2-(3-Benziloxi-fenil)-1-((S*)-5-oxo-2,5-dihidro-furan-2-il)-etil]-carbámico ter-butil ester*

5 H-Furan-2-ona (11,2 ml, 160 mmol, 2 eq) en THF (60 ml) se adiciona lentamente a una solución de litio diisopropilamida (80 ml de solución comercial 2M en THF/heptano/etilbenceno, 160 mmol, 2 eq) en THF (180 ml) a -78ºC. La mezcla se agita por otros 20 min a -78ºC antes se le adiciona el ácido [1-Bencenosulfonil-2-(4-benziloxi-fenil)-etil]-carbámico ter-butil ester (37,3 g, 80 mmol) en THF (220 ml) a la misma temperatura. Después de agitar por otros 45 min a -78ºC se le adiciona solución de bicarbonato acuoso y la mezcla de reacción se lleva en EtOAc. La capa orgánica se lava con bicarbonato y salmuera y se seca sobre sulfato de magnesio. La evaporación del solvente da un residuo que se purifica por cromatografía en silica utilizando hexano/EtOAc 9/1 a 7/3. El producto se vuelve a cristalizar a partir de éter/hexano para dar el producto como cristales de color blanco.

1 H-NMR (400 MHz, CDCl3): 7,45-7,2 (m, 7 H), 6,9-6,85 (m, 3 H), 6,06 (d, 1 H), 5,07 (s, 2 H), 4,90 (d, 1 H), 4,50 (d, 1 H), 4,20 (q, 1 H), 3,01 (dd, 1 H), 2,91 (dd, 1 H), 1,38 (s, 9 H).

c) *Ácido [(S*)-2-(3-Benziloxi-fenil)-1-((S*)-5-oxo-tetrahidro-furan-2-il)-etil]-carbámico ter-butil ester*

El ácido [(S*)-2-(4-Benziloxi-fenil)-1-((S*)-5-oxo-2,5-dihidro-furan-2-il)-etil]-carbámico ter-butil ester (11,1 g, 27 mmol) se hidrogena (1 atm H_2) a rt en THF (550 ml) con Pt/C como catalizador (5% Engelhard 4709, 2,3 g) durante 1 H. El catalizador se filtra completamente y el filtrado se evapora. La purificación por cromatografía en silica (Flashmaster, hexano a hexano/EtOAc 55/45 durante 40 min) da el producto como aceite de color amarillento.

1 H-NMR (400 MHz, CDCl3): 7,45-7,2 (m, 6 H), 6,9-6,8 (m, 3 H), 5:06 (s, 2 H), 4,61 (d, 1 H), 4,44 (t, 1 H), 4,00 (q, 1 H), 2,95 (dd, 1 H), 2,85 (dd, 1 H), 2,6-2,45 (m, 2 H), 2,15-2,1 (m, 2 H), 1,42 (s, 9 H).

d) *Ácido [(S*)-2-(3-Benziloxi-fenil)-1-((2S*,4R*)-4-metil-5-oxo-tetrahidro-furan-2-il)-etil]-carbámico ter-butil ester*

A una solución del ácido [(S*)-2-(4-Benziloxi-fenil)-1-((S*)-5-oxo-2,5-dihidro-furan-2-il)-etil]-carbámico terbutil ester (11,4 g, 27,7 mmol) en THF (35 ml) y DMPU (5 ml, 42 mmol, 1,5 eq) a -78ºC se le adiciona gota a gota litio bis-(trimetilsilil)-amida (55 ml 1M solución en THF, 55 mmol, 2 eq). Después de agitar a -78ºC por otros 45 min se le adiciona metilyoduro gota a gota y la mezcla se agita otras 3 H a -78ºC. Se adiciona ácido propiónico (10,3 ml, 138 mmol, 5 eq) seguido por agua (10 ml). Después de calentar hasta 0ºC, se adiciona una solución del 10% de ácido cítrico (72 ml). La mezcla de reacción se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con bicarbonato, sulfito de sodio 0,1N y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. La purificación por cromatografía en silica (hexano/EtOAc 9/1 a 4/1) seguido por la recristalización a partir de éter/hexano da los cristales de color blanco.

MS (LC/MS): 448 (M+Na)

1 H-NMR (400 MHz, CDCl3): 7,45-7,2 (m, 6 H), 6,9-6,8 (m, 3 H), 5,05 (s, 2 H), 4,53 (d, 1 H), 4,45 (t, 1 H), 4,00 (q, 1 H), 2,93-2,85 (m, 2 H), 2,74-2,68 (m, 1 H), 2,41-2,34 (m, 1 H), 1,89-1,82 (m, 1 H), 1,41 (s, 9 H), 1,26 (d, 3 H).

e) *Ácido [(1S*,2S*,4R*)-1-(3-Benziloxi-benzil)-4-butilcarbamoil-2-hidroxi-pentil]-carbámico ter-butil ester*

El ácido [(S*)-2-(3-Benziloxi-fenil)-1-((25*,4R*)-4-metil-5-oxo-tetrahidro-furan-2-il)-etil]-carbámico terbutil ester (4,0 g, 9,4 mmol) se disuelve en butilamina (200 ml) y se agita por 18 H en un baño de calentamiento de 90ºC. La butilamina se evapora y el residuo se vuelve a cristalizar a partir del diclorometano/éter/hexano para dar los cristales de color blanco.

MS (LC/MS): 521 (M+Na)

1 H-NMR (400 MHz, CDCl3): 7,45-7,15 (m, 6 H), 6,9-6,8 (m, 3 H), 5,91 (s, 1 H), 5,04 (s, 2 H), 4,89 (d, 1 H), 3,7-3,6 (m, 2 H), 3,3-3,1 (m, 2 H), 2,9-2,85 (m, 2 H), 2,6-2,5 (m, 1 H), 1,75-1,6 (m, 2 H), 1,5-1,25 (m, 4 H), 1,41 (s, 9 H), 1,12 (d, 3 H), 0,92 (t, 3 H).

f) *Ácido {(S)-1-[(1S*,25*,4R*)-1-(3-Benziloxi-benzil)-4-butilcarbamoil-2-hidroxipentilcarbamoil]-etil}-carbámico ter-butil ester*

El ácido [(1S*,2S*,4R*)-1-(3-Benziloxi-benzil)-4-butilcarbamoil-2-hidroxi-pentil]-carbámico ter-butil ester (4,4 g, 8,8 mmol) se disuelve en ácido trifluoroacético (95 ml) y se agita a rt durante 1,25 H. El solvente se evapora y el residuo se vuelve a disolver unas pocas veces en éter y se seca nuevamente para dar una espuma de color blanco (3,92 g, 9,0 mmol). La espuma se disuelve en diclorometano (210 ml) y se le adicionan BOC-L-alanina (1,05 g, 10,8 mmol, 1,2 eq), EDCl (2,59 g, 13,5 mmol, 1,5 eq), HOBt (1,46 g, 10,8 mmol, 1,2 eq) y trietilamina (3,76 g, 27 mmol, 3 eq). La reacción se agita a rt (con un balón de argón) por 18 H. La mezcla se extrae con EtOAc y la capa orgánica se lava con HCl 0,5N, salmuera, bicarbonato y nuevamente salmuera, y se seca sobre sulfato de magnesio. La evaporación del solvente y la recristalización del residuo a partir de diclorometano/éter/hexano dan el producto como una mezcla de diastereómeros de aproximadamente 1/1.

MS (LC/MS): 593 (M+Na)

1 H-NMR (400 MHz, CDCl3): 7,45-7,15 (m, 6 H), 6,9-6,8 (m, 3 H), 6,47/6,30 (d, 1 H), 5,90 (s, 1 H), 5,08 (s, 2 H), 5,0-4,85 (m, 1 H), 4,1-3,98 (m, 2 H), 3,77-3,70 (m, 1 H), 3,3-3,15 (m, 2 H), 2,95-2,85 (m, 2 H), 2,6-2,5 (m, 1 H), 1,8-1,55 (m, 3 H), 1,5-1,4 (m, 10 H), 1,4-1,3 (m, 2 H), 1,26/1,20 (d, 3 H), 1,12-1,08 (m, 3 H), 0,95-0,9 (m, 3 H).

g) *Ácido {(S)-1-[(1S*,25*,4R*)-4-Butilcarbamoil-2-hidroxi-1-(3-hidroxi-benzil)-pentilcarbamoil]-etil}-carbámico ter-butil ester*

El ácido {(S)-1-[(1S*,2S*,4R*)-1-(3-Benziloxi-benzil)-4-butilcarbamoil-2-hidroxi-pentilcarbamoil]-etil}-carbámico ter-butil ester (4,44 g, 7,8 mmol) se hidrogena a rt (1 atm de H_2) en etanol (240ml) con Pd/C (10% Engelhard 4505, 0,69 g) por 4 H. El catalizador se filtra completamente y el filtrado se evapora para dar una espuma de color blanco (mezcla de diastereómeros aproximadamente 1/1).

MS (LC/MS): 502 (M+Na)

1 H-NMR (400 MHz, CDCl3): 7,14 (t, 1 H), 6,78-6,7 (m, 3 H), 6,65/6,55 (d, 1 H), 6,25/6,08 (s, 1 H), 5,26/5,08 (d, 1 H), 4,15-3,95 (m, 2 H), 3,75-3,7 (m, 1 H), 3,3-3,15 (m, 2 H), 2,93-2,8 (m, 2 H), 2,65-2,52 (m, 1 H), 2,0-1,5 (m, 5 H), 1,5-1,4 (m, 10 H), 1,4-1,3 (m, 2 H), 1,30/1,25 (d, 3 H), 1,15-1,10 (m, 3 H), 0,94 (t, 3 H).

h) *Ácido 6-{3-[(2S*,3S*,5R*)-2-((S)-2-ter-Butoxicarbonilamino-propionilamino)-5-butilcarbamoil-3-hidroxi-hexil]-fenoxi}-hexanoico ter-butil ester*

El ácido {(S)-1-[(1S*,2S*,4R*)-4-Butilcarbamoil-2-hidroxi-1-(3-hidroxi-benzil)-pentilcarbamoil]-etil}-carbámico ter-butil ester (1,20 g, 2,5 mmol) se disuelve en acetona (250ml) y se trata con ácido 6-Bromo-hexanoico ter-butil ester (CAS 65868-63-5, 0,94 g, 3,8 mmol, 1,5 eq), agua libre de carbonato de potasio (1,04 g, 7,5 mmol, 3 eq) y yoduro de potasio (0,42 g, 2,5 mmol, 1 eq). La mezcla se calienta a temperatura de reflujo (temperatura del baño 75ºC) por 5 días. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc, se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. El producto crudo se purifica por cromatografía en silica (flashmaster, diclorometano a diclorometano/MeOH 90/10; las fracciones mezcladas se recolectaron y se volvieron a someter a cromatografía). Después de un total de 5 cromatografías y la recristalización a partir de éter/hexano se obtuvieron cristales de color blanco (mezcla de diastereómeros aproximadamente 1/1).

MS (LC/MS): 672 (M+Na)

1 H-NMR (400 MHz, C2D2Cl4): 7,25 (t, 1 H), 6,88-6,82 (m, 3 H), 6,32/6,20 (d, 1 H), 5,33/5,17 (s, 1 H), 4,43/4,33 (d, 1 H), 4,15-4,03 (m, 4 H), 3,82 (s, 1 H), 3,45-3,2 (m, 3 H), 3,03-2,90 (m, 2 H), 2,60-2,53 (m, 1 H), 2,33 (t, 2 H), 1,90-1,80 (m, 2 H), 1,80-1,65 (m, 3 H), 1,65-1,4 (m, 25 H), 1,35/1,32 (d, 3 H), 1,19 (d, 3 H), 1,03 (t, 3 H).

i) *(S)-1-{(1S,2S,4R)-4-Butilcarbamoil-1-[3-(5-carboxi-pentiloxi)-benzil]-2-hidroxipentil carbamoil}-etil-amonio trifluoroacetato*

El ácido 6-{3-[(2S*, 3S*, 5R*).2-((S)-2-ter-Butoxicarbonilamino-propionilamino)-5-butilcarbamoil-3-hidroxihexil]-fenoxil-hexanoico ter-butil ester (1,25 g, 1,9 mmol) se disuelve en ácido trifluoroacético (40 ml) y agua (4,5 ml) a 0ºC y se agita por 30 min. La mezcla de reacción se diluye con 380 ml de agua fría y los solventes se evaporan a rt. Los dos diastereómeros enantioméricamente puros se separan por HPLC preparativa (Nucleosil 100-5 C18, agua/acetonitrilo 90/10 a acetonitrilo). El primer diastereómero se recolecta con una pureza aproximada del 80% y se utiliza directamente en la siguiente etapa, MS (LC/MS): 516 (M+Na).

j) *(2R,45)-N-Butil-4-hidroxi-2-metil-4-((10S,13S)-10-metil-8,11-dioxo-2-oxa-9,12-diaza-biciclo [13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-trien-13-il)-butiramida*

El (S)-1-{(1S,2S,4R)-4-Butilcarbamoil-1-[3-(5-carboxi-pentiloxi)-benzil]-2-hidroxipentil carbamoil}-etilamonio trifluoroacetato (0,26 g, 0,43 mmol) se disuelve en DMF (60 ml) y se adicionan BOP (0,28 g, 0,64 mmol, 1:5 eq) y diisopropiletilamina (0,47 ml, 2,8 mmol, 6,5 eq). La mezcla de reacción se agita durante la noche a rt. El solvente se evapora a rt y el residuo se lleva en EtOAc. Se lava nuevamente con HCl 0,5 N, salmuera, bicarbonato y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y la evaporación del solvente da el producto crudo. Este se purifica por HPLC preparativa (Nucleosil 100-5 C18, agua/acetonitrilo 90/10 a acetonitrilo) para dar el compuesto de título como un polvo de color blanco después de la liofilización.

MS (LC/MS): 498 (M+Na)

1 H-NMR (400 MHz, CD3OD): 7,15 (t, 1 H), 6,8-6,7 (m, 3 H), 4,53 (q, 1 H), 4,15-4,05 (m, 2 H), 4,05 (d, 1 H), 3,60 (dt, 1 H), 3,18 (t, 2 H), 2,86 (d, 1 H), 2,73-2,6 (m, 2 H), 2,27-2,22 (m, 1 H), 2,16-2,10 (m, 1 H), 1,84-1,65 (m, 4 H), 1,55-1,3 (m, 8 H), 1,27 (d, 3 H), 1,17 (d, 3 H), 0,95 (t, 3 H).

Ejemplo 2

(2R,4S*)-N-Butil-4-hidroxi-2-metil-4-((9S,12S*)-9-metil-7,10-dioxo-2-oxa-8,11-diaza-biciclo [12.3.1]octadeca-1(18),14,16-trien-12-il)-butiramida*

a) *ácido 5-{3-[(2S*,3S*,5R*)-2-((S)-2-ter-Butoxicarbonilamino-propionilamino)-5-butilcarbamoil-3-hidroxi-hexil]-fenoxi}-pentanoico ter-butil ester*

El ácido {(S)-1-[(1S*,2S*,4R*)-4-Butilcarbamoil-2-hidroxi-1-(3-hidroxi-benzil)-pentilcarbamoil]-etil}-carbámico ter-butil ester (ver el ejemplo 1 g, 1,30 g, 2,7 mmol) se disuelve en acetona (250ml) y se trata con el ácido 5-bromo-pentanoico ter-butil ester (CAS 88987-42-2, 0,96 g, 4,1 mmol, 1,5 eq), agua libre carbonato de potasio (1,12 g, 8,1 mmol, 3 eq) y yoduro de potasio (0,45 g, 2,7 mmol, 1 eq). La mezcla se calienta a temperatura de reflujo (temperatura del baño 75ºC) por 7 días. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc, se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. El producto crudo se purifica por cromatografía en silica (flashmaster, diclorometano a diclorometano/MeOH 90/10; las fracciones mezcladas se recolectaron y se volvieron a someter a cromatografía). Después de un total de 4 cromatografías, se obtuvo una espuma de color blanco (mezcla de diastereómeros aproximadamente 1/1).

MS (LC/MS): 658 (M+Na)

1 H-NMR (400 MHz, CDCl3): 7,17 (t, 1 H), 6,79-6,70 (m, 3 H), 6,52 (d, 1 H), 6,35 (d, 1 H), 5,94 (t, 1 H), 5,1-4,8 (m, 1 H), 4,1-3,93 (m, 4 H), 3,75-3,7 (m, 1 H), 3,3-3,1 (m, 2 H), 2,94-2,84 (m, 2 H), 2,60-2,50 (m, 1 H), 2,29 (t, 2 H), 1,85-1,55 (m, 7 H), 1,55-1,4 (m, 18 H), 1,4-1,18 (m, 6 H), 1,12-1,08 (m, 3 H), 0,92 (t, 3 H).

b) *(S)-1-{(1S*,2S*,4R*)-4-Butilcarbamoil-1-[3-(4-carboxi-butoxi)-benzil]-2-hidroxi pentilcarbamoil}-etil-amonio trifluoroacetato*

El ácido 5-{3-[(2S*, 3S*, 5R*)-2-((S)-2-ter-Butoxicarbonilamino-propionilamino)-5-butilcarbamoil-3-hidroxihexil]-fenoxi}-pentanoico ter-butil ester (1,46 g, 2,3 mmol) se disuelve en ácido trifluoroacético (49,5 ml) y agua (5,5 ml) a 0ºC y se agita por 30 min. Los solventes se evaporan a rt. El residuo se disuelve en diclorometano y se seca sobre sulfato de sodio. La evaporación del solvente produce un aceite viscoso que se utiliza directamente para la siguiente etapa.

c) *(2R*,4S*)-N-Butil-4-hidroxi-2-metil-4-((9S,12S*)-9-metil-7,10-dioxo-2-oxa-8,11-diaza-biciclo[12.3.1]octadeca-1(18),14,16-trien-12-il)-butiramida*

El (S)-1-{(1S*,2S*,4R*)-4-Butilcarbamoil-1-[3-(4-carboxi-butoxi)-benzil]-2-hidroxi pentil carbamoil}-etilamonio trifluoroacetato (0,90 g, 1,5 mmol) se disuelve en DMF (210 ml) y se adicionan BOP (1,0 g, 2,3 mmol, 1,5 eq) y diisopropiletilamina (1,69 ml, 9,9 mmol, 6,5 eq). La mezcla de reacción se agita durante la noche a rt. El solvente se evapora a rt y el residuo se lleva en EtOAc. Se lava con HCl 0,5 N, salmuera, bicarbonato y salmuera nuevamente, el secado sobre sulfato de magnesio y la evaporación del solvente da, el producto crudo. Este se purifica por cromatografía en silica (flashmaster, diclorometano a diclorometano/MeOH 90/10) seguido por HPLC preparativa (Nucleosil 100-5 C18, agua/acetonitrilo 90/10 a acetonitrilo) para dar el compuesto de título como polvo de color blanco después de liofilización (12 mg, mezcla de diastereómeros).

MS (LC/MS): 484 (M+Na)

1 H-NMR (400 MHz, DMSO): 8,04/7,85 (d, 1 H), 7,93/7,42 (d, 1 H), 7,60 (t, 1 H), 7,10 (t, 1 H), 6,8-6,6 (m, 3 H), 4:95/4,70 (d, 1 H), 4,2-4,0 (m, 2 H), 3,95-3,35 (m, 3 H), 3,05-2,9 (m, 2 H), 2,85-2,55 (m, 2 H), 2,4-2,3 (m, 2 H), 2,25-2,05 (m, 1 H), 1,75-1,45 (m, 5 H), 1,45-0,9 (m, 10 H), 0,87 (t, 3 H).

Ejemplo 3

(2R,4S*)-N-Butil-4-hidroxi-2-metil-4-((8S,11S*)-8-metil-6,9-dioxo-2-oxa-7,10-diaza-biciclo [11.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien-11-il)-butiramida*

a) *ácido 4-{3-[(2S*, 3S*,5R*)-2-((S)-2-ter-Butoxicarbonilamino-propionilamino)-5-butil carbamoil-3-hidroxi-hexil]-fenoxi}-butírico ter-butil éster*

El ácido {(S)-1-[(S*,2S*,4R*)-4-Butilcarbamoil-2-hidroxi-1-(3-hidroxi-benzil)-pentil carbamoil]-etil}-carbámico ter-butil éster (ver ejemplo 1 g, 1,30 g, 2,7 mmol) se disuelve en acetona (250 ml) y se trata con el ácido 5-Bromopentanoico ter-butil éster (CAS 88987-42-2, 0,96 g, 4,1 mmol, 1,5 eq), agua libre de carbonato de potasio (1,12 g, 8,1 mmol, 3 eq) y yoduro de potasio (0,45 g, 2,7 mmol, 1 eq). La mezcla se calienta a temperatura de reflujo (temperatura del baño 75ºC) por 7 días. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc, se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. El producto crudo se purifica por cromatografía en silica (flashmaster, diclorometano a diclorometano/MeOH 90/10; se recolectaron las fracciones mezcladas y se volvieron a someter a cromatografía). Se obtuvo una espuma de color blanco (mezcla de diastereómeros aproximadamente 1/1).

MS (LC/MS): 644 (M+Na)

b) *(S)-1-{(1S*,2S*,4R*)-4-Butilcarbamoil-1-[3-(3-carboxi-propoxi)-benzil]-2-hidroxipentilcarbamoil}-etil-amonio trifluoroacetato*

El ácido 4-{3-[(2S*, 3S*, 5R*)-2-((S)-2-ter-Butoxicarbonilamino-propionilamino)-5-butilcarbamoil-3-hidroxihexil]-fenoxi}-butírico ter-butil éster (1,45 g, 2,3 mmol) se disuelve en ácido trifluoroacético (49,5 ml) y agua (5,5 ml) a 0ºC y se agita por 30 min. Los solventes se evaporan a rt. El residuo se disuelve en diclorometano y se seca sobre sulfato de sodio. La evaporación del solvente produce un aceite viscoso, que se utiliza directamente para la siguiente etapa.

MS (LC/MS): 488 (M+Na)

c) *(2R*,4S*)-N-Butil-4-hidroxi-2-metil-4-((8S,11S*)-8-metil-6,9-dioxo-2-oxa-7,10-diaza-biciclo[11.3.1]octadeca-1(17),13,15-trien-11-il)-butiramida*

El (S)-1-{(1S*,2S*,4R*)-4-Butilcarbamoil-1-[3-(3-carboxi-propoxi)-benzil]-2-hidroxi pentilcarbamoil}-etilamonio trifluoroacetato (0,77 g, 1,3 mmol) se disuelve en DMF (180 ml) y se adicionan BOP (0,88 g, 2,0 mmol, 1,5 eq) y diisopropiletilamina (1,47 ml, 8,6 mmol, 6,5 eq). La mezcla de reacción se agita durante la noche a rt. El solvente se evapora a rt y el residuo se lleva en EtOAc. Se lava nuevamente con HCl 0,5 N, salmuera, bicarbonato y salmuera, el secado sobre sulfato de magnesio y evaporación del solvente da el producto crudo. Este se purifica por cromatografía en silica (flashmaster, diclorometano a diclorometano/MeOH 90/10) seguido por HPLC preparativa (Nucleosil 100-5 C18, agua/acetonitrilo 90/10 a acetonitrilo) para dar el compuesto de título como un polvo de color blanco después de liofilización (mezcla de diastereómeros).

MS (LC/MS): 470 (M+Na)

1 H-NMR (400 MHz, DMSO): 7,95-7,55 (m, 2 H), 7,10-7,00 (m, 1 H), 6,8-6,6 (m, 3 H), 4,7-4,5 (m, 1 H), 4,3-4,1 (m, 1 H), 3,95-3,85 (m, 1 H), 3,7-3,6 (m, 1 H), 3,4-3,3 (m, 2 H), 3,05-2,9 (m, 2 H), 2,7-2,5 (m, 5 H), 2,35-2,15 (m, 1 H), 2,0-1,65 (m, 3 H), 1,45-1,15 (m, 6 H), 1,05-0,95 (m, 4 H), 0,87 (t, 3 H).

Ejemplo 4

(2R,4S*)-N-Butil-4-hidroxi-2-metil-4-((11S*,14S*)-11-metil-9,9,12-trioxo-2-oxa-9 lambda*6*.tia-13-aza-biciclo [14.3.1]icosa-1(20),16,18-trien-14-il)-butiramida*

a) *Ácido [(1S*,2S*,4R*)-4-Butilcarbamoil-2-hidroxi-1-(3-hidroxi-benzil)-pentil]-carbámico ter-butil éster*

El ácido [(1S*,2S*,4R*)-1-(3-Benziloxi-benzil)-4-butilcarbamoil-2-hidroxi-pentil]-carbámico ter-butil éster (ver ejemplo 1e, 0,24 g, 0,48 mmol) se hidrogena a rt (1 atm H2) en etanol (30 ml) con Pd/C (10% Engelhard 4505, 0,060 g) para 2 H. El catalizador se filtra completamente y el filtrado se evapora. El producto crudo se purifica por cromatografía en silica (flashmaster, diclorometano a diclorometano/MeOH 85/15) para dar el producto como una espuma de color blanco; MS (LC/MS): 431 (M+Na).

b) *Ácido [(1S*,2S*,4R*)-1-(3-Aliloxi-benzil)-4-butilcarbamoil-2-hidroxi-pentil]-carbámico ter-butil éster*

El ácido [(1S*,2S*,4R*)-4-Butilcarbamoil-2-hidroxi-1-(3-hidroxi-benzil)-pentil]-carbámico ter-butil éster (0,60 g, 1,47 mmol), agua libre de carbonato de potasio (0,61 g, 4,4 mmol, 3 eq), yoduro de potasio (0,244 g, 1,47 mmol, 1 eq) y 3-bromo-propeno (0,186 ml, 2,2 mmol, 1,5 eq) se disuelven en acetona seca (150 ml) y se agita a temperatura de reflujo (temperatura del baño 75ºC) durante 3 días. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc, se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y los solventes se evaporan. La purificación por cromatografía en silica (flashmaster, diclorometano a diclorometano/MeOH 90/10) seguido por la recristalización a partir de éter/hexano da, el producto como un sólido de color blanco. MS (LC/MS): 471 (M+Na)

c) *Ácido (2R*,4S*,5S*)-6-(3-Aliloxi-fenil)-4-hidroxi-2-metil-5-[(S*)-2-(pent-4-eno-1-sulfonil)-propionilamino]-hexanoico butilamida*

El ácido [(1S*,2S*,4R*)-1-(3-Aliloxi-benzil)-4-butilcarbamoil-2-hidroxi-pentil]-carbámico ter-butil éster (0,26 g, 0,58 mmol) se disuelve en ácido clorhídrico 4N en dioxano y se agita a rt por 1,5h. El solvente se evapora y el residuo se seca a baja presión. El residuo se vuelve a disolver en diclorometano seco (20 ml). Se adicionan, el ácido 2-Metil-3-(pent.4-eno-1-sulfonil)-propiónico racémico (ver intermedio 3, 0,165 g, 0,75 mmol, 1,2 eq), EDCl (0,179 g, 0,94 mmol, 1,5 eq), HOBt (0,115 g, 0,75 mmol, 1,2 eq) y trietilamina (0,26 ml, 1,87 mmol, 3 eq). La mezcla de reacción se agita bajo argón a rt por 18 H. La mezcla se diluye con EtOAc, se lava con HCl acuoso 0,5N, salmuera, solución de bicarbonato de sodio y nuevamente con salmuera. El secado sobre sulfato de magnesio y la evaporación de los solventes da el producto crudo (mezcla de dos diastereómeros racémicos). Los diastereómeros se separan por cromatografía en silica (flashmaster, EtOAc/ hexanos 1/1 a EtOAc), las fracciones mezcladas se recolectaron y se separaron nuevamente en una placa de TLC preparativa para dar el diastereómero racémico deseado (eluido como un segundo compuesto, Rf = 0,47 en EtOAc).

MS (LC/MS): 573 (M+Na)

d) *(2R*,4S*)-N-Butil-4-hidroxi-2-metil-4-((11.S*,14S*)-11-metil-9,9,12-trioxo-2-oxa-9lambda*6*-tia-13-aza-biciclo[14.3.1]icosa-1(20),16,18-trien-14-il)-butiramida*

El ácido (2R*,4S*,5S*)-6-(3-Aliloxi-fenil)-4-hidroxi-2-metil-5-,[(S*)-2-(pent-4-eno-1-sulfonil)-propionilamino]-hexanoico butilamida (0,115 g, 0,21 mmol) se disuelve en diclorometano seco (220 ml) bajo argón y se adiciona benzilideno (1,3-dimesitilimidazolidin-2-ilideno)(triciclohexi)fosfina)rutenio dicloruro (CAS 246047-72-3) (9 mg, 5% molar). La reacción se agita a temperatura de reflujo (temperatura del baño 60ºC) durante 2,5h. El solvente se evapora y el residuo se purifica por cromatografía en silica (flashmaster, EtOAc/hexanos 1/1 a EtOAc). El sólido resultante de color blanco crema se hidrogena con Pd/C (10% Engelhard 4505, 0,020 g) en metanol (3 ml) a rt a 1 atm de hidrógeno durante 3h. Después del filtrado a través de lana de vidrio, el solvente se evapora y el producto crudo se purifica sobre una placa de TLC preparativa (diclorometano/MeOH 95/5). La recristalización a partir del diclorometano/éter/hexano da el producto. MS (LC/MS): 547 (M+Na).

1 H-NMR (400 MHz, CDCl3): 7,23 (t, 1 H), 6,84-6,76 (m, 3 H), 6,15 (d, 1 H), 5,88 (t, 1 H), 4,31 (t, 1 H), 4,18-4,10 (m, 2 H), 3,90 (d, 1 H), 3,33-3,18 (m, 3 H), 3,01-2,84 (m, 3 H), 2,71-2,54 (m, 4 H), 1,85-1,60 (m, 7 H), 1,60-1,45 (m, 6 H), 1,45-1,32 (m, 2 H), 1,31 (d, 3 H), 1,28 (d, 3 H), 0,96 (t, 3 H).

Ejemplo 5

*(2R,4S)-N-Butil-4-hidroxi-2-metil-4-((9S,12S)-9-metil-7,7,10-trioxo-2-oxa-7lambda*6*-tia-11-aza-biciclo[12.3.1] octadeca-1(18),14,16-trien-12-il)-butiramida*

a) *Ácido (2R*,4S*,5S*)-6-(3-Aliloxi-fenil)-4-hidroxi-2-metil-5[(S)-2-metil-3-(prop-2-eno-1-sulfonil)-propionilamino]-hexanoico butilamida*

El ácido [(1S*,2S*,4R*)-1-(3-Aliloxi-benzil)-4-butilcarbamoil-2-hidroxi-pentil]-carbámico ter-butil éster (ver ejemplo 4b, 0,275 g, 0,61 mmol) se disuelve en ácido clorhídrico 4N en dioxano y se agita a rt por 1,5 h. El solvente se evapora y el residuo se seca a baja presión. El residuo se vuelve a disolver en diclorometano seco (20 ml). Se adicionan ácido (S).2-Metil-3-(prop-2-eno-1-sulfonil)-propiónico (ver intermedio 2, 0,138 g, 0,72 mmol, 1,2 eq), EDCl (0,172 g, 0,90 mmol, 1,5 eq), HOBt (0,110 g, 0,72 mmol, 1,2 eq) y trietilamina (0,25 ml, 1,8 mmol, 3 eq). La mezcla de reacción se agita bajo argón a rt por 18 H. La mezcla se diluye con EtOAc, se lava con HCl acuoso 0,5N, salmuera, solución de bicarbonato de sodio y nuevamente con salmuera. El secado sobre sulfato de magnesio, la evaporación de los solventes y la purificación por cromatografía en silica (flashmaster, diclorometano a diclorometano/MeOH 95/5) da el producto como una mezcla 1:1 de dos diastereómeros enatioméricamente puros.

MS (LC/MS): 545 (M+Na)

1 H-NMR (400 MHz, CDCl3): 7,23-7,18 (m, 1 H), 6,87-6,77 (m, 3 H), 6,25-5,80 (m, 5 H), 5,55-5,42 (m, 3 H), 5,31 (d, 1 H), 4,55 (d, 2 H), 4,4-4,0 (m, 3 H), 3,82-3,42 (m, 4 H), 3,35-3,17 (m, 2 H), 2,97-2,75 (m, 4 H), 2,60-2,53 (m, 1 H), 1,83-1,60 (m, 3 H), 1,53-1,46 (m, 2 H), 1,41-1,29 (m, 2 H), 1,32/1,17 (d, 3 H), 1,13/0,95 (t, 3 H).

b) *(2R,4S)-N-Butil-4-hidroxi-2-metil-4-((9S,12S)-9-metil-7,7,10-trioxo-2-oxa-7lambda*6*-tia-11-aza-biciclo [12.3.1]octadeca-1(18),14,16-trien-12-il)-butiramida*

El ácido (2R*,4S*,5S*)-6-(3-Aliloxi-fenil)-4-hidroxi-2-metil-5-[(S)-2-metil-3-(prop-2-eno-1-sulfonil)-propionilamino]. hexanoico butilamida (0,230 g, 0,44 mmol) se disuelve en diclorometano seco (440 ml) bajo argón y se adiciona benzilideno(1,3-dimesitilimidazolidin-2-ilideno)(triciclohexilfosfina)rutenio dicloruro (CAS 246047-72-3) (19 mg, 5% molar). La reacción se agita a temperatura de reflujo (temperatura del baño 60ºC) por 3h. El solvente se evapora y el residuo se purifica por cromatografía en silica (flashmaster, EtOAc/hexanos 1/1 a EtOAc) seguido por una segunda cromatografía en silica (flashmaster, diclorometano a diclorometano/MeOH 90/10). El sólido resultante se vuelve a cristalizar a partir del diclorometano/éter/hexano y luego se hidrogena con Pd/C (10% Engelhard 4505, 0,035 g) en metanol (5 ml) a rt a 1 atm de hidrógeno durante 3h. Después del filtrado a través de lana de vidrio el solvente se evapora y los dos diastereómeros se separan mediante TLC preparativa (diclorometano/MeOH 95/5). La recristalización del diastereómero más polar a partir del diclorometano/éter/hexano da el producto; MS (LC/MS): 519 (M+Na).

1 H-NMR (400 Mhiz, C2D2Cl4): 7,29 (t, 1 H), 6,9-6,8 (m, 3 H), 5,70 (d, 1 H), 5,66 (t, 1 H), 4,35-4,18 (m, 3 H), 3,95-3,85 (m, 1 H), 3,64 (dd, 1 H), 3,30 (q, 2 H), 3,05-2,8 (m, 5 H), 2,68-2,57 (m, 2 H), 2,1-1,65 (m, 6 H), 1,6-1,4 (m, 4 H), 1,37 (d, 3 H), 1,30 (d, 3 H), 1,02 (t, 3 H).

Ejemplo 6

*(2R,4S)-N-Butil-4-hidroxi-2-metil-4-((10S,13S)-10-metil-8,8,11-trioxo-2-oxa-8lambda*6*-tia.12-aza-biciclo[13.3.1] nonadeca-1(19),15,17-trien-13-il)-butiramida*

a) *Ácido (2R,4S,5S)-6-(3-Aliloxi-fenil)-5-[(S)-3-(but-3-eno-1-sulfonil)-2-metil-propionilamino]-4-hidroxi-2-metil-hexanoico butilamida*

Los enantiómeros del ácido [(S*)-2-(3-Benziloxi-fenil)-1-((2S*,4R*)-4-metil-5-oxo-tetrahidrofurano-2-il)-etil]-carbámico ter-butil éster (ejemplo 1d) se separan, mediante HPLC quiral preparativa para dar el ácido [(S)-2-(3-benziloxi-fenil)-1-((2S,4R)-4-metil-5-oxo-tetrahidro-furan-2-il)-etil]-carbámico ter-butil éster (α_D = +10º, c=1 en $CHCl_3$). La derivatización de acuerdo con el ejemplo 4a-4b da el ácido [(1S,2S,4R)-1-(3-aliloxi-benzil)-4-butilcarbamoil-2-hidroxipentil]-carbámico ter-butil éster. El ácido [(1S,2S,4R)-1-(3-aliloxi-benzil)-4-butilcarbamoil-2-hidroxi-pentil]-carbámico ter-butil éster (0,29 g, 0,58 mmol) se disuelve en ácido clorhídrico 4N en dioxano y se agita a rt por 1,5h. El solvente se evapora y el residuo se seca a baja presión. El residuo se vuelve a disolver en diclorometano seco (20 ml). Se adicionan ácido (S)-3-(But-3-eno-1-sulfonil)-2-metilpropionico (ver intermedio 1, 0,158 g, 0,76 mmol, 1,2 eq), EDCI (0,183 g, 0,96 mmol, 1,5 eq), HOBt (0,117 g, 0,76 mmol, 1,2 eq) y trietilamina (0,27 ml, 1,90 mmol, 3 eq). La mezcla de reacción se agita bajo argón a rt por 18 H. La mezcla se diluye con EtOAc, se lava con HCl acuoso 0,5N, salmuera, solución de bicarbonato de sodio y nuevamente con salmuera.

El secado sobre sulfato de magnesio y la evaporación de los solventes da el producto crudo que se purifica por cromatografía en silica (flashmaster, EtOAc/hexanos 1/1 a EtOAc). La recristalización a partir de diclorometano/éter/hexano da el producto.

MS (LC/MS): 559 (M+Na)

b) *(2R,4S)-N-Butil-4-hidroxi-2-metil-4-((10S,13S)-10-metil-8,8,11-trioxo-2-oxa-8lambda*6*-tia-1 2-aza-biciclo [1 3.3.1]nonadeca-1(19),15,17-trien-13-il)-butiramida*

El ácido (2R,4S,5S)-6-(3-Aliloxi-fenil)-5-[(S)-3-(but-3-eno-1-sulfonil)-2-metil-propionilamino]-4-hidroxi-2-metil- hexanoico butilamida (0,220 g, 0,41 mmol) se disuelve en diclorometano seco (430 ml) bajo argón y se adiciona benzilideno (1,3-dimesitilimidazolidin-2-ilideno)(triciclohexilfosfina)rutenio dicloruro (CAS 246047-72-3) (17 mg, 5% molar). La reacción se agita a temperatura de reflujo (temperatura del baño 60ºC) por 2,5h. El solvente se evapora y el residuo se purifica por cromatografía en silica (flashmaster, EtOAc/hexanos 1/1 a EtOAc) seguido por una segunda cromatografía en silica (flashmaster, diclorometano a diclorometano/MeOH 90/10). El sólido resultante se vuelve a cristalizar a partir de diclorometano/éter/hexano y entonces se hidrogena con Pd/C (10% Engelhard 4505, 0,020 g) en metanol (5 ml) a rt a 1 atm de hidrógeno durante 4h. Después del filtrado a través de lana de vidrio, el solvente se evapora y el producto se purifica mediante TLC preparativa (diclorometano/MeOH 95/5) seguido por la recristalización a partir de diclorometano/éter/hexano para dar el producto; MS (LC/MS): 533 (M+Na).

1 H-NMR (400 MHz, $C_2D_2Cl_4$): 7,29 (t, 1 H), 6,37 (d, 1 H), 6,3-6,25 (m, 2 H), 5,84 (d, 1 H), 5,66 (s, 1 H), 4,25-4,15 (m, 3 H), 3,90 (d, 1 H), 3,80 (s, 1 H), 3,35-3,25 (m, 3 H), 2,98 (dd, 1 H), 2,95-2,75 (m, 4 H), 2,70 (dd, 1 H), 2,65-2,55 (m, 1 H), 2,0-1,6 (m, 8 H), 1,6-1,5 (m, 2 H), 1,5-1,35 (m, 2), 1,38 (d, 3 H), 1,30 (d, 3 H), 1,00 (t, 3 H).

Ejemplo 7

(2R,4S*)-N-Butil-4-hidroxi-2-metil-4-((S*)-7,7,10-trioxo-2-oxa-7lambda*6*-tia-11-aza-biciclo [12.3.1]octadeca-1 (18),14,16-trien-12-il)-butiramida*

a) *Ácido (2R*,4S*,5S*)-6-(3-Aliloxi-fenil)-4-hidroxi-2-metil-5-[3-(prop-2-eno-1-sulfonil)-propionilamino]-hexanoico butilamida*

El ácido [(1S*,25*,4R*)-1-(3-Aliloxi-benzil)-4-butilcarbamoil-2-hidroxi-pentil]-carbámico ter-butil éster (ver ejemplo 4b, 0,700 g, 1,56 mmol) se disuelve en ácido clorhídrico 4N en dioxano y se agita a rt por 2,5h. El solvente se evapora y el residuo se seca a baja presión. El residuo se vuelve a disolver en diclorometano seco (20 ml). Se adicionan ácido 3-(Prop-2-eno-1-sulfonil)-propiónico (ver intermedio 4, 0,333 g, 1,87 mmol, 1,2 eq), EDCI (0,448 g, 2,33 mmol, 1,5 eq), HOBt (0,286 g, 1,87 mmol, 1,2 eq) y trietilamina (0,65 ml, 4,7 mmol, 3 eq). La mezcla de reacción se agita bajo argón a rt por 18h. La mezcla se diluye con EtOAc, se lava con HCl acuoso 0,5N, solución de bicarbonato de sodio y salmuera. El secado sobre sulfato de magnesio, evaporación de los solventes y purificación por cromatografía instantánea en silica (diclorometano a diclorometano/MeOH 93/7) da el producto como un sólido de color blanco; MS (LC/MS): 531 (M+Na).

1 H-NMR (400 MHz, CDCl3): 7,18 (t, 1 H), 6,82-6,72 (m, 3 H), 6,16 (d, 1 H), 6,10-5,82 (m, 3 H), 5,53-5,37 (m, 3 H), 5,27 (d, 1 H), 4,53 (d, 2 H), 4,44 (d, 1 H), 4,06 (q, 1 H), 3,78-3,63 (m, 3 H), 3,38-3,15 (m, 4 H), 2,94-2,83 (m, 2 H), 2,76-2,47 (m, 3 H), 1,53-1,43 (m, 2 H), 1,40-1,30 (m, 2 H), 1,13 (d, 3 H), 0,94 (t, 3 H).

b) *(2R*,4S*)-N-Butil-4-hidroxi-2-metil-4-((S*)-7,7,10-trioxo-2-oxa-7lambda*6*-tia-11-aza-biciclo[12.3.1]octadeca-1(18),14,16-trien-12-il)-butiramida*

El ácido (2R*,4S*,5S*)-6-(3-Aliloxi-fenil)-4-hidroxi-2-metil-5-[3-(prop-2-eno-1-sulfonil)-propionilamino]-hexanoico butilamida (0,370 g, 0,73 mmol) se disuelve en diclorometano seco (400 ml) bajo argón y se adiciona benzilideno (1,3-dimesitilimidazolidin-2-ilideno) (triciclohexilfosfina) rutenio dicloruro (CAS 246047-72-3) (31 mg, 5% molar). La reacción se agita a temperatura de reflujo (temperatura del baño 60ºC) por 6h. El solvente se evapora y el residuo se purifica por cromatografía en silica (diclorometano a diclorometano/MeOH 90/10). El sólido resultante se hidrogena con Pd/C (0,050 g, 10% Engelhard 4505) en metanol (30 ml) a rt a 1 atm hidrógeno por 19 H. Después del filtrado a través de lana de vidrio el solvente se evapora. El residuo se disuelve en etanol y se trata con carbón vegetal. La filtración sobre celite y la evaporación da el producto;

MS (LC/MS): 505 (M+Na).

1 H-NMR (400 MHz, DMSO): 7,82 (d, 1 H), 7,68 (t, 1 H), 7,13 (t, 1 H), 6,8-6,7 (m, 3 H), 4,88 (s, 1 H), 4,2-4,05 (m, 2 H), 3,85 (t, 1 H), 3,42-3,25 (m, 4 H), 3,06-2,7 (m, 5 H), 2,65-2,35 (m, 3 H), 1,85-1,6 (m, 6 H), 1,4-1,15 (m, 4 H), 1,00 (d, 3 H), 0,87 (t, 3 H).

Ejemplo 8

*(2R,4S)-N-Butil-4-hidroxi-2-metil-4-((3S,6S)-6-metil-5,8,8-trioxo-8lambda*6*-tia-4-aza-biciclo [12.3.1]octadeca-1 (17),14(18),15-trien-3-il)-butiramida*

a) *Ácido [(S*)-2-(3-Hidroxi-fenil)-1-((2S*,4R*)-4-metil-5-oxo-tetrahidro-furan-2-il)-etil]-carbámico ter-butil éster*

El ácido [(S*)-2-(3-Benziloxi-fenil)-1-((2S*,4R*)-4-metil-5-oxo-tetrahidro-furan-2-il)-etil]-carbámico terbutil éster (ver ejemplo 1d, 1,02 g, 2,4 mmol) se hidrogena (1atm de H_2) en etanol (75ml) a rt con Pd/C (10% Engelhard

4505, 0,2 g) por 0,5 H. La filtración a través de un lecho de hyflo y la evaporación del solvente da, el producto como una espuma de color blanco. MS (LC/MS): 358 (M+Na).

b) *Ácido trifluoro-metanosulfónico 3-[(S*)-2-ter-butoxicarbonilamino-2-((2S*,4R*)-4-metil-5-oxo-tetrahidro-furan-2-il)-etil]-fenil éster*

El ácido [(S*)-2-(3-Hidroxi-fenil)-1-((2S*,4R*)-4-metil-5-oxo-tetrahidro-furan-2-il)-etil]-, carbámico ter-butil éster (0,95 g, 2,8 mmol), N-fenil-bis-(trifluorometanosulfnimida) (CAS 37595-74-7, 1,01 g, 2,8 mmol, 1,0 eq) y agua libre de carbonato de potasio (1,17 g, 8,5 mmol, 3 eq) en 10 ml de THF seco se calientan en un equipo de microondas a 120ºC por 1,5 H. La mezcla se diluye con EtOAc y se lava con salmuera. El secado sobre sulfato de magnesio y la evaporación del solvente seguido por la purificación, mediante cromatografía en silica (flashmaster, hexano a hexano/EtOAc 60/40) da el producto; MS (LC/MS): 490 (M+Na).

1 H-NMR (400 MHz, CDCl3): 7,44 (t, 1 H), 7,32 (d, 1 H), 7,21-7,19 (m, 2 H), 4,57 (d, 1 H), 4,52 (t, 1 H), 4,06 (q, 1 H), 2,99 (d, 2 H), 2,81-2,71 (m, 1 H), 2,44-2,38 (m, 1 H), 1,97-1,90 (m, 1 H), 1,40 (s, 9 H), 1,31 (d, 3 H).

c) *Ácido [(S*)-2-(3-Alil-fenil)-l-((2S*,4R*)-4-metil-5-oxo-tetrahidro-furan-2-il)-etil]-carbámico ter-butil éster*

El ácido trifluoro-metanosulfónico 3-[(S*)-2-ter-butoxicarbonilamino-2-((2S*,4R*)-4-metil-5-oxo-tetrahidrofurano-2-il)-etil]-fenil éster (1,01 g, 2,16 mmol) se disuelve en DMF seco. Bajo argón, se adicionan but-3-enil-tributil-stannato (0,75 ml, 2,38 mmol, 1,1 eq), agua libre de cloruro de litio (0,23 g, 5,4 mmol, 2,5 eq) y bis-(trifenilfosfin)-paladio (II)-cloruro (30 mg, 0,04 mmol, 1.9% molar) y la mezcla se agita a 100ºC de la temperatura del baño por 45 min. Después de enfriar a rt la mezcla se diluye con EtOAc, se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y los solventes se evaporan. El residuo se purifica por cromatografía en silica (flashmaster, hexano a hexano/EtOAc 50/50) seguido por la cristalización a partir de éter/hexano para dar el producto como cristales de color blanco.

MS (LC/MS): 382 (M+Na)

d) *(S)-N-[(S)-2-(3-Alil-fenil)-1-((2S,4R)-4-metil-5-oxo-tetrahidro-furan-2-il)-etil]-3-(but-3-eno-1-sulfonil)-2-metil-propionamida*

El ácido [(S*)-2-(3-Alil-fenil)-1-((2S*,4R*)-4-metil-5-oxo-tetrahidro-furan-2-il)-etil]-carbámico ter-butil éster (0,32 g, 1,39 mmol) se disuelve en clorhidrato 4N en dioxano (8 ml) y se agita a rt por 1,5 H. El solvente se evapora y el residuo se vuelve a disolver en diclorometano seco (20 ml). El ácido (S)-3-(But-3-eno-1-sulfonil)-2-metil-propiónico (ver intermedio 1, 0,209 g, 10 mmol, 1,2 eq), EDCl (0,243 g, 1,27 mmol, 1,5 eq), HOBt (0,155 g, 10 mmol, 1,2 eq) y trietil amina (0,35 ml, 2,5 mmol, 3 eq) se adicionan y la mezcla de reacción se agita bajo argón a rt por 18 H. La mezcla se diluye con EtOAc, se lava con ácido clorhídrico 0,5N acuoso, solución de bicarbonato de sodio y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y los solventes se evaporan. Los dos diastereómeros enatioméricamente puros se separan por cromatografía en silica (flashmaster, hexano a hexano/EtOAc 50/50). Las fracciones mezcladas se recolectaron y se volvieron a someter a cromatografía. El compuesto deseado es el más polar de los dos diastereómeros (Rf = 0,4 en hexano/EtOAc 3/7) y se obtuvo como un sólido de color amarillento; MS (LC/MS): 470 (M+Na);

1 H-NMR (400 MHz, CDCl3): 7,25 (t, 1 H), 7,13-7,07 (m, 3 H), 6,18 (d, 1 H), 6,02-5,92 (M, 1 H), 5,85-5,75 (m, 1 H), 5,20-5,06 (m, 4 H), 4,60-4,53 (m, 1 H), 4,37 (q, 1 H), 3,43-3,35 (m, 3 H), 3,03-2,83 (m, 6 H), 2,73-2,64 (m, 1 H), 2,60-2,53 (m, 2 H), 2,32-2,25 (m, 1 H), 1,93-1,86 (m, 1 H), 1,33 (d, 3 H), 1,27 (d, 3 H).

e) *(2R,4S)-N-Butil-4-hidroxi-2-metil-4-((3S,6S)-6-metil-5,8,8-trioxo-8lambda*6*-tia-4-aza-biciclo[12.3.1] octadeca-1(17),14(18),15-trien-3-il)-butiramida*

El (S)-N-[(S)-2-(3-Alil-fenil)-1-((2S,4R)-4-metil-5-oxo-tetrahidro-furan-2-il)-etil]-3-(but-3-eno-1-sulfonil). 2-metil-propionamida (140 mg, 0,31 mmol) se disuelve en diclorometano seco bajo argón y se adiciona benzilideno(1,3. dimesitilimidazolidin-2-ilideno)(triciclohexilfosfina)rutenio dicloruro (CAS 246047-72-3) (13 mg, 5% molar). La reacción se calienta a temperatura de reflujo (temperatura del baño 60ºC) por 2,5 H. El solvente se evapora y el residuo se purifica por cromatografía en silica (flashmaster, hexano/EtOAc 80/20 a EtOAc) para dar el anillo-cerrado intermedio (3S,6S)-6-Metil-3-((2S,4R)-4-metil-5-oxo-tetrahidro-furan-2-il)-8,8-dioxo-8lambda*6*-tia-4-azabiciclo [12.3.1] octadeca-1(18),11,14,16-tetraen-5-ona como un sólido de color grisáceo (98 mg, 0,23 mmol). Esto se disuelve en butilamina (5 ml) y se agita durante 18 H a temperatura de reflujo (temperatura del baño 90ºC). El solvente se evapora y el residuo se purifica por cromatografía en silica (flashmaster, diclorometano a diclorometano/MeOH 92/8) y la cristalización a partir de diclorometano/éter/hexano para dar 58 mg de cristales de color blanco. Se disuelven en metanol (5 ml) y se hidrogenan (1atm de H_2) a rt con Pd/C (10% Engelhard 4505, 30 mg) por 5 H. La purificación por cromatografía en silica (flashmaster, diclorometano a diclorometano/MeOH 90/10) y la cristalización a partir de diclorometano/éter/hexano da el producto como cristales de color blanco; MS (LC/MS): 517 (M+Na);

1 H-NMR (400 MHz, CDCl3): 7,26 (t, 1 H), 7,10-7,06 (m, 3 H), 5,96 (d, 1 H), 5,81 (t, 1 H), 4,39 (t, 1 H), 3,95-3,90 (m, 1 H), 3,35-3,25 (m, 3 H), 3,03-2,68 (m, 2 H), 2,8-2,4 (m, 7 H), 1,8-1,45 (m, 9 H), 1,45-1,25 (m, 4 H), 1,32 (d, 3 H), 1,30 (d, 3 H), 0,96 (t, 3 H).

Ejemplo 9

*(2R,4S)-N-Butil-4-hidroxi-2-metil-4-((3S,6S)-6-metil-5,8,8-trioxo-8lambda*6*-tia-4-aza-biciclo [13.3.1]nonadeca-1 (18),15(19),16-trien-3-il)-butiramida*

El compuesto de título se obtuvo de manera análoga como se describe para el ejemplo 8, a partir del ácido [(S*)-2-(3-Alilfenil)-1-((2S*,4R*)-4-metil-5-oxo-tetrahidro-furan-2-il)-etil]-carbámico ter-butil éster (ver ejemplo 8c) y el ácido (S)-2-metil-3-(pent-4-eno-1-sulfonil)-propiónico (ver intermedio 3a); MS (LC/MS): 531 (M+Na),

1 H-NMR (400 MHz, CDCl3): 7,24 (t, 1 H), 7,10-7,04 (m, 3 H), 6,00 (d, 1 H), 5,84 (t, 1 H), 4,37 (t, 1 H), 3,95-3,87 (m, 1 H), 3,61 (dd, 1 H), 3,31-3,26 (m, 2 H), 3,02 (d, 1 H), 2,92-2,85 (m, 1 H), 2,82-2,76 (m, 1 H), 2,68-2,55 (m, 4 H), 2,34-2,22 (m, 2 H), 1,78-1,58 (m, 6 H), 1,56-1,48 (m, 2 H), 1,43-1,16 (m, 7 H), 1,34 (d, 3 H), 1,29 (d, 3 H), 0,96 (t, 3 H).

Intermedio 1

Ácido (S)-3-(But-3-eno-1-sulfonil)-2-metil-propiónico

a) *Ácido (S)-3-But-3-enilsulfanil-2-metil-propiónico*

El ácido (S)-3-Acetilsulfanil-2-metil-propiónico (5,0 ml, 36 mmol) y 4-bromo-but-1-eno (3,75 ml, 36 mmol, 1,0 eq) se disuelven en MeOH (55 ml) y se adicionan hidróxido de sodio 4 N en agua (27,2 ml, 108 mmol, 3 eq) bajo enfriamiento inicial. La mezcla se agita a rt por 2h. Se adiciona, ácido clorhídrico acuoso 1N (90 ml) y la mezcla se extrae con EtOAc. Se lava con agua y salmuera, el secado sobre sulfato de magnesio y la evaporación del solvente da el producto crudo que se purifica por cromatografía en silica (flashmaster, hexano a hexano/EtOAc 40/60). El producto se obtuvo como aceite de color amarillento.

b) *Ácido (S)-3-(But-3-eno-1-sulfonil)-2-metil-propiónico*

El ácido (S)-3-But-3-enilsulfanil-2-metil-propiónico (1,0 g, 5,74 mmol) se disuelve en agua (5 ml) y acetonitrilo (10 ml) y se enfría a -10ºC. Se adiciona en porciones oxone (3,49 g 47%, 23 mmol, 4 eq), manteniendo la temperatura debajo de 0ºC. La reacción entonces se agita sin enfriamiento por 36h. La mezcla se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y el solvente se evapora. El producto crudo se purifica por cromatografía en silica (flashmaster, diclorometano a diclorometano/MeOH 90/10). La trituración con hexano frío da el producto como cristales de color blanco; MS (LC/MS): 229 (M+Na).

Intermedio 2

Ácido (S)-2-Metil-3-(prop-2-eno-1-sulfonil)-propiónico

El ácido (S)-2-Metil-3-(prop-2-eno-1-sulfonil)-propiónico se obtuvo de manera análoga como se describe para el intermedio 1, a partir del ácido (S)-3-acetilsulfanil-2-metil-propiónico y 3-bromo-prop-1-eno.

Intermedio 3

Ácido 2-Metil-3-(pent-4-eno-1-sulfonil)-propiónico

El ácido 2-Metil-3-(pent-4-eno-1-sulfonil)-propiónico se obtuvo de manera análoga como se describe para el intermedio 1, a partir del ácido 3-acetilsulfanil-2-metil-propiónico y 5-bromo-pent-1-eno.

Intermedio 3a

Ácido (S)-2-Metil-3-(pent-4-eno-1-sulfonil)-propiónico

El ácido (S)-2-Metil-3-(pent-4-eno-1-sulfonil)-propiónico se obtuvo de manera análoga como se describe para el intermedio 1, a partir del ácido (S)-3-acetilsulfanil-2-metil-propiónico y el 5-bromo-pent-1-eno.

Intermedio 4

Ácido 3-(Prop-2-eno-1-sulfonil)-propiónico

a) *ácido 3-Alilsulfanil-propiónico*

El ácido 3-Mercapto-propiónico (10,0 ml, 115 mmol) y 3-bromo-propeno (9,72 ml, 115 mmol, 1,0 eq) se disuelven en metanol (28 ml) y se enfrío en un baño de hielo. Se adiciona solución de hidróxido de sodio 4N acuoso (86,2 ml, 0,34 mmol, 3 eq) y la mezcla se agita a rt por 6 H. Se adiciona ácido clorhídrico 1N acuoso hasta pH ácido y la mezcla

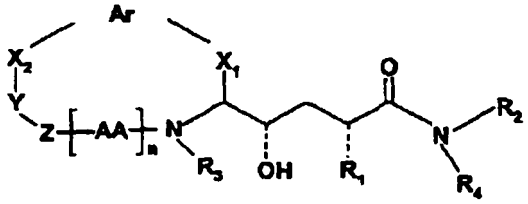
se extrae con EtOAc. Se lava con agua y salmuera, el secado sobre sulfato de magnesio y la evaporación del solvente da el producto como un aceite de color amarillo.

b) *ácido 3-(Prop-2-eno-1-sulfonil)-propiónico*

El ácido 3-Alilsulfanil-propiónico (0,94 g, 6,4 mmol) se disuelve en agua (10 ml) y acetonitrilo (20 ml) y se enfría a -10ºC. Se adiciona oxone (19,8 g 47%, 32 mmol, 5 eq) en porciones, manteniendo la temperatura por debajo de 0ºC. La reacción luego se agita sin enfriamiento por 8 H. El precipitado se filtra completamente y se lava con acetonitrilo. El filtrado se evapora a presión reducida y luego se distribuye entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lava con agua y salmuera y se seca sobre sulfato de magnesio. La evaporación del solvente da, el producto como un sólido de color blanco.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula



(I),

en donde

R_1 es un alquilo (C_{1-8}), alcoxi (C_{1-4}) alquilo (C_{1-4}), hidroxialquilo (C_{1-8}), alquilo (C_{1-4}) alquiltio (C_{1-4}), alquenilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-7}), cicloalquilo (C_{3-7}) alquilo (C_{1-4}), piperidinil o pirrolidinil,

R_2 y R_4, independientemente, son hidrógeno o alquilo (C_{1-8}), cicloalquilo (C_{3-7}), cicloalquilo (C_{3-7}) alquilo (C_{1-4}), aril, arilalquilo (C_{1-4}), heteroaril o heteroaril alquilo (C_{1-4}) opcionalmente sustituido, o

R_2 y R_4, junto con el átomo de nitrógeno, al cual ellos están unidos, forman un grupo piperidinil, pirrolidinil, morfolinil o piperazinil opcionalmente sustituido,

R_3 es un hidrógeno o alquilo (C_{1-4}),

X_1 es CH_2,

X_2 es CH_2, O, S, CO, COO, OCO, NHCO, CONH o NR, siendo R un hidrógeno o alquilo (C_{1-4}),

Y es un alquileno (C_{1-8}), alquilenoxi (C_{1-8}) alquileno (C_{1-6}), alquenileno (C_{1-8}) o alquenilenoxi (C_{1-8}) alquileno (C_{1-6}),

Ar es un anillo fenil opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido por, independientemente, un hidroxi o halógeno, por lo cual X_1 y X_2 están en la posición meta o para a cada uno,

y cada

Z es CO,

AA es un alfa-aminoácido natural o no natural, y

n es 0 ó 1,

o

Z es SO_2

AA es un grupo etilenocarbonil opcionalmente sustituido (derivado de un alfa-aminoácido natural o no natural por reposición del N-H en el grupo alfa-amino por un grupo metileno), y

n es 1,

en la forma de base libre o en la forma de sal de adición de ácido.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula I, en donde

R_1 es un alquilo (C_{1-8}), alcoxi (C_{1-4}) alquilo (C_{1-4}), hidroxialquilo (C_{1-6}), alquiltio (C_{1-4}) alquilo (C_{1-4}), alquenilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-7}), cicloalquilo (C_{3-7}) alquilo (C_{1-4}), piperidinil o pirrolidinil,

R_2 y R_4, independientemente, son

(a) hidrógeno,

(b) alquilo (C_{1-8}), cicloalquilo (C_{3-7}) o cicloalquilo (C_{3-7})alquilo (C_{1-4}), en cada caso opcionalmente sustituido por uno a tres grupos seleccionados de un hidroxi, hidroxialquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4})alquilo (C_{1-4}), alcoxi

(C_{1-4}) alcoxi (C_{1-4}), alquilsulfonil (C_{1-4}), alcoxicarbonil (C_{1-4}), alquilocarboniloxi (C_{1-4}), alquilcarbonilamino (C_{1-4}), alquilcarbonil (C_{1-4}), ciano, oxo, heterocicloalquilo (C_{3-7}) o heteroaril o

(c) aril, arilalquilo (C_{1-4}), heteroaril o heteroarilalquilo (C_{1-4}), en donde en los últimos dos radicales heteroarilo indican un anillo aromático de 5- o 6- miembros, en el cual 1, 2 ó 3 átomos son heteroátomos independientemente seleccionados de O, N y S, en donde todos los radicales son opcionalmente sustituidos por uno a tres grupos seleccionados de un halógeno, hidroxi, ciano, trifluorometil, carboxi, alquiloxicarbonil (C_{1-4}), alquilo (C_{1-4})-carbamoil, alquilsulfonil (C_{1-4}), alquilcarboniloxi (C_{1-4}), alquilcarbonil (C_{1-4}), alquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}) o hidroxialquil (C1-4), o

R_2 y R_4, junto con el átomo de nitrógeno, al cual ellos están unidos, forman un grupo piperidinil, pirrolidinil, morfolinil o piperazinil, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido por uno a tres grupos seleccionados de un hidroxi, hidroxi-alquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4})alquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4})alcoxi (C_{1-4}), alquilsulfanil (C_{1-4}), alcoxicarbonil (C_{1-4}), alquilcarboniloxi (C_{1-4}), alquilcarbonil (C_{1-4})-amino, alquilcarbonil (C_{1-4}), ciano, oxo, hetero cicloalquilo (C_{3-7}) o heteroaril,

R_3 es un hidrógeno o alquilo (C_{1-4}),

X_1 es CH_2,

X_2 es CH_2, O, S, CO, COO, OCO, NHCO, CONH o NR, siendo R un hidrógeno o alquilo (C_{1-4}),

Y es un alquileno (C_{1-8}), alquilenoxi (C_{1-8}) alquileno (C_{1-6}), alquenileno (C_{1-8}) o alquenilenoxi (C_{1-8}) alquileno (C_{1-6}),

Ar es un anillo fenil opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido por, independientemente, un hidroxi o un halógeno, por lo cual X_1 y X_2 están en la posición meta o para a cada uno,

y cada

Z es CO,

AA es un alfa-aminoácido natural o no natural, y

n es 0 ó 1,

o

Z es SO_2,

AA es un grupo etilenocarbonil opcionalmente sustituido (derivado de un alfa-aminoácido natural o no natural por reposición del N-H en el grupo alfa-amino por un grupo metileno), y

n es 1,

en la forma de base libre o en la forma de sal de adición de ácido.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula I, en donde

R_1 es un alquilo (C_{1-4}),

R_2 es un alquilo (C_{1-6}),

R_3 es un hidrógeno o un alquilo (C_{1-4}).

R_4 es un hidrógeno,

X_1 es CH_2,

X_2 es CH_2 o O,

Y es un alquileno (C_{1-8}),

Ar es un fenileno no sustituido, por lo cual X_1 y X_2 están en la posición meta a cada uno,

y cada

Z es CO,

AA es un alfa-aminoácido natural o no natural, y

n es 0 ó 1,

o

Z es SO_2.

AA es un grupo etilenocarbonil opcionalmente sustituido (derivado de un alfa-aminoácido natural o no natural por reposición del N-H en el grupo alfa-amino, por un grupo metileno), y

n es 1,

en la forma de base libre o en la forma de sal de adición de ácido.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 de la fórmula 1, en donde

R_1 es un alquilo (C_{1-4}),

R_2 es un alquilo (C_{1-8}),

R_3 es un hidrógeno o alquilo (C_{1-4}),

R_4 es un hidrógeno,

X_1 es CH_2,

X_2 es CH_2 o O,

Y es un alquileno (C_{3-6}),

Ar es un fenileno no sustituido, por lo cual X_1 y X_2 están en la posición meta a cada uno,

y cada

Z es CO.

AA es -N(H)-CH(CH_3)-C(O)- o -N(H)-CH_2-C(O)-, y

n es 0 ó 1,

o

Z es SO_2,

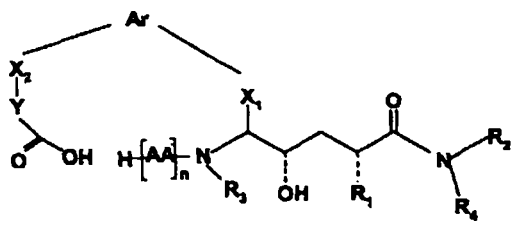
AA es -CH_2-CH(CH_3)-C(O)- o -CH_2-CH_2C(O)-, y

n es 1,

en la forma de base libre o en la forma de sal de adición de ácido.

5. Un proceso para la preparación de un compuesto como se define en la reivindicación 1 de la fórmula I, o una sal de estos, que incluye las etapas de

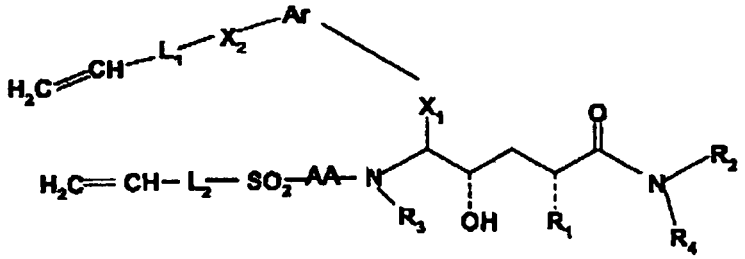
a) para la preparación de un compuesto de la fórmula I, en donde Z es CO, ciclización, mediante la formación de una amida de un compuesto de la fórmula



(II),

en donde R_1, R_2, R_3, R_4, X_1, X_2, Y, Ar, AA y n son como se define en la reivindicación 1, o

b) para la preparación de un compuesto de la fórmula I, en donde Z es SO_2 y Y es un alquenileno (C_{1-8}) o alquenilenoxi (C_{1-8}) alquileno (C1-6), ciclización por metátesis de un compuesto de la fórmula



(III),

en donde R_1, R_2, R_3, R_4, X_1, X_2, Ar y AA son como se definen en la reivindicación 1 y L_1 y L_2, independientemente, son grupos alquileno o alquilenoxialquileno, o

c) para la preparación de un compuesto de la fórmula I, en donde Z es SO_2 y Y es un alquileno (C_{1-8}) o alquilenoxi (C_{1-6}) alquileno (C_{1-6}), la hidrogenación de un compuesto de la fórmula I, en donde Z es SO_2 y Y es alquenileno (C_{1-6}) o alquenilenoxi (C_{1-8}) alquileno (C_{1-6}),

y la recuperación del compuesto así obtenido, de la fórmula I en la forma de base libre o en la forma de sal de adición de ácido.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 de la fórmula I, en la forma de base libre o en la forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, para utilizar como un medicamento.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 de la fórmula 1, en la forma de base libre o en la forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, para utilizar en el tratamiento de desórdenes neurológicos o vasculares relacionados con la generación y/o agregación del beta-amiloide.

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 de la fórmula I, en la forma de base libre o en la forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, como ingrediente activo, en asociación con un vehículo o diluente farmacéutico.

9. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 de la fórmula I, en la forma de base libre o en la forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de los desórdenes neurológicos o vasculares relacionados con generación y/o agregación del beta-amiloide.

10. Una combinación que comprende una cantidad efectiva terapéuticamente de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 de la fórmula I, en la forma de base libre o en la forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, y una segunda sustancia fármaco para la administración simultánea o secuencial.