



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 339 354**

51 Int. Cl.:

C07C 323/58 (2006.01)

C07C 323/66 (2006.01)

C07C 323/61 (2006.01)

C07F 9/40 (2006.01)

C07F 9/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04786279 .2**

96 Fecha de presentación : **06.08.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1651596**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.05.2006**

54 Título: **Derivados de 4,4'-ditiobis-(3-aminobutano-1-sulfonatos) nuevos y composiciones que los contienen.**

30 Prioridad: **06.08.2003 FR 03 09700**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.05.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.05.2010

73 Titular/es: **INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET
DE LA RECHERCHE MEDICALE (INSERM)
101, rue de Tolbiac
75654 Paris Cédex 13, FR
Université Paris Descartes y
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (CNRS)**

72 Inventor/es: **Roques, Bernard, Pierre;
Inguibert, Nicolas;
Fournie-Zaluski, Marie-Claude;
Corvol, Pierre y
Llorens-Cortes, Catherine**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 4,4'-ditiobis-(3-aminobutano-1-sulfonatos) nuevos y composiciones que los contienen.

La presente invención tiene por objeto compuestos nuevos, procedimientos para la preparación de estos compuestos, formulaciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y la utilización de estos compuestos para la preparación de medicamentos. La presente invención se refiere en particular a compuestos que son útiles en el tratamiento y la prevención de la hipertensión arterial primaria y secundaria, ictus, isquemia miocárdica, insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal, infarto de miocardio, enfermedad vascular periférica, proteinuria diabética, síndrome X y glaucoma.

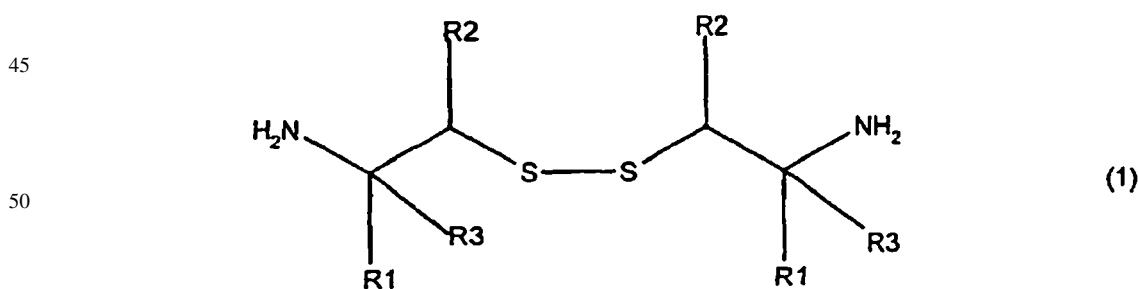
La hipertensión arterial es una afección cuyas causas permanecen, en general, desconocidas. Los factores extrínsecos que pueden participar comprenden obesidad, modo de vida sedentario, ingesta excesiva de alcohol o de sal y estrés. Los factores intrínsecos sugeridos como factores que juegan un papel comprenden retención de fluidos, actividad del sistema nervioso simpático y constricción de los vasos sanguíneos. La hipertensión arterial puede contribuir directamente o indirectamente a las enfermedades del corazón, del sistema vascular periférico y cerebral, del cerebro, de los ojos y del riñón.

El tratamiento de la hipertensión arterial comprende la utilización de agentes diuréticos, agentes de bloqueo adrenérgico, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina, antagonistas del calcio y vasodilatadores directos. Sin embargo, un determinado número de pacientes son refractarios a todos los tratamientos, agravando así el riesgo de enfermedades diversas asociadas a su hipertensión y, en particular, la instalación de una insuficiencia cardíaca crónica. Es, por lo tanto, deseable identificar compuestos nuevos para el tratamiento de la hipertensión arterial.

Los presente inventores han identificado compuestos nuevos que son eficaces en la reducción de la hipertensión arterial y que así son útiles en el tratamiento de la hipertensión arterial y de las enfermedades a las que ésta contribuye indirectamente y directamente.

Estos compuestos se comportan en particular como potentes inhibidores de la aminopeptidasa A (igualmente denominada APA o EC 3.4.11.7) que es una metalopeptidasa de cinc muy conservada de una especie a otra, incluido el ser humano. Se ha demostrado que APA actúa sobre la regulación central de la presión arterial (A. Reaux *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1999**, 96, 13415-13420 y M.C. Fourmié-Zaluski *et al.*, *Proc Natl Acad Sci. USA* **2004**; *101*, 7775-7780). La presente invención muestra que, de manera inesperada, la introducción de un grupo R_2 sobre una estructura no peptídica da lugar a la obtención de compuestos inhibidores de APA que tienen una afinidad y una selectividad por APA elevada, mientras que estos compuestos no tienen actividad frente a otra aminopeptidasa, la aminopeptidasa N (APN).

Consecuentemente, la presente invención comprende compuestos de fórmula (1):



en la que

cada grupo R^1 es idéntico al otro grupo R^1 y representa:

- un grupo alquilo de C_1 a C_6 , alquenilo de C_2 a C_6 o alquinilo de C_2 a C_6 ,
- un grupo $(CH_2)_n$ bencilo en el que n es igual a 0 ó 1,
- un grupo $(CH_2)_m$ (cicloalquilo de C_3 a C_6) en el que m es igual a 0 ó 1, estando cada uno de los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, bencilo o cicloalquilo sustituido con uno o dos grupo(s) representado(s) por el grupo A.

ES 2 339 354 T3

El grupo A representa:

- un grupo carboxilato COOH o COOR , representando R un grupo alquilo de C_1 a C_6 o CH_2 fenilo;
- 5 - un grupo sulfonato SO_3H o $\text{SO}_3\text{R}'$, representando R' un grupo alquilo de C_1 a C_6 o CH_2 fenilo;
- un grupo fosfonato PO_3H_2 o $\text{PO}_3\text{R}_2''\text{R}'''$, representando R'' y R''' independientemente H, un grupo alquilo de C_1 a C_6 o CH_2 fenilo;
- 10 cada grupo R^2 es idéntico al otro grupo R^2 y representa un grupo alquilo de C_1 a C_6 , alqueno de C_2 a C_6 o alquino de C_2 a C_6 , estando cada grupo alquilo, alqueno o alquino libre o sustituido con el grupo B.

El grupo B representa:

- 15 - un grupo carboxilato COOH o COOR' , representando R' un grupo alquilo de C_1 a C_6 o CH_2 fenilo;
- un grupo fenilo libre o sustituido con uno o varios radicales elegidos entre un átomo de halógeno, un radical hidroxilo protegido opcionalmente, un grupo alquilo de C_1 a C_4 , un grupo ciano, un grupo carboxilo libre, salificado, esterificado o un grupo amida.
- 20

Cada grupo R^3 es idéntico al otro grupo R^3 y representa un átomo de hidrógeno.

25 Los compuestos (1) preferidos según la invención son aquellos en los que R^1 se elige entre los grupos alquilo de C_1 a C_6 , alqueno de C_2 a C_6 y bencilo, estando cada uno de estos grupos sustituido con uno o dos grupo(s) representado(s) por el grupo A y/o en los que R^2 se elige entre un grupo alquilo de C_1 a C_6 y un grupo alqueno de C_2 a C_6 , pudiendo estar cada uno de estos grupos sustituido con uno o dos grupo(s) representado(s) por el grupo B.

30 Otros compuestos (1) preferidos según la invención son aquellos en los que R^1 representa un grupo etilo sustituido con un grupo sulfónico, fosfónico o carboxílico, libre, salificado o esterificado y R^2 representa un grupo etilo sustituido con un grupo fenilo sustituido opcionalmente.

35 Un compuesto (1) particularmente preferido es el ácido 4,4'-ditiobis-(3,3'-amino-6,6'-fenil-1-1'-hexano sulfónico), y principalmente el ácido 4(S),4'(S),3(S), 3'(S)-4'-ditiobis-(3,3'-amino-6,6'-fenil-1-1'-hexano sulfónico). En otro aspecto, la presente invención propone composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, preferentemente asociado con un diluyente o soporte farmacéuticamente aceptable.

40 En otro aspecto, la presente invención propone un compuesto de la presente invención destinado a utilizarse en terapéutica, y en particular en medicina humana.

La invención se refiere igualmente a la utilización de un compuesto de fórmula (1) como inhibidor selectivo respecto a la aminopeptidasa A.

45 En otro aspecto, la presente invención propone la utilización de un compuesto de la presente invención para la producción de un medicamento destinado al tratamiento de la hipertensión arterial y de enfermedades indirectamente y directamente asociadas.

50 Estas enfermedades comprenden enfermedades del corazón, del sistema vascular periférico y cerebral, del cerebro, de los ojos y del riñón. En particular, las enfermedades comprenden hipertensión arterial primaria y secundaria, ictus, isquemia miocárdica, insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal, infarto de miocardio, enfermedad vascular periférica, proteinuria diabética, síndrome X, glaucoma, enfermedades neurodegenerativas y trastornos de la memoria. Por otra parte, la hipertensión, en particular central, se relaciona opcionalmente con una hiperexpresión vascular de APA. Ésta se incrementa en los tumores. Debido a esto, los compuestos de la presente invención podrían tener un potencial terapéutico en el marco de las patologías isquémicas o tumorales (Marchio S, *et al.*, Cancer Cell, 2004, 5:151-162).

La invención se refiere por lo tanto igualmente a la utilización de un compuesto de fórmula (1) para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de patologías isquémicas o tumorales en las que está implicado APA.

60 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "compuesto de la presente invención" designa un compuesto de fórmula (1) o una de sus sales o producto de solvatación farmacéuticamente aceptable.

La expresión "alquilo de C_1 a C_6 ", tal como se utiliza en la presente memoria, designa un grupo hidrocarbonado con cadena recta o ramificada que contiene 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo, de la manera utilizada en la presente memoria, comprenden, pero a título no limitativo, los grupos metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, n-butilo y tercbutilo.

ES 2 339 354 T3

La expresión “alqueniilo de C_2 a C_6 ”, tal como se utiliza en la presente memoria, designa un grupo hidrocarbonado con cadena recta o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, que contiene uno o varios dobles enlaces. Los ejemplos de grupos alqueniilo, de la manera utilizada en la presente memoria, comprenden, pero a título no limitativo, el grupo vinilo y grupos similares.

La expresión “alquinilo de C_2 a C_6 ”, tal como se utiliza en la presente memoria, designa un grupo hidrocarbonado con cadena recta o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, que contiene uno o varios triples enlaces. Un ejemplo de grupo alquinilo, de la manera utilizada en la presente memoria, comprende, pero a título no limitativo, el grupo etinilo.

La expresión “cicloalquilo de C_3 a C_6 ” designa un núcleo carbonado cíclico no aromático que tiene 3 a 6 átomos de carbono. Este núcleo puede contener facultativamente hasta 2 dobles enlaces carbono-carbono. Los grupos cicloalquilo comprenden, a título de ejemplo pero no a título limitativo, los grupos ciclopentilo y ciclohexilo.

Preferentemente, R^1 se elige entre los grupos alquilo de C_1 a C_6 , alqueniilo de C_2 a C_6 y bencilo sustituidos con uno o dos grupos representados por el grupo A que responden a la definición citada anteriormente.

Preferentemente, R^2 se elige entre los grupos alquilo de C_1 a C_6 y alqueniilo de C_2 a C_6 , estando cada grupo alquilo o alqueniilo sustituido facultativamente con uno o varios grupos representados por el grupo B definido anteriormente.

Aunque los grupos preferidos para cada variable se hayan enumerado de manera general anteriormente separadamente para cada variable, los compuestos apreciados de la presente invención comprenden aquellos en los que varias variables o cada variable en la fórmula (I) se elige(n) entre los grupos apreciados, más apreciados o preferidos para cada variable. Consecuentemente, la presente invención está destinada a comprender todas las asociaciones de grupos apreciados, más apreciados y preferidos.

El experto en la técnica reconocerá que existen estereocentros en los compuestos de fórmula (I). Consecuentemente, la presente invención comprende todos los estereoisómeros e isómeros geométricos posibles de la fórmula (I) y comprende no solamente los compuestos racémicos sino igualmente los isómeros ópticamente activos. Cuando un compuesto de fórmula (I) se desea en forma de un enantiómero único, puede obtenerse por resolución del producto final o por síntesis estereoespecífica a partir de material de partida isoméricamente puro o bien de cualquier intermedio conveniente. La resolución del producto final, de un intermedio o de una materia de partida puede efectuarse por cualquier procedimiento conveniente conocido en este campo. Véase, por ejemplo Stereochemistry of Carbon Compounds por E. L. Eliel (Mcgraw Hill, 1962) y Tables of Resolving Agents por S. H. Wilen. Además, en el caso en el que son posibles las formas tautómeras de los compuestos de fórmula (I), la presente invención está destinada a comprender todas las formas tautómeras de los compuestos.

El especialista en química orgánica observará que numerosos compuestos orgánicos pueden formar complejos con disolventes en los que se han puesto a reaccionar o a partir de los que precipitan o cristalizan. Estos complejos son conocidos con el nombre de “productos de solvatación”. Por ejemplo, un complejo con agua se conoce con el nombre de “hidrato”. Los productos de solvatación del compuesto de fórmula (I) entran en el marco de la presente invención.

El especialista en química orgánica observará igualmente que numerosos compuestos orgánicos pueden existir en más de una forma cristalina. Por ejemplo, la forma cristalina puede variar de un producto de solvatación a otro. Así, todas las formas cristalinas de los compuestos de fórmula (I) o de sus productos de solvatación farmacéuticamente aceptables están incluidas en el marco de la presente invención.

El experto en la técnica observará igualmente que los compuestos de la presente invención pueden utilizarse igualmente en forma de una de sus sales o producto de solvatación farmacéuticamente aceptable. Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) comprenden las sales clásicas formadas a partir de ácidos o de bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables así como las sales de adición de amonio cuaternario. Los ejemplos más específicos de sales de ácidos convenientes comprenden las sales formadas con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, perclórico, fumárico, acético, propiónico, succínico, glicólico, fórmico, láctico, maleico, tártrico, cítrico, palmoico, malónico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, naftalen-2-sulfónico, bencenosulfónico, hidroxinaftoico, yodhídrico, málico, esteroico, tánico, etc. Otros ácidos tales como el ácido oxálico, aunque no sean ellos mismos farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de sales útiles como intermedios en la obtención de los compuestos de la presente invención y de sus sales farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos más específicos de sales básicas convenientes comprenden las sales de sodio, de litio, de potasio, de magnesio, de aluminio, de calcio, de cinc, de N,N' -dibenciletilen-diamina, de cloroprocaina, de colina, de dietanolamina, de etilendiamina, de N -metilglucamina y de procaina. Las referencias siguientes a un compuesto según la presente invención se refieren a la vez a los compuestos de fórmula (I) y a sus sales y productos de solvatación farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la presente invención y sus derivados farmacéuticamente aceptables se administran convenientemente en forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones pueden presentarse convenientemente con fines de utilización de manera clásica mezcladas con uno o varios soportes o excipientes fisiológicamente aceptables. El o los soportes deben ser “aceptables” en el sentido en el que deben ser compatibles con los demás ingredientes de la formulación y no deben ser perjudiciales para el sujeto que los reciba.

Aunque sea posible administrar terapéuticamente los compuestos de la presente invención en forma de la sustancia química bruta, es preferible presentar el ingrediente activo en forma de una formulación farmacéutica.

Consecuentemente, la presente invención propone además una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales o producto de solvatación farmacéuticamente aceptable asociado con uno o varios soportes farmacéuticamente aceptables y, facultativamente, otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos.

Las formulaciones comprenden las convenientes para la administración oral, parenteral (incluida subcutánea, por ejemplo por inyección o mediante un comprimido de liberación prolongada, intradérmica, intratecal, intramuscular, por ejemplo de liberación prolongada, e intravenosa), rectal y tópica (incluida dérmica, bucal y sublingual) o en una forma conveniente para la administración por inhalación o insuflación, aunque la vía conveniente más factible depende, por ejemplo, del estado y de la afección del receptor. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en una forma posológica unitaria y pueden prepararse por cualquier procedimiento bien conocido en el campo de la farmacia. Todos los procedimientos comprenden la etapa que consiste en asociar los compuestos ("ingredientes activos") con el soporte que comprende uno o varios ingredientes adicionales. En general, las formulaciones se preparan asociando uniformemente e íntimamente el ingrediente activo con vehículos líquidos o soportes sólidos finamente divididos o bien con estos dos tipos de soportes y, si es necesario, elaborando el producto en la formulación deseada.

Las formulaciones convenientes para la administración oral pueden presentarse en forma de unidades discretas tales como cápsulas, sobres o comprimidos (por ejemplo, comprimidos masticables, en particular para una administración pediátrica), conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo; en forma de un polvo o de gránulos; en forma de una disolución o de una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o en forma de una emulsión líquida aceite en agua o de una emulsión líquida agua en aceite. El ingrediente activo puede presentarse igualmente en forma de un bolo, un electuario o una pasta.

Un comprimido puede prepararse por compresión o moldeado, facultativamente con uno o varios ingredientes adicionales. Los comprimidos producidos por compresión pueden prepararse comprimiendo en una máquina conveniente el ingrediente activo en una forma a flujo libre tal como un polvo o gránulos, facultativamente mezclado con otros excipientes clásicos tales como aglutinantes (por ejemplo, un jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, goma de adraganto, mucílago de almidón, polivinilpirrolidona o hidroximetilcelulosa), cargas (por ejemplo, lactosa, sacarosa, celulosa microcristalina, almidón de maíz, fosfato de calcio o sorbitol), lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, polietilenglicol o sílice), agentes de disgregación (por ejemplo, fécula de patata o glicolato de almidón sódico) o agentes humectantes tales como laurilsulfato de sodio. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando en una máquina conveniente una mezcla del compuesto pulverizado humidificado con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden recubrirse o cortarse facultativamente y pueden formularse de manera que se provoque la liberación lenta o controlada del ingrediente activo que contienen. Los comprimidos pueden recubrirse por procedimientos bien conocidos en este campo.

Como variante, los compuestos de la presente invención pueden incorporarse en preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, disoluciones o emulsiones acuosas u oleosas, jarabes o elixires, por ejemplo. Además, las formulaciones que contienen estos compuestos pueden presentarse en el estado de productos secos destinados a una reconstitución con agua u otro vehículo conveniente antes de la utilización. Estas preparaciones líquidas pueden contener aditivos clásicos tales como agentes de suspensión, por ejemplo jarabe de sorbitol, metilcelulosa, glucosa/jarabe de azúcar, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o materias grasas comestibles hidrogenadas; agentes emulsionantes tales como lecitina, monooleato de sorbitán o goma arábiga; vehículos no acuosos (que pueden comprender aceites comestibles) tales como aceite de almendra, aceite de copra fraccionado, ésteres oleosos, propilenglicol o alcohol etílico; y conservantes tales como p-hidroxibenzoato de metilo o de propilo o ácido sórbico. Estas preparaciones pueden formularse igualmente en el estado de supositorios, que contienen por ejemplo excipientes clásicos para supositorios tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Las formulaciones para la administración parenteral comprenden disoluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, agentes bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor elegido; y suspensiones acuosas y no acuosas estériles que pueden comprender agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes de dosis única o dosis múltiples, por ejemplo ampollas y viales cerrados herméticamente, y pueden almacenarse en el estado seco por congelación (liofilizado) necesitando solamente la adición de un vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para preparaciones inyectables, inmediatamente antes de su utilización. Las disoluciones y suspensiones inyectables extemporáneas pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito anteriormente.

Las formulaciones para la administración rectal pueden presentarse en el estado de supositorios con soportes habituales tales como manteca de cacao, una grasa dura o polietilenglicol.

Las formulaciones para la administración tópica en la cavidad bucal, por ejemplo para la administración bucal o sublingual, comprenden pastillas que comprenden el ingrediente activo en un excipiente aromatizado tal como sacarosa y goma arábiga o goma de adraganto, y pastillas que comprenden el ingrediente activo en un excipiente tal como gelatina y glicerol o sacarosa y goma arábiga.

ES 2 339 354 T3

Para la administración tópica en la epidermis, los compuestos pueden formularse en el estado de cremas, geles, pomadas o lociones o en forma de un parche transdérmico.

Los compuestos pueden formularse igualmente en el estado de preparaciones para liberación prolongada. Estas formulaciones con una duración larga de la acción pueden administrarse por implante (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o bien por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materias poliméricas o hidrófobas convenientes (por ejemplo, en forma de una emulsión en un aceite aceptable) o resinas intercambiadoras de iones, o en forma de derivados muy poco solubles, por ejemplo en forma de una sal muy poco soluble.

Para la administración intranasal, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse, por ejemplo, en forma de un líquido de atomización, de un polvo o de gotas.

Para la administración por inhalación, los compuestos según la presente invención se administran convenientemente en forma de un aerosol emitido por pulverización por un recipiente bajo presión o un nebulizador, mediante un agente propulsor conveniente, por ejemplo 1,1,1,2-trifluoretano (HFA 134A) y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227), dióxido de carbono u otro gas conveniente. En el caso de un aerosol bajo presión, la dosis exacta puede determinarse instalando una válvula destinada a administrar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos constituidos, por ejemplo, por gelatina, destinados a utilizarse en un inhalador o insuflador pueden formularse de manera que contengan una mezcla de polvos constituida por un compuesto de la presente invención y un excipiente en polvo conveniente tal como lactosa o almidón.

Además de los ingredientes mencionados particularmente anteriormente, las formulaciones pueden comprender otros agentes clásicos en este campo relacionados con el tipo de formulación en cuestión; por ejemplo, las formulaciones convenientes para la administración oral pueden comprender agentes aromatizantes.

El experto en la técnica observará que una referencia en la presente memoria a un tratamiento abarca la profilaxis así como el tratamiento de enfermedades o síntomas establecidos. Además, observará que la cantidad de un compuesto de la presente invención requerida para la utilización en un tratamiento varía en función de la naturaleza de la afección tratada, de la edad y del estado del paciente y se dejará finalmente a la discreción del médico que le trata o del veterinario. Sin embargo, en general, las dosis utilizadas para el tratamiento de un paciente humano adulto están comprendidas habitualmente en el intervalo de 0,02 a 5.000 mg al día, preferentemente de 1 a 1.500 mg al día. La dosis deseada puede presentarse convenientemente en una dosis única o de manera fraccionada en varias dosis administradas a intervalos apropiados, por ejemplo, en forma de dos, tres, cuatro o más de cuatro dosis secundarias al día. Las formulaciones según la presente invención pueden contener 0,1 a 99% del ingrediente activo, convenientemente 30 a 95% para los comprimidos y cápsulas y 3 a 50% para las preparaciones líquidas.

El compuesto de fórmula (I) destinado a utilizarse en la presente invención puede utilizarse asociado con uno o varios agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, antagonistas de los receptores beta-adrenérgicos, agentes de bloqueo del canal de calcio, diuréticos del tipo tiazida, antagonistas de los receptores de la angiotensina e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. Así, la presente invención propone en un aspecto adicional la utilización de una asociación que comprende un compuesto de fórmula (I) y un agente terapéutico adicional en el tratamiento de la hipertensión arterial.

Cuando los compuestos de fórmula (I) se utilizan asociados con otros agentes terapéuticos, los compuestos pueden administrarse sucesivamente o simultáneamente por cualquier vía conveniente.

Las asociaciones mencionadas anteriormente pueden presentarse convenientemente con fines de utilización en forma de una formulación farmacéutica y, así, las formulaciones farmacéuticas que comprenden una asociación que responde a la definición citada anteriormente conjuntamente de manera óptima con un soporte o excipiente farmacéuticamente aceptable constituyen un aspecto adicional de la presente invención. Los diferentes constituyentes de estas asociaciones pueden administrarse sucesivamente o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas independientes o combinadas.

Cuando se combinan en la misma formulación, se observará que los dos compuestos deben ser estables y compatibles el uno con el otro y los demás constituyentes de la formulación y pueden formularse para la administración. Cuando se formulan independientemente, pueden proporcionarse en cualquier formulación conveniente, cómodamente de una manera conocida para dichos compuestos en este campo.

Cuando un compuesto de fórmula (I) se utiliza asociado con un segundo agente terapéutico activo contra la misma enfermedad, la dosis de cada compuesto puede ser diferente de la administrada cuando el compuesto se utiliza solo. Las dosis apropiadas serán determinadas fácilmente por el experto en la técnica.

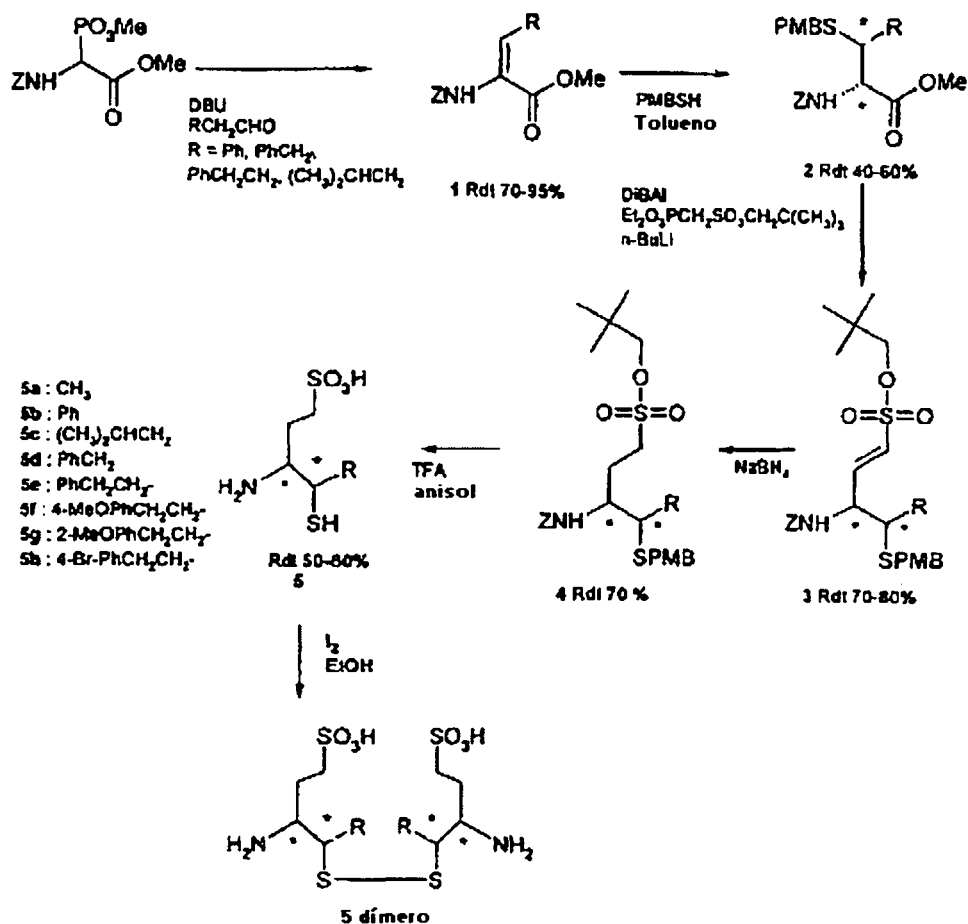
Los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 representa un grupo alquilo sustituido con un grupo A que es un grupo SO_3H o SO_3R' y en la que R^2 representa principalmente un grupo alquilo sustituido con un grupo B que puede ser un grupo fenilo libre o sustituido pueden prepararse por los procedimientos siguientes, utilizándose preferentemente los procedimientos A y B.

Estos procedimientos describen principalmente la preparación de monómeros intermedios para la síntesis de los compuestos disulfuros (o compuestos dímeros) de fórmula (1), que pueden obtenerse fácilmente por oxidación con yodo.

Estos compuestos disulfuros son compuestos precursores o “profármacos” cuya estructura dímera facilita el paso de la barrera hemato-encefálica (BHE). El monómero, que es el compuesto activo, se libera por un proceso fisiológico (M.C. Fournié-Zaluski *et al.*, *Proc Natl Acad Sci. USA* **2004**; *101*, 7775-7780).

En el procedimiento A, una reacción de olefinación permite la transformación del trimetiléster de la N-(bencilo-
xycarbonil)- α -fosfonoglicina en dehidroaminoácido 1 según el método de U. Schmidt, H. Griesser, V. Leitenberger, A. Lieberknecht, R. Mangold, R. Meyer, B. Ried. *Synthesis*, 1992, 487-490. El compuesto 1 experimenta una reacción de Michael para dar lugar a una cisteína β -sustituida 2 con un rendimiento global de 30 a 60%. Un procedimiento “one-pot” permite la obtención de un sulfonato α,β -insaturado 3 o de un fosfonato o de un carboxilato α,β -insaturado según el método descrito por: C. David *et al.*, *Tetrahedron*, 2000, *56*, 209-215. La reducción del compuesto 3 con borohidruro de sodio proporciona el compuesto 4. La desprotección del compuesto 4 a reflujo del ácido trifluoroacético en presencia de anisol permite, después de precipitar, aislar el compuesto 5, que puede transformarse fácilmente en disulfuro (compuesto 5 dímero) por oxidación con yodo.

Procedimiento A

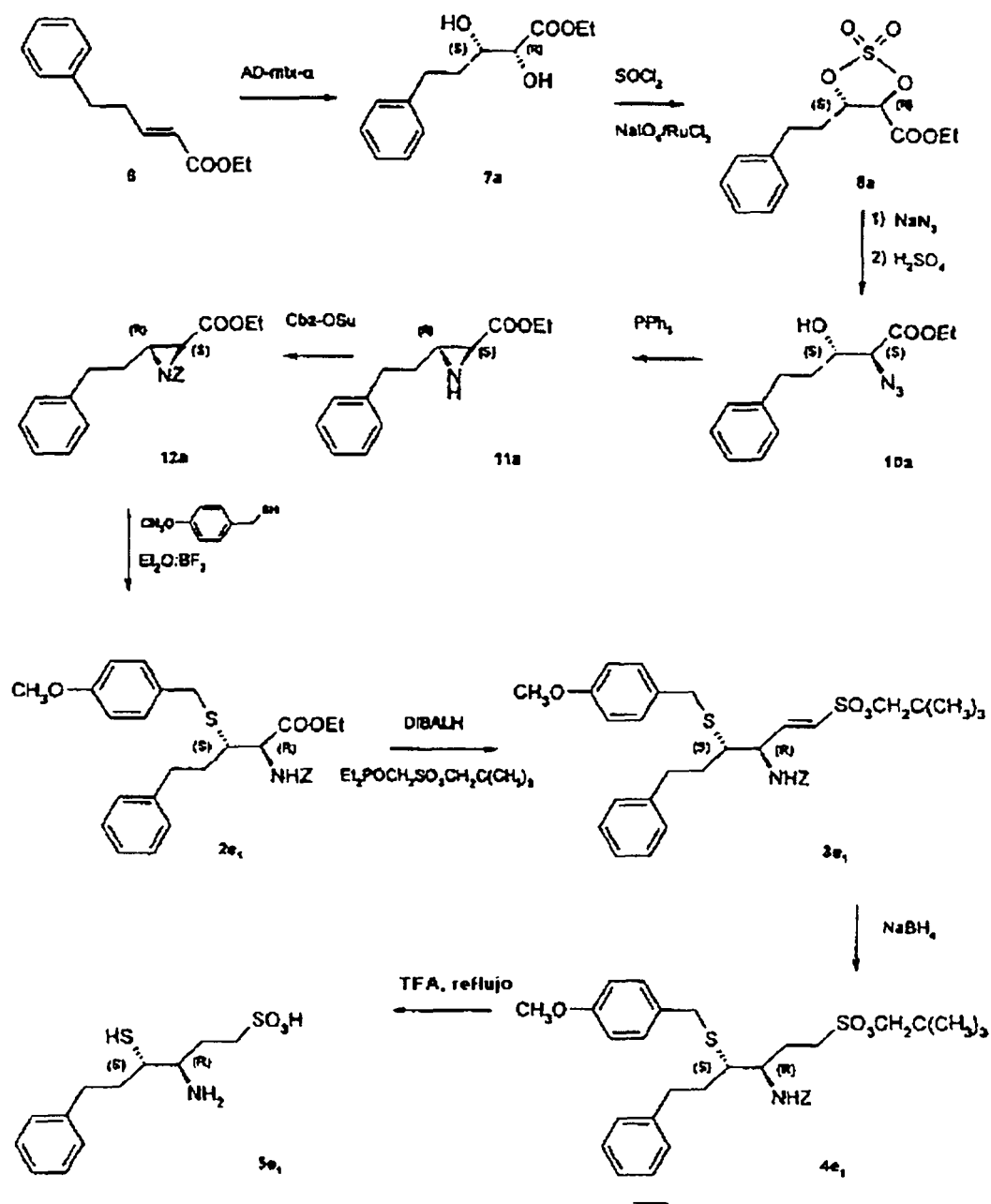


Z representa un grupo protector conveniente, por ejemplo, un grupo benciloxycarbonilo.

Con el objetivo de determinar las preferencias estereoquímicas de los compuestos 5, se efectuó una síntesis estereoselectiva de los cuatro estereoisómeros. Esta síntesis se basa en la obtención estereoselectiva de cisteínas β -sustituidas 2 según el método de: C. Xiong, *et al.*, *J. Org. Chem.*, 2002, *67*, 3514-3517.

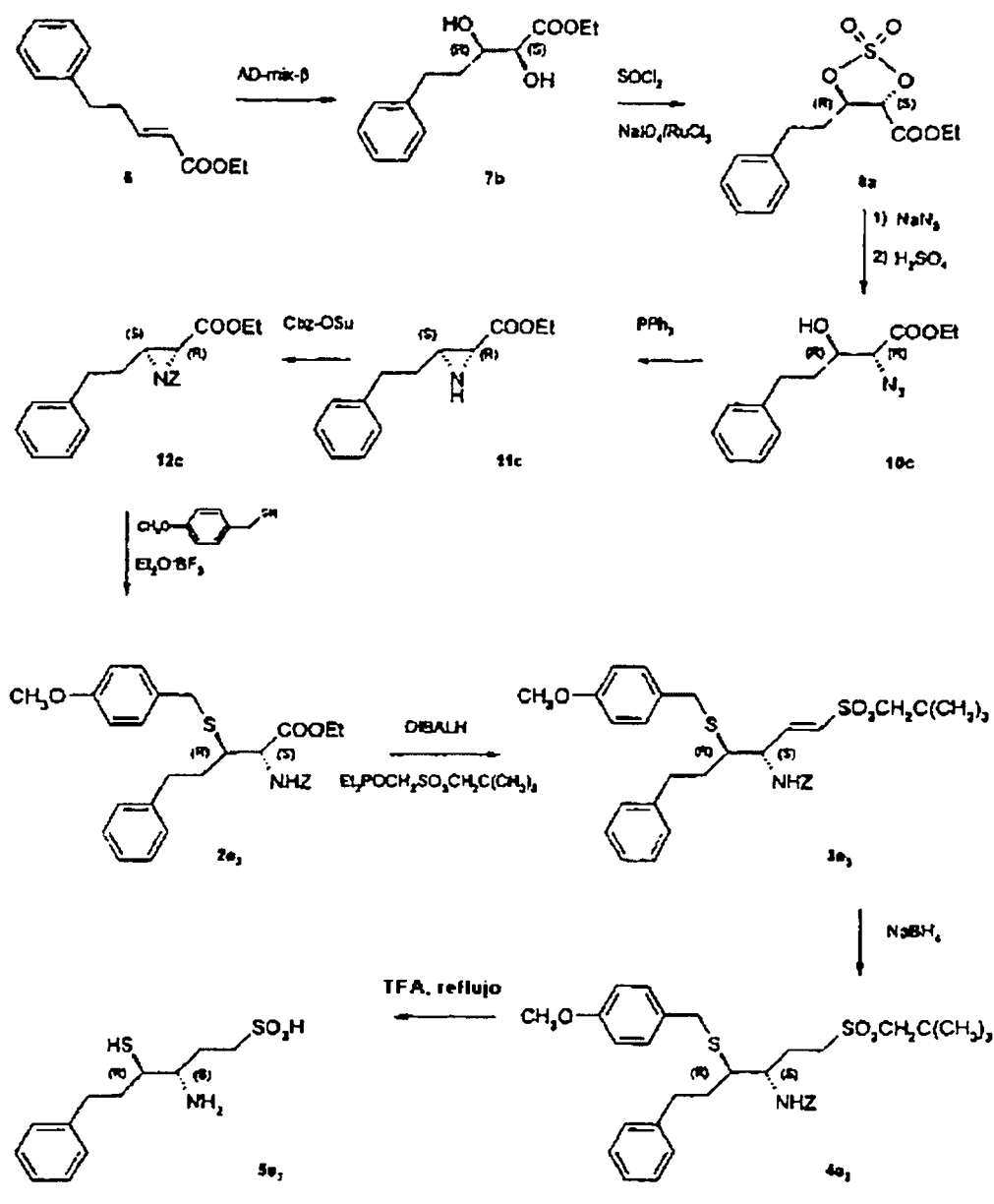
ES 2 339 354 T3

Estas síntesis se describen en los esquemas de los procedimientos B1-B4 siguientes.

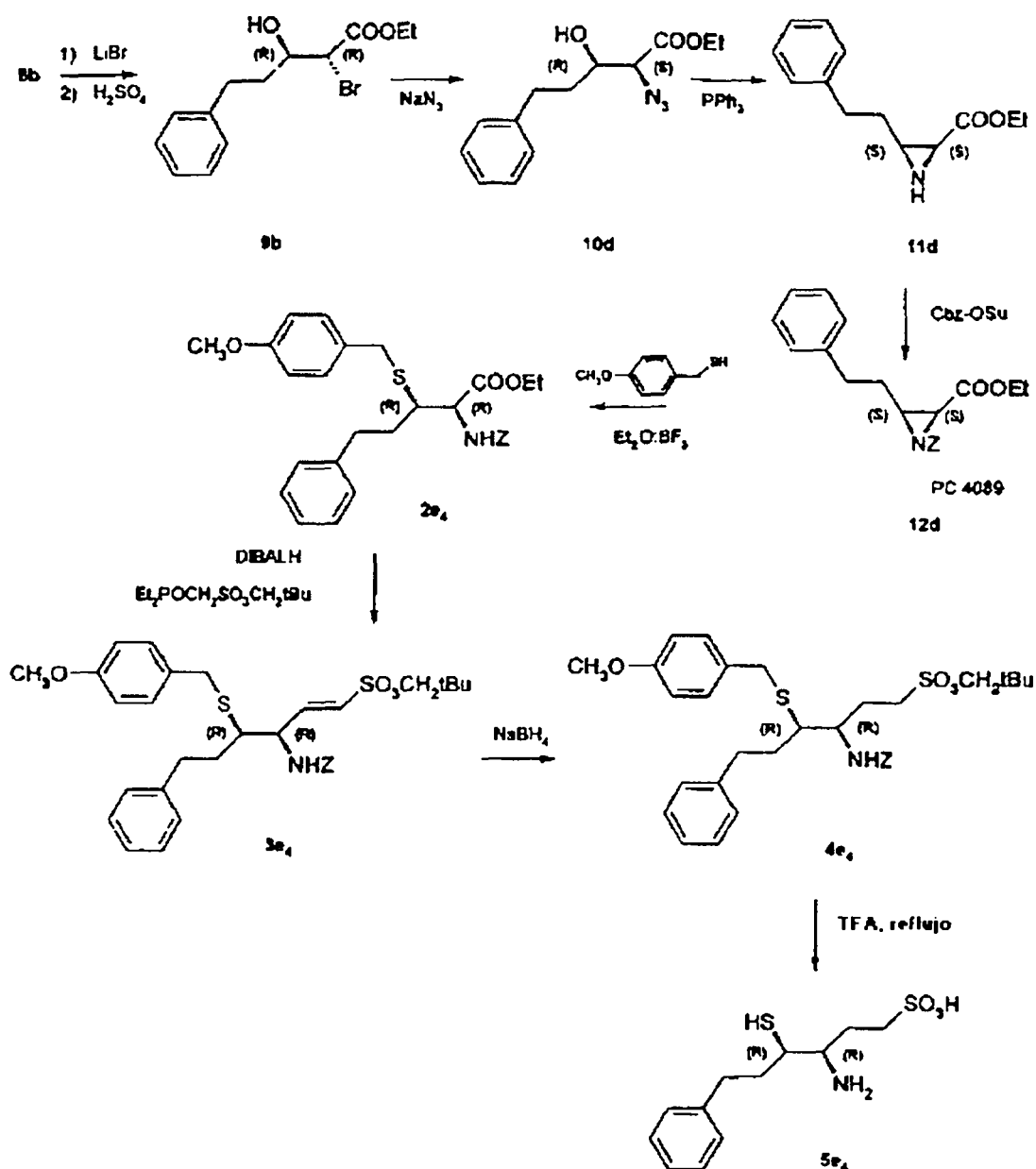


Procedimiento B1





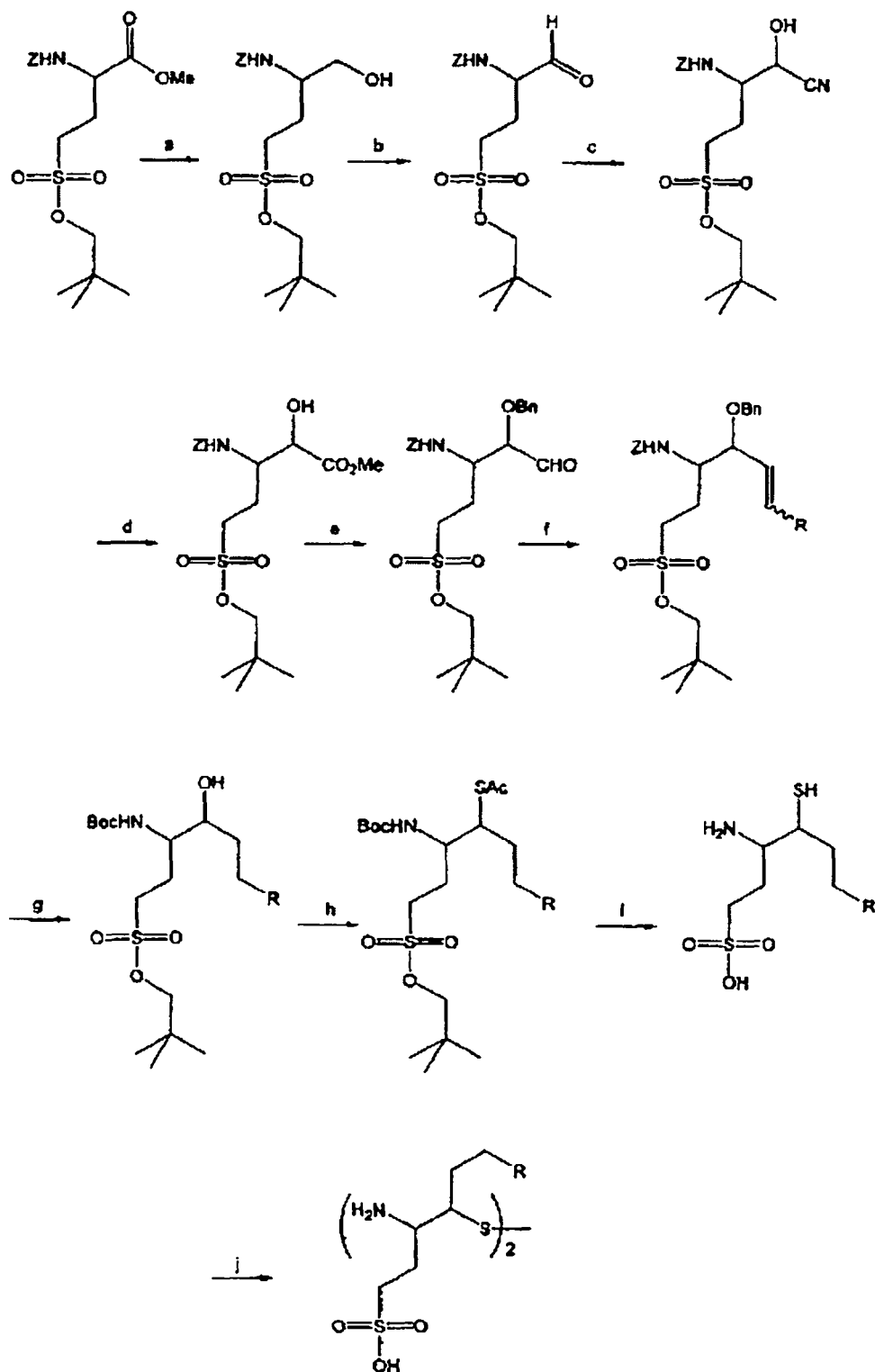
Procedimiento B3



Procedimiento B4

Otros compuestos de fórmula (1) pueden prepararse por procedimientos análogos a los procedimientos anteriores y serán evidentes para el experto en la técnica, como por ejemplo el procedimiento ilustrado en el esquema 1 siguiente.

Esquema 1



En el esquema 1, Z representa un grupo protector conveniente, por ejemplo, un grupo benciloxycarbonilo y las letras a a j representan las condiciones siguientes: a: NaBH₄, LiCl; b: DMSO, (COCl₂)₂; c: NaCN; d: HCl; MeOH; e: PhCH₂Br, NaH y DIBAL; f: RCH₂PPH₃Br, nBuLi; g: H₂, Pd/C, Boc₂O; h: Mitsunobu; i: HCl, reflujo; j: I₂, EtOH.

ES 2 339 354 T3

La invención se ilustra de manera no limitativa por los ejemplos siguientes, en los que la síntesis de los monómeros intermedios utilizables en la síntesis de los compuestos de fórmula (1) se describe en la parte "Preparaciones" y los números de los compuestos se refieren a los procedimientos A y B descritos anteriormente.

5 Preparaciones

En las preparaciones 1 a 5 siguientes (procedimiento A), las letras a a h se refieren a los compuestos para los que la variable R tiene las definiciones siguientes:

- 10 a R = CH₃
b R = Ph
c R = (CH₃)₂CHCH₂-
15 d R = PhCH₂-
e R = PhCH₂CH₂-
20 f R = 4-MeOPhCH₂CH₂-
g R = 2-MeOPhCH₂CH₂-
h R = 4-Br-PhCH₂CH₂-
25 con Ph = fenilo

Las preparaciones 6 a 16 se refieren a los procedimientos B1 a B4 descritos más arriba.

30 Preparación 1

Síntesis de los compuestos 1

35 A una disolución del triéster metílico de la N-benciloxycarbonil α -fosfonoglicina 12, (5 mmoles, 1,8 g) en 10 ml de diclorometano se añaden a 0°C, 0,76 ml (5 mmoles) de diazabicycloundeceno (DBU). Después de 10 min se añade aldehído (5 mmoles). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente una noche. La mezcla de reacción se disuelve con 30 ml de diclorometano y se lava con 2 x 10 ml, y con 2 x 10 ml de una disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra bajo presión reducida y el aceite obtenido se purifica por filtración sobre sílice (20 g) eluyente ciclohexano/acetato de etilo 9/1.

40 Se obtuvieron de la misma manera los compuestos 1a, 1b, 1c, 1d, 1e, 1f, 1g y 1h que se caracterizaron por su espectro ¹H RMN en CDCl₃ a 400 MHz.

45 Compuesto 1a

(2Z)-2-(N-benciloxycarbonilamino)-but-2-en-oato de metilo

50 Rdt 72%. RMN ¹H (CDCl₃): 1,85 (d, 3H, J = 7 Hz, CH₃), 3,75 (s, 3H, CH₃O), 5,15 (s, 2H, O-CH₂-C₆H₅), 6,2 (s, 1H, NH), 6,78 (q, 1H, J = 7 Hz, CH=C), 7,43 (m, 5H, O-CH₂-C₆H₅).

Compuesto 1b

55 *(2Z)-2-(N-benciloxycarbonilamino)-3-fenil-pro-2-en-oato de metilo*

Rdt 55%. RMN ¹H (CDCl₃): 3,75 (s, 3H, CH₃O), 5,15 (s, 2H, O-CH₂-C₆H₅), 6,4 (s, 1H, NH), 7,43 (m, 5H, O-CH₂-C₆H₅), 7,52 (d, 1H, J = 3 Hz, CH=C).

60

Compuesto 1c

(2Z)-2-(N-benciloxycarbonilamino)-5-metil-hex-2-en-oato de metilo

65 Rdt 95%. RMN ¹H (CDCl₃): 0,95 (d, 6H, J = 7 Hz, CH-CH₃), 1,8 (hpt, 1H, J = 7Hz, CH-CH₃), 2,1 (t, 2H, J = 7 Hz, CH-CH₂), 3,75 (s, 3H, CH₃O), 5,15 (s, 2H, O-CH₂-C₆H₅), 6,15 (s, 1H, NH), 6,78 (q, 1H, J = 7 Hz, CH=C), 7,43 (m, 5H, O-CH₂-C₆H₅).

ES 2 339 354 T3

Compuesto 1d

(2Z)-1-2-(N-benciloxycarbonilamino)-4-fenil-but-2-en-oato de metilo

5 Rdt 82%. RMN ¹H (CDCl₃): 3,57 (d, 2H, J = 7 Hz, CH-CH₂-C₆H₅), 3,75 (s, 3H, CH₃O), 5,15 (s, 2H, O-CH₂-C₆H₅), 6,3 (s, 1H, NH), 6,78 (q, 1H, J = 7 Hz, CH=C), 7,2-7,3 (m, 5H, CH₂-C₆H₅), 7,43 (m, 5H, O-CH₂-C₆H₅).

Compuesto 1e

(2Z)-2-(N-benciloxycarbonilamino)-5-fenil-pent-2-en-oato de etilo

10 Rdt 100%. RMN ¹H (CDCl₃): 2,52 (q, 2H, J = 7Hz, CH₂-CH₂-CH), 2,80 (t, 2H, J = 7Hz, CH₂-CH₂-CH), 3,75 (s, 3H, CH₃O), 5,15 (s, 2H, O-CH₂-C₆H₅), 6,1 (s, 1H, NH), 6,68 (t, 1H, J = 7 Hz, CH=C), 7,2 (m, 2H, CH₂-C₆H₅), 7,3 (m, 3H, CH₂-C₆H₅), 7,43 (m, 5H, O-CH₂-C₆H₅).

Compuesto 1f

(2Z)-2-(N-benciloxycarbonilamino)-5-(4-metoxi-fenil)-pent-2-en-oato de etilo

20 Rdt 80%. RMN ¹H (CDCl₃): 2,51 (q, 2H, J = 7Hz, CH₂-CH₂-CH), 2,72 (t, 2H, J = 7Hz, CH₂-CH₂-CH), 3,75 (s, 3H, CO₂CH₃), 3,8 (s, 3H, CH₃O), 5,15 (s, 2H, O-CH₂-C₆H₅), 6,1 (s, 1H, NH), 6,65 (t, 1H, J = 7 Hz, CH=C), 6,8 (d, 2H, 4-CH₃O-C₆H₄), 7,1 (d, 2H, 4-CH₃O-C₆H₄), 7,3-7,4 (5H, m, CH₂-C₆H₅).

Compuesto 1g

(2Z)-2-(N-benciloxycarbonilamino)-5-(2-metoxi-fenil)-pent-2-en-oato de etilo

30 Rdt 61%. RMN ¹H (CDCl₃): 2,5 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH), 2,75 (t, 2H, J = 7Hz, CH₂-CH₂-CH), 3,75 (s, 3H, CO₂CH₃), 3,8 (s, 3H, CH₃O), 5,15 (s, 2H, O-CH₂-C₆H₅), 6,1 (s, 1H, NH), 6,7 (t, 1H, J = 7 Hz, CH=C), 6,85 (d, 1H, 2-CH₃OC₆H₄), 6,9 (dd, 1H, 2-CH₃O-C₆H₄), 7,1 (d, 1H, 2-CH₃O-C₆H₄), 7,2 (t, 1H, 2-CH₃O-C₆H₄), 7,3-7,4 (5H, m, CH₂-C₆H₅).

Compuesto 1h

(2Z)-2-(N-benciloxycarbonilamino)-5-(4-bromo-fenil)-pent-2-en-oato de etilo

40 Rdt 41%. RMN ¹H (CDCl₃): RMN ¹H (CDCl₃): 2,51 (q, 2H, J = 7Hz, CH₂-CH₂-CH), 2,72 (t, 2H, J = 7Hz, CH₂-CH₂-CH), 3,75 (s, 3H, CO₂CH₃), 5,15 (s, 2H, O-CH₂-C₆H₅), 6,1 (s, 1H, NH), 6,65 (t, 1H, J = 7 Hz, CH=C), 7,0 (d, 2H, 4-Br-C₆H₄), 7,3-7,4 (5H, m, CH₂-C₆H₅), 7,5 (d, 2H, 4-Br-C₆H₄).

Preparación 2

Síntesis de los compuestos 2

50 A una disolución de 1 (5 mmoles) y de 4-metoxi-bencilmercaptano (10 mmoles) en 10 ml de tolueno anhidro se añaden 200 μ l de piperidina. La mezcla se lleva a reflujo 24 h bajo argón. El disolvente se elimina bajo presión reducida. Después de purificar por cromatografía en columna (Eluyente diclorometano) se obtiene un aceite.

55 Se obtuvieron de la misma manera los compuestos 2a, 2b, 2c, 2d, 2e, 2f, 2g y 2h que se caracterizaron por su espectro ¹H RMN en CDCl₃ a 400 MHz.

Compuesto 2a

2-Benciloxycarbonilamino-3-(4-metoxi-bencilsulfanil)-butirato de metilo

60 Rdt 73%. HPLC (80%): Tr = 5,2 y 5,4 min RMN ¹H (CDCl₃): 1,2 y 1,3 (d, 3H, J = 7 Hz, CH₃), 3,1 y 3,3 (m, 1H, -CH-S), 3,6, 3,65, 3,7 y 3,75 (s, 8H, CO₂CH₃, S-CH₂, CH₃O), 4,5 y 4,6 (dd, 1H, CH-CO₂), 5,15 (s, 2H, O-CH₂-C₆H₅), 5,4 y 5,55 (d, 1H, NH), 6,2 (s, 1H, NH), 6,78 (d, 2H, J = 7 Hz, S-C₆H₄), 7,2 (d, 2H, J = 7 Hz, S-C₆H₄), 7,43 (m, 5H, O-CH₂-C₆H₅).

ES 2 339 354 T3

Compuesto 2b

2-Benciloxycarbonilamino-3-(4-metoxi-bencilsulfanil)-3-fenil-propanoato de metilo

- 5 Rdt 60%. HPLC (80%): Tr = 6,7 min. RMN ¹H (CDCl₃): 3,5 y 3,6 (s, 2H, -CH₂-S), 3,6 (s, 3H, CH₃O), 3,75 (s, 3H, CO₂CH₃), 4,1 y 4,15 (d, 1H, J = 4 Hz, -CH-S), 4,65 y 4,85 (dd, ¹H, CH-CO₂), 5,15 (s, 2H, O-CH₂-C₆H₅), 5,2 y 5,45 (d, 1H, NH), 6,75 (d, 2H, J = 7 Hz, S-C₆H₄), 7,05 y 7,1 (d, 2H, J = 7 Hz, S-C₆H₄), 7,43 (m, 10H, O-CH₂-C₆H₅ y CH-C₆H₅).

10

Compuesto 2c

2-Benciloxycarbonilamino-3-(4-metoxi-bencilsulfanil)-5-metil-hexenoato de metilo

- 15 Rdt 33%. HPLC (80%): Tr = 8,3 y 9,3 min. RMN ¹H (CDCl₃): 0,65 y 0,7 (d, 3H, CH-CH₃), 0,8 (d, 3H, CH-CH₃), 1,2-1,4 (m, 2H, CH₂-CH), 1,7 (m, 1H, CH-CH₃), 2,9 y 3,2 (m, 1H, -CH-S), 3,55 (s, 2H, -CH₂-S), 3,7 (s, 3H, CH₃O), 3,75 (s, 3H, CO₂CH₃), 4,6 y 4,65 (dd, 1H, CH-CO₂), 5,15 (s, 2H, O-CH₂-C₆H₅), 5,45 y 5,55 (d, 1H, NH), 6,75 (d, 2H, J = 7 Hz, S-C₆H₄), 7,05 y 7,1 (d, 2H, J = 7 Hz, S-C₆H₄), 7,43 (m, 5H, O-CH₂-C₆H₅).

20

Compuesto 2d

2-Benciloxycarbonilamino-3-(4-metoxi-bencilsulfanil)-4-fenil-butirato de metilo

- 25 Rdt 45%. HPLC (80%): Tr = 8,0 y 8,4 min. RMN ¹H (CDCl₃): 2,8, 2,90 y 3,05 (dd, 2H, S-CH-CH₂), 3,4 (m, 1H, S-CH-CH₂), 3,55 (s, 3H, CH₃O), 3,6 y 3,75 (s, 2H, -CH₂-S), 3,8 (s, 3H, CO₂CH₃), 4,55 (dd, 1H, CH-CO₂), 5,05 y 5,15 (s, 2H, O-CH₂-C₆H₅), 5,5 (d, 1H, NH), 6,75 (d, 2H, J = 7 Hz, S-C₆H₄), 7,05 (d, 2H, J = 7 Hz, S-C₆H₄), 7,1-7,43 (m, 10H, O-CH₂-C₆H₅ y CH₂-C₆H₅).

30

Compuesto 2e

2-Benciloxycarbonilamino-3-(4-metoxi-bencilsulfanil)-5-fenil-pentanoato de metilo

- 35 Rdt 84%. HPLC (80%): Tr = 8,3 y 9,1 min. RMN ¹H (CDCl₃): 1,7-2,0 (m, 2H, CH-CH₂-CH₂), 2,5-2,75 (m, 2H, CH-CH₂-CH₂), 2,8 y 3,1 (m, 1H, S-CH-CH₂), 3,55 y 3,65 (s, 2H, -CH₂-S), 3,7 (s, 3H, CH₃O), 3,8 (s, 3H, CO₂CH₃), 4,6 y 4,7 (dd, 1H, CH-CO₂), 5,15 (s, 2H, O-CH₂-C₆H₅), 5,4 y 5,6 (d, 1H, NH), 6,80 (d, 2H, J = 7 Hz, S-C₆H₄), 7,0 y 7,1 (d, 2H, J = 7 Hz, S-C₆H₄), 7,2-7,43 (m, 10H, O-CH₂-C₆H₅ y CH₂-C₆H₅).

40

Compuesto 2f

2-Benciloxycarbonilamino-3-(4-metoxi-bencilsulfanil)-5-(4-metoxi-fenil)-pentanoato de metilo

- 45 Rdt 71%. HPLC (80%): Tr = 7,9 y 8,4 min. RMN ¹H (CDCl₃): 1,7-1,9 (m, 2H, CH-CH₂-CH₂), 2,45 y 2,83 (m, 2H, CH-CH₂-CH₂), 2,86 y 3,1 (m, 1H, S-CH-CH₂), 3,55 y 3,65 (s, 2H, -CH₂-S), 3,7 (s, 3H, CH₃O), 3,8 (m, 6H, CO₂CH₃ y CH₃O), 4,65-4,7 (dd, 1H, CH-CO₂), 5,13 (s, 2H, O-CH₂-C₆H₅), 5,45 y 5,53 (d, 1H, NH), 6,8 (m, 4H, H Aromático), 6,9-7,2 (m, 4H, H Aromático), 7,3-7,4 (m, 5H, CH₂-C₆H₅).

50

Compuesto 2g

2-Benciloxycarbonilamino-3-(4-metoxi-bencilsulfanil)-5-(2-metoxi-fenil)-pentanoato de metilo

- 55 Rdt 62%. HPLC (80%): Tr = 8,9 y 9,6 min. RMN ¹H (CDCl₃): 1,7-1,9 (m, 2H, CH-CH₂-CH₂), 2,56 y 2,83 (m, 2H, CH-CH₂-CH₂), 2,86 y 3,1 (m, 1H, S-CH-CH₂), 3,55 y 3,7 (s, 2H, -CH₂-S), 3,63 y 3,66 (s, 3H, CH₃O), 3,8 (s, 6H, CO₂CH₃ y CH₃O), 4,66 y 4,76 (dd, 1H, CH-CO₂), 5,13 (s, 2H, O-CH₂-C₆H₅), 5,45 y 5,53 (d, 1H, NH), 6,76-6,95 (m, 4H, H Aromático), 7,03 (m, 1H, H Aromático), 7,06 (d, 1H, H Aromático), 7,15-7,25 (m, 2H, H Aromático), 7,3-7,4 (m, 5H, CH₂-C₆H₅).

60

65

ES 2 339 354 T3

Compuesto 2h

2-Benciloxycarbonilamino-3-(4-metoxi-bencilsulfanil)-5-(4-bromo-fenil)-pentanoato de metilo

5 Rdt 57%. HPLC (80%): Tr = 15,1 y 15,9 min. RMN ¹H (CDCl₃): 1,6-1,8 (m, 2H, CH-CH₂-CH₂), 2,5-2,7 (m, 2H, CH-CH₂-CH₂), 2,8 y 3,1 (m, 1H, S-CH-CH₂), 3,55 y 3,65 (s, 2H, -CH₂-S), 3,7 (s, 3H, CH₃O), 3,8 (m, 3H, CO₂CH₃), 4,6-4,7 (dd, 1H, CH-CO₂), 5,13 (s, 2H, O-CH₂-C₆H₅), 5,45 y 5,6 (d, 1H, NH), 6,6-6,8 (m, 4H, H Aromático), 7,1-7,2 (m, 4H, H Aromático), 7,3-7,4 (m, 5H, CH₂-C₆H₅).

10

Preparación 3

Síntesis de los compuestos 3

15 A una disolución de dietoxifosforilmetanosulfonato de neopentilo (2 equivalentes) en THF anhidro (4,5 ml/mmol) se añade gota a gota a -78°C, una disolución de n-butil litio 1,6 M en hexano (2 equivalentes). Después de 30 min con agitación, se añade una disolución del compuesto 2 (1 equivalente) en THF anhidro (1 ml/mmol) seguido de la introducción gota a gota de una disolución de hidruro de diisobutilaluminio 1,6 M en tolueno (2 equivalentes). La mezcla de reacción se mantiene a -78°C 4 h y se deja que vuelva a temperatura ambiente una noche. Los disolventes se eliminan bajo presión reducida y al resto se añaden 10 ml/mmol de éter y 5 ml/mmol de HCl 2N. La mezcla se agita 20 min, la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae dos veces con un volumen de éter equivalente. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran bajo presión reducida. El aceite obtenido se purifica por cromatografía en sílice. Después de la eliminación de los disolventes se obtiene el producto 3 en forma de un aceite.

25 Se obtuvieron de la misma manera los compuestos 3a, 3b, 3c, 3d, 3e, 3f, 3g y 3h que se caracterizaron por su espectro ¹H RMN en CDCl₃ a 400 MHz.

Compuesto 3a

30

3-Benciloxycarbonilamino-4-(4-metoxi-bencilsulfanil)-pent-1-en-1-sulfonato de 2,2-dimetilpropilo

Rdt 42%. HPLC (80%): Tr = 8,1 y 8,4 min. RMN ¹H (CDCl₃): 1,0 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1,2 y 1,3 (d, 3H, J = 7 Hz, CH₃), 2,8 (m, 1H, -CH-S), 3,6-3,9 (m, 7H, SO₃CH₂, S-CH₂, CH₃O), 4,6 (m, 1H, CH-N), 5,15 (s, 2H, O-CH₂-C₆H₅), 35 5,2 (d, 1H, NH), 6,3 (d, 1H, CH=CH-SO₃), 6,7 (dd, 1H, CH=CH-SO₃), 6,8 (m, 2H, S-C₆H₄), 7,2 (m, 2H, S-C₆H₄), 7,43 (m, 5H, O-CH₂-C₆H₅).

Compuesto 3b

40

3-Benciloxycarbonilamino-4-(4-metoxi-bencilsulfanil)-4-fenil-but-1-en-1-sulfonato de 2,2-dimetilpropilo

Rdt 42%. HPLC (80%): Tr = 10,8 min. RMN ¹H (CDCl₃): 0,9 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3,4 (m, 2H, S-CH₂), 3,6 (s, 2H, SO₃CH₂), 3,8 (s, 3H, CH₃O), 3,9 (m, 1H, -CH-S), 4,8 (m, 1H, CH-N), 5,05 (s, 2H, O-CH₂-C₆H₅), 5,1 (d, 1H, NH), 45 6,1 (d, 1H, CH=CH-SO₃), 6,7 (dd, 1H, CH=CH-SO₃), 6,8 (m, 2H, S-C₆H₄), 7,2 (m, 2H, S-C₆H₄), 7,43 (m, 10H, H aromático).

Compuesto 3c

50

3-Benciloxycarbonilamino-4-(4-metoxi-bencilsulfanil)-6-metil-hept-1-en-1-sulfonato de 2,2-dimetilpropilo

Rdt 56%. HPLC (80%): Tr = 14,4 y 15,4 min. RMN ¹H (CDCl₃): 0,6 y 0,8 (d, 6H, J = 7 Hz, CH(CH₃)₂), 0,9 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1,2-1,4 (m, 2H, CH₂-CH), 1,7 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 2,7 (m, 1H, -CH-S), 3,6-3,9 (m, 7H, SO₃CH₂, S-CH₂, CH₃O), 4,6 (m, 1H, CH-N), 5,05 (s, 2H, O-CH₂-C₆H₅), 5,1 (d, 1H, NH), 6,3 (d, 1H, CH=CH-SO₃), 6,7 (dd, 1H, CH=CH-SO₃), 6,8 (m, 2H, S-C₆H₄), 7,2 (m, 2H, S-C₆H₄), 7,43 (m, 5H, H aromático).

Compuesto 3d

60

3-Benciloxycarbonilamino-4-(4-metoxi-bencilsulfanil)-5-fenil-pent-1-en-1-sulfonato de 2,2-dimetilpropilo

Rdt 76%. HPLC (80%): Tr = 12,7 min. RMN ¹H (CDCl₃): 0,9 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2,8 (m, 3H, CH₂-CH-S), 3,6-3,9 (m, 7H, SO₃CH₂, S-CH₂, CH₃O), 4,6 (m, 1H, CH-N), 5,05 (s, 2H, O-CH₂-C₆H₅), 5,1 (d, 1H, NH), 6,3 (d, 1H, CH=CH-SO₃), 6,7 (dd, 1H, CH=CH-SO₃), 6,8 (m, 2H, S-C₆H₄), 7,0 (m, 2 H, H aromático), 7,2 (m, 2H, S-C₆H₄), 7,43 (m, 8H, H aromático).

ES 2 339 354 T3

Compuesto 3e

3-Benciloxycarbonilamino-4-(4-metoxi-bencilsulfanil)-6-fenil-hex-1-en-1-sulfonato de 2,2-dimetilpropilo

Rdt 74%. HPLC (80%): Tr = 15,1 y 16,0 min. RMN ¹H (CDCl₃): 0,9 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1,8 (m, 2H, CH₂-CH-S), 2,6 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH-S), 2,8 (m, 1H, CH-S), 3,6-3,9 (m, 7H, SO₃CH₂, S-CH₂, CH₃O), 4,6-4,7 (m, 1H, CH-N), 5,05 y 5,2 (d, 1H, NH), 5,15 (s, 2H, O-CH₂-C₆H₅), 6,3 (d, 1H, CH=CH-SO₃), 6,7 (dd, 1H, CH=CH-SO₃), 6,8 (m, 2H, S-C₆H₄), 7,0-7,1 (m, 5 H, H aromático), 7,2 (m, 2H, S-C₆H₄), 7,43 (m, 5H, H aromático).

Compuesto 3f

3-Benciloxycarbonilamino-4-(4-metoxi-bencilsulfanil)-6-(4-metoxi-fenil)-hex-1-en-1-sulfonato de 2,2-dimetilpropilo

Rdt 59%. HPLC (80%): Tr = 13,2 y 14,0 min. RMN ¹H (CDCl₃): 0,9 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1,8 (m, 2H, CH₂-CH-S), 2,6 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH-S), 2,8 (m, 1H, CH-S), 3,6-3,9 (m, 10H, SO₃CH₂, S-CH₂, CH₃O), 4,6-4,7 (m, 1H, CH-N), 5,05 y 5,2 (d, 1H, NH), 5,15 (s, 2H, O-CH₂-C₆H₅), 6,3 (d, 1H, CH=CH-SO₃), 6,7 (dd, 1H, CH=CH-SO₃), 6,8 (m, 4H, H aromático), 7,2 (m, 4H, H aromático), 7,43 (m, 5H, H aromático).

Compuesto 3g

3-Benciloxycarbonilamino-4-(4-metoxi-bencilsulfanil)-6-(2-metoxi-fenil)-hex-1-en-1-sulfonato de 2,2-dimetilpropilo

Rdt 62%. HPLC (80%B): Tr = 15,74 y 16,17 min. ¹H RMN (CDCl₃): 1 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1,8 (m, 2H, CH₂-CH-S), 2,6 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH-S), 2,8 (m, 1H, CH-S), 3,6-3,8 (m, 10H, SO₃CH₂, S-CH₂, CH₃O), 4,7-4,8 (m, 1H, CH-N), 5,15 (m, 2H, O-CH₂-C₆H₅), 5,2 (d, 1H, NH), 6,3 (d, 1H, CH=CH-SO₃), 6,7 (dd, 1H, CH=CH-SO₃), 6,8 (m, 2H, H aromático), 7,03-7,25 (m, 4H, H aromático), 7,43 (m, 7H, H aromático).

Compuesto 3h

3-Benciloxycarbonilamino-4-(4-metoxi-bencilsulfanil)-6-(4-bromo-fenil)-hex-1-en-1-sulfonato de 2,2-dimetilpropilo

Rdt 45%. HPLC (80%): Tr = 21,8 y 23,3 min. RMN, ¹H (CDCl₃): 0,9 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1,8 (m, 2H, CH₂-CH-S), 2,6 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH-S), 2,8 (m, 1H, CH-S), 3,6-3,9 (m, 7H, SO₃CH₂, S-CH₂, CH₃O), 4,6-4,7 (m, 1H, CH-N), 5,2 (d, 1H, NH), 5,15 (m, 2H, O-CH₂-C₆H₅), 6,3 (d, 1H, CH=CH-SO₃), 6,7 (dd, 1H, CH=CH-SO₃), 6,8 (m, 2H, H aromático), 6,9-7,2 (m, 4H, H aromático), 7,43 (m, 7H, H aromático).

Preparación 4

Síntesis de los compuestos 4

A una disolución de un compuesto 3 (1 equivalente) en etanol absoluto (5 ml/mmol) se añade borohidruro de sodio (1 equivalente). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente una noche. Los disolventes se eliminan bajo presión reducida y al resto se añaden 10 ml/mmol de acetato de etilo y 5 ml/mmol de agua. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae dos veces con un volumen de acetato de etilo equivalente. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran bajo presión reducida. El aceite obtenido se purifica por HPLC semi-preparativa. Después de la eliminación de los disolventes se obtiene el producto 16 en forma de un aceite.

Se obtuvieron de la misma manera los compuestos 4a, 4b, 4c, 4d, 4e, 4f, 4g y 4h que se caracterizaron por su espectro ¹H RMN en CDCl₃ a 400 MHz y por espectroscopía de masa con electropulverización.

Compuesto 4a

3-Benciloxycarbonilamino-4-(4-metoxi-bencilsulfanil)-pentano-1-sulfonato de 2,2-dimetilpropilo

Rdt 30%. HPLC (80%): Tr = 7,5 y 7,7 min. RMN ¹H (CDCl₃): 1,0 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1,2 y 1,3 (d, 3H, J = 7 Hz, CH₃), 1,8-2,1 (m, 2H, CH₂CH₂-SO₃), 2,8 (m, 1H, -CH-S), 3,0 (m, 2H, CH₂-CH₂-SO₃), 3,6-3,9 (m, 8H, SO₃CH₂, CH-S-CH₂, CH₃O), 4,7-5,0 (d, 1H, NH), 5,15 (m, 2H, O-CH₂-C₆H₅), 6,8 (m, 2H, S-C₆H₄), 7,2 (m, 2H, S-C₆H₄), 7,43 (m, 5H, O-CH₂-C₆H₅). ES⁺: 546 M+Na⁺.

ES 2 339 354 T3

Compuesto 4b

3-Benciloxycarbonilamino-4-(4-metoxi-bencilsulfanil)-4-fenil-butano-1-sulfonato de 2,2-dimetilpropilo

5 Rdt 62%. HPLC (80%): Tr = 10,3 min. RMN ¹H (CDCl₃): 1,0 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1,8 (m, 1H, CH₂CH₂-SO₃), 2,1 (m, 1H, CH₂CH₂-SO₃), 3,2 (m, 2H, CH₂-CH₂-SO₃), 3,4 (m, 1H, -CH-S), 3,7-3,8 (m, 7H, SO₃CH₂, S-CH₂, CH₃O), 4,05 (m, 1H, CH-S), 4,8 (d, 1H, NH), 5,15 (m, 2H, O-CH₂-C₆H₅), 6,8 (m, 2H, S-C₆H₄), 7,05 (m, 2H, S-C₆H₄), 7,43 (m, 10H, H aromático). ES⁺: 608 M+Na⁺.

10

Compuesto 4c

3-Benciloxycarbonilamino-4-(4-metoxi-bencilsulfanil)-6-metil-heptano-1-sulfonato de 2,2-dimetilpropilo

15 Rdt 80%. HPLC (80%): Tr = 13,8 y 14,5 min. RMN ¹H (CDCl₃): 0,6 y 0,8 (d, 6H, J = 7 Hz, CH(CH₃)₂), 0,9 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1,2-1,4 (m, 2H, CH₂-CH), 1,6-1,8 (m, 2H, CH₂CH₂-SO₃), 2,0 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 2,7 (m, 1H, -CH-S), 3,2 (m, 2H, CH₂-CH₂-SO₃), 3,6-3,9 (m, 8H, SO₃CH₂, S-CH₂, CH₃O, CH-N), 4,9 (d, 1H, NH), 5,05 (s, 2H, O-CH₂-C₆H₅), 6,8 (m, 2H, S-C₆H₄), 7,2 (m, 2H, S-C₆H₄), 7,43 (m, 5H, H aromático). ES⁺: 588 M+Na⁺.

20

Compuesto 4d

3-Benciloxycarbonilamino-4-(4-metoxi-bencilsulfanil)-5-fenil-pentano-1-sulfonato de 2,2-dimetilpropilo

25 Rdt 76%. HPLC (80%): Tr = 12,17 min. RMN ¹H (CDCl₃): 0,9 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1,6-1,8 (m, 2H, CH₂CH₂-SO₃), 2,6-3,1 (m, 5H, CH₂-CH-S, CH₂CH₂-SO₃), 3,4-3,6 (m, 2H, S-CH₂), 3,7-3,9 (m, 6H, SO₃CH₂, CH-N, CH₃O) 4,9 (d, 1H, NH), 5,15 (s, 2H, O-CH₂-C₆H₅), 6,75 (m, 2H, S-C₆H₄), 7,1 (m, 3 H, H aromático), 7,2 (m, 2H, H aromático), 7,3-7,4 (m, 7H, H aromático). ES⁺: 622 M+Na⁺.

30

Compuesto 4e

3-Benciloxycarbonilamino-4-(4-metoxi-bencilsulfanil)-6-fenil-hexano-1-sulfonato de 2,2-dimetilpropilo

35 Rdt 74%. HPLC (90%): Tr = 15,6 y 16,5 min RMN ¹H (CDCl₃): 0,9 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1,8-2,1 (m, 4H, CH₂-CH-S, CH₂-CH₂-SO₃), 2,5 (m, 2H, CH₂-CH₂), 2,7-3,1 (m, 3H, CH-S, CH₂CH₂-SO₃), 3,6-3,8 (m, 7H, SO₃CH₂, S-CH₂, CH₃O), 3,95 (m, 1H, CH-N), 4,85 y 4,95 (d, 1H, NH), 5,15 (s, 2H, O-CH₂-C₆H₅), 6,8 (m, 2H, S-C₆H₄), 7,0-7,2 (m, 5 H, H aromático), 7,2 (m, 2H, S-C₆H₄), 7,43 (m, 5H, H aromático). ES⁺: 636 M+Na⁺.

40

Compuesto 4f

3-Benciloxycarbonilamino-4-(4-metoxi-bencilsulfanil)-6-(4-metoxi-fenil)-hexano-1-sulfonato de 2,2-dimetilpropilo

45

Rdt 59%. HPLC (80%): Tr = 12,6 y 13,4 min. RMN ¹H (CDCl₃): 0,9 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1,8-2,1 (m, 4H, CH₂-CH-S, CH₂-CH₂-SO₃), 2,5 (m, 2H, CH₂-CH₂), 2,7-3,1 (m, 3H, CH-S, CH₂CH₂-SO₃), 3,6-3,8 (m, 10H, SO₃CH₂, S-CH₂, CH₃O, CH₃O), 3,95 (m, 1H, CH-N), 4,85 y 4,95 (d, 1H, NH), 5,15 (s, 2H, O-CH₂-C₆H₅), 6,8 (m, 4H, H aromático), 6,9-7,1 (m, 4 H, H aromático), 7,43 (m, 5H, H aromático). ES⁺: 666 M+Na⁺.

50

Compuesto 4g

3-Benciloxycarbonilamino-4-(4-metoxi-bencilsulfanil)-6-(2-metoxi-fenil)-hexano-1-sulfonato de 2,2-dimetilpropilo

55

Rdt 83%. HPLC (80%): Tr = 14,7 y 15,3 min, RMN ¹H (CDCl₃): 0,9 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1,7-2,1 (m, 4H, CH₂-CH-S, CH₂-CH₂-SO₃), 2,4 (m, 2H, CH₂-CH₂), 2,7-3,1 (m, 3H, CH-S, CH₂CH₂SO₃), 3,6-3,8 (m, 10H, SO₃CH₂, S-CH₂, CH₃O, CH₃O), 4,0 (m, 1H, CH-N), 4,85 y 4,95 (d, 1H, NH), 5,15 (m, 2H, O-CH₂-C₆H₅), 6,8 (m, 4H, H aromático), 6,9-7,1 (m, 4 H, H aromático), 7,43 (m, 5H, H aromático). ES⁺: 666 M+Na⁺.

60

65

ES 2 339 354 T3

Compuesto 4h

3-Benciloxycarbonilamino-4-(4-metoxi-bencilsulfanil)-6-(4-bromo-fenil)-hexano-1-sulfonato de 2,2-dimetilpropilo

Rdt 91%. HPLC (80%): Tr = 21,7 y 22,8 min. RMN ¹H (CDCl₃): 0,9 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1,6-1,9 (m, 4H, CH₂-CH-S, CH₂-CH₂-SO₃), 2,45 (m, 2H, CH₂-CH₂), 2,65 (m, 1H, CH-S), 3,1 (m, 2H, CH₂CH₂-SO₃), 3,5-3,8 (m, 7H, SO₃CH₂, S-CH₂, CH₃O), 3,95 (m, 1H, CH-N), 4,85 y 4,95 (d, 1H, NH), 5,1 (2H, s, O-CH₂-C₆H₅), 6,8 (m, 4H, H aromático), 6,9-7,1 (m, 4 H, H aromático), 7,43 (m, 5H, H aromático). ES⁺: 700-702 M+Na⁺.

Preparación 5

Síntesis de los compuestos 5

Al compuesto 4 (1 equivalente) se añade anisol (5 equivalentes) y ácido trifluoro acético (7 ml/mmol). La mezcla de reacción se lleva a reflujo bajo argón 16 h. El disolvente se elimina bajo presión reducida. El resto se suspende en 5 ml/mmol de ciclohexano que se elimina bajo presión reducida. Esta operación se repite dos veces con el fin de eliminar las trazas de ácido trifluoroacético. Al aceite obtenido se añade éter, el inhibidor 5 precipita y se seca bajo presión reducida después de filtrarlo.

Se obtuvieron de la misma manera los compuestos 5a, 5b, 5c, 5d, 5e, 5f, 5g y 5h que se caracterizaron por su espectro ¹H RMN en CDCl₃ a 400 MHz y por espectroscopía de masa con electropulverización.

Compuesto 5a

Ácido 3-amino-4-mercapto-pentano-1-sulfónico

Rdt 75%. RMN ¹H (DMSO-D₆): 1,2 (d, 3H, J = 7 Hz, CH₃), 1,8-2,0 (m, 2H, CH₂CH₂-SO₃), 2,6 (m, 2H, CH₂-CH₂-SO₃), 2,8 (m, 1H, -CH-S), 3,1 (m, 1H, CHN), 7,9 (s, 3H, NH₃⁺). ES⁺: 222 M+Na⁺. ES⁻: 198 M-H.

Compuesto 5b

Ácido 3-amino-4-mercapto-4-fenil-butano-1-sulfónico

Rdt 69%. RMN ¹H (DMSO-D₆): 1,8-2,1 (m, 2H, CH₂CH₂-SO₃), 2,5-2,7 (m, 3H, CH₂-CH₂-SO₃; CHS), 3,6 (m, 1H, CHN), 7,1 (m, 5 H, H aromático), 7,9 (s, 3H, NH₃⁺), ES⁺: 284 M+Na⁺, ES⁻: 260 M-H.

Compuesto 5c

Ácido 3-amino-4-mercapto-6-metil-heptano-1-sulfónico

Rdt 50%. RMN ¹H (DMSO-D₆): 0,7 y 0,8 (d, 6H, J = 7 Hz, CH(CH₃)₂), 1,35 (m, 2H, CH₂-CH(CH₃)₂), 1,7-1,9 (m, 2H, CH₂CH₂-SO₃), 2,0 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 2,7 (m, 2H, CH₂CH₂-SO₃), 3,0 (m, 1H, CHS), 3,3 (m, 1H, CH-N), 7,9 (s, 3H, NH₃⁺). ES⁻: 240 M-H.

Compuesto 5d

Ácido 3-amino-4-mercapto-5-fenil-pentano-1-sulfónico

Rdt 82%. RMN ¹H (DMSO-D₆): 1,9-2,1 (m, 2H, CH₂CH₂-SO₃), 2,6-2,7 (m, 4H, CH₂-CH-S, CH₂CH₂-SO₃), 2,9-3,1 (m, 1H, CHS), 3,4 (m, 1H, CH-N), 7,1 (m, 5 H, H aromático), 7,9 (s, 3H, NH₃⁺). ES⁺: 298 M+Na⁺. ES⁻: 274 M-H.

Compuesto 5e

Ácido 3-amino-4-mercapto-6-fenil-hexano-1-sulfónico

Rdt 55%. RMN ¹H (DMSO-D₆): 1,6 (m, 1H, CH₂-CH-S), 1,7-2,0 (m, 3H, CH₂-CH₂-CH-S, CH₂CH₂-SO₃), 2,6-2,7 (m, 3H, CH₂-CH-S, CH₂CH₂-SO₃), 2,8 (m, 1H, CH₂-CH-S), 2,9 (m, 1H, CHS), 3,4 (m, 1H, CH-N), 7,1 (m, 5 H, H aromático), 7,9 (s, 3H, NH₃⁺), ES⁻: 288. M-H.

ES 2 339 354 T3

Compuesto 5f

Ácido 3-amino-4-mercapto-6-(4-metoxi-fenil)-hexano-1-sulfónico

5 Rdt 51%. RMN ¹H (DMSO-D₆): 1,6 (m, 1H, CH₂-CH-S), 1,7-2,0 (m, 3H, CH₂-CH₂-CH-S, CH₂CH₂-SO₃), 2,6-2,8 (m, 4H, CH₂-CH-S, CH₂CH₂-SO₃), 2,9 (m, 1H, CHS), 3,4 (m, 1H, CH-N), 3,5-3,8 (m, 3H, OCH₃), 6,7 (m, 2 H, H aromático), 7,0 (m, 2H, H aromático), 7,9 (s, 3H, NH₃⁺). ES⁺: 342 M+Na⁺.

10 Compuesto 5g

Ácido 3-amino-4-mercapto-6-(2-metoxi-fenil)-hexano-1-sulfónico

15 Rdt 80%. RMN ¹H (DMSO-D₆): 1,3-1,6 (m, 2H, CH₂-CHS), 1,7-2,1 (m, 2H, CH₂CH₂-SO₃), 2,5-2,8 (m, 4H, CH₂-CH-S, CH₂CH₂-SO₃), 2,9 (m, 1H, CHS), 3,4 (m, 1H, CH-N), 3,5-3,8 (m, 3H, OCH₃), 6,6-7,3 (m, 4 H, H aromático), 7,8 (s, 3H, NH₃⁺). ES⁺: 342 M+Na⁺.

20 Compuesto 5h

Ácido 3-amino-4-mercapto-6-(4-bromo-fenil)-hexano-1-sulfónico

25 Rdt 85%. RMN ¹H (DMSO-D₆): 1,6 (m, 1H, CH₂-CH-S), 1,8-2,0 (m, 3H, CH₂-CH₂-CHS, CH₂CH₂-SO₃), 2,6 (m, 3H, CH₂-CH-S, CH₂CH₂-SO₃), 2,8 (m, 1H, CH₂-CH-S), 2,9 (m, 1H, CHS), 3,4-3,5 (m, 1H, CH-N), 7,1 (m, 2 H, H aromático), 7,4 (m, 2H, H aromático), 7,9 (s, 3H, NH₃⁺). ES⁺: 390-392 M+Na⁺.

Preparación 6

30 *Síntesis del compuesto 6*

(2E)-5-fenil-pent-2-enoato de etilo

35 A 32,6 ml (164 mmoles, 1,1 equivalentes) de trietilfosfonoacetato en 150 ml de diclorometano anhidro, se añaden bajo argón a 0°C gota a gota 24,7 ml (164 mmoles, 1,1 equivalentes) de diazabicycloundeceno (DBU). La mezcla se agita 30 min. Después de volver a 25°C, se añaden 19,6 ml (149 mmoles, 1 equivalente) de hidrocinaldehído. Después de 16 h de reacción se añaden al medio de reacción 150 ml de HCl 1N. La fase orgánica se separa y se lava con 2 x 50 ml de HCl 1N y 2 x 50 ml de NaHCO₃ 10%. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra bajo presión reducida. El producto se purifica por filtración sobre sílice. Se obtiene un aceite incoloro.

40 Rdt 67%. RMN ¹H (CDCl₃): 1,3 (t, 3H, J = 7 Hz, CH₃-CH₂), 2,5 (q, 2H, J = 7 Hz, Ph-CH₂-CH₂), 2,8 (t, 2H, J = 7 Hz, Ph-CH₂-CH₂), 4,2 (q, 2H, J = 7 Hz, CH₃-CH₂), 5,85 (d, 1H, J = 12 Hz, CH=CH-CO), 7,0 (td, 1H, J = 7 Hz, J = 12 Hz, CH=CH-CO), 7,2 (m, 3 H, H aromático), 7,3 (m, 2H, H aromático).

45

Preparación 7

Síntesis de los compuestos 7 a-b

50 A una disolución de 50 g (1,4 g/mmol) de AD-mix y de 0,36 g (3,7 mmoles, 0,01 g/mmol) del compuesto 6 en una mezcla de 160 ml (4,5 ml/mmol) de alcohol tercbutílico y de 160 ml (4,5 ml/mmol) de agua, se añaden a 25°C 7,3 g (35,7 mmoles, 1 equivalente) de (2Z)-5-fenil-pent-2-enoato de etilo. Después de 5 h de reacción, se añaden 45 g (357 mmoles, 1,3 g/mmol, 10 equivalentes) de sulfito de sodio y la mezcla se agita 30 min. Después de diluir el medio de reacción con 150 ml de acetato de etilo, la fase orgánica se separa, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra bajo presión reducida. El producto se purifica por filtración sobre sílice. Se obtiene un aceite incoloro.

55

Los compuestos 7a y 7b se caracterizaron por cromatografía en capa fina (CCM) sobre un soporte de sílice con un eluyente ciclohexano: acetato de etilo, por su espectro ¹H RMN en CDCl₃ a 400 MHz y por su poder rotatorio específico.

60

65

ES 2 339 354 T3

Compuesto 7a

(2R,3S)-2,3-dihidroxi-5-fenil-pentanoato de etilo

- 5 Rdt: 70%. CCM (ciclohexano: acetato de etilo, 60: 40): $R_f=0,28$. $[\alpha]_{20D} = -29,8^\circ$ (c = 1, MeOH). HPLC (50% B): $R_t = 5,5$ min. RMN 1H ($CDCl_3$): 1,3 (t, 3H, $COOCH_2CH_3$), 1,95 (m, 3H, OH, CH_2C-OH), 2,74 (m, 1H, CH_2Phe), 2,85 (m, 1H, CH_2Phe), 3,08 (d, 1H, OH), 3,93 (m, 1H, $CHCH_2$), 4,2 (d, 1H, $CHCOOEt$), 4,3 (q, 2H, $COOCH_2CH_3$), 7,15-7,35 (m, 5H, Ph).

10

Compuesto 7b

(2S,3R)-2,3-dihidroxi-5-fenil-pentanoato de etilo

- 15 Rdt: 72%. CCM (ciclohexano: acetato de etilo, 70: 30): $R_f = 0,17$. $[\alpha]_{20D} = +28,7^\circ$ (c = 1,1, MeOH). HPLC (70%B): $R_t = 3,6$ min. 1H RMN ($CDCl_3$): 1,3 (t, 3H, $COOCH_2CH_3$), 1,95 (m, 2H, CH_2C-OH), 2,75 (m, 1H, CH_2Phe), 2,85 (m, 1H, CH_2Phe), 3,93 (m, 1H, $CHCH_2$), 4,1 (d, 1H, $CHCOOEt$), 4,3 (q, 2H, $COOCH_2CH_3$), 7,15-7,35 (m, 5H, Ph).

20

Preparación 8

Síntesis de los sulfatos cíclicos 8 a-b

- 25 A una disolución de 6,9 g (29 mmoles, 1 equivalente) de compuesto 7 y de 8 ml (58 mmoles, 2 equivalentes) de trietilamina en 60 ml (2 ml/ mmol) de diclorometano anhidro se añaden a $0^\circ C$ gota a gota 2,1 ml (29 mmoles, 1 equivalente) de cloruro de tionilo en 10 min. La mezcla se agita 5 min, se diluye con 40 ml de éter y se lava con 30 ml de agua. El disolvente se elimina bajo presión reducida y el resto se suspende en una mezcla de 180 ml de agua, 80 ml de cloroformo y de 80 ml de tetracloruro de carbono y se le añaden 9,6 g (45 mmoles, 1,5 equivalentes) de peryodato de sodio y una cantidad catalítica de $RuCl_3$. Después de 1 h de agitación a $25^\circ C$, la mezcla se diluye con 150 ml de éter y se filtra sobre Cellite®. La fase orgánica se lava con 40 ml de $NaHCO_3$ 10%, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra bajo presión reducida. El producto se purifica por filtración sobre sílice. Se obtiene un aceite incoloro.

- 30 de sodio y una cantidad catalítica de $RuCl_3$. Después de 1 h de agitación a $25^\circ C$, la mezcla se diluye con 150 ml de éter y se filtra sobre Cellite®. La fase orgánica se lava con 40 ml de $NaHCO_3$ 10%, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra bajo presión reducida. El producto se purifica por filtración sobre sílice. Se obtiene un aceite incoloro.
- 35 Los compuestos 8a y 8b se caracterizaron por CCM sobre un soporte de sílice con un eluyente ciclohexano: acetato de etilo, por su espectro 1H RMN en $CDCl_3$ a 400 MHz y por su poder rotatorio específico.

Compuesto 8a

- 40 Rdt: 78%. TLC (ciclohexano: acetato de etilo, 60: 40): $R_f=0,4$. $[\alpha]_{20D} = -75,66^\circ$ (c = 1, MeOH). HPLC (70%B): $R_t = 7,2$ min RMN 1H ($CDCl_3$): 1,3 (t, 3H, $COOCH_2CH_3$), 2,3 (m, 2H, CH_2C-OH), 2,76 (m, 1H, CH_2Phe), 2,89 (m, 1H, CH_2Phe), 4,3 (q, 2H, $COOCH_2CH_3$), 4,87 (d, 1H, $CHCOOEt$), 4,9 (m, 1H, $CHCH_2$), 7,2-7,4 (m, 5H, Ph).

Compuesto 8b

- 45 Rdt: 70%. CCM (ciclohexano: acetato de etilo, 60: 40): $R_f=0,4$. $[\alpha]_{20D} = +78,3^\circ$ (c = 1,1, MeOH). HPLC (70%B): $R_t = 7,24$ min. 1H RMN ($CDCl_3$): 1,3 (t, 3H, $COOCH_2CH_3$), 2,3 (m, 2H, CH_2C-OH), 2,8 (m, 1H, CH_2Phe), 2,95 (m, 1H, CH_2Phe), 4,3 (q, 2H, $COOCH_2CH_3$), 4,87 (d, 1H, $CHCOOEt$), 4,9 (m, 1H, $CHCH_2$), 7,15-7,4 (m, 5H, Ph).

50

Preparación 9

Síntesis de los compuestos 9 a-b

- 55 A una disolución de 3,3 g (11 mmoles, 1 equivalente) del compuesto 8 en 110 ml (10 ml/mmol) de THF anhidro, se añaden 3,8 g (44 mmoles, 4 equivalentes) de bromuro de litio. La mezcla se agita a $25^\circ C$ hasta la desaparición completa del compuesto 8. Después de concentrar bajo presión reducida, el resto se recoge con 150 ml de éter y 20 ml de agua y se le añade 0,1 ml de H_2SO_4 20%. La disolución se agita 24 h a $4^\circ C$. La fase orgánica se separa, se lava con 3 x 20 ml de $NaHCO_3$ 10%, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra bajo presión reducida. El producto se purifica por filtración sobre sílice. Se obtiene un aceite incoloro.

- 60 Los compuestos 9a y 9b se caracterizaron por CCM sobre un soporte de sílice con un eluyente ciclohexano: acetato de etilo, por su espectro 1H RMN en $CDCl_3$ a 400 MHz y por su poder rotatorio específico.

65

ES 2 339 354 T3

Compuesto 9a

(2S,3S)-2-bromo-3-hidroxi-5-fenil-pentanoato de etilo

5 Rdt: 85%. CCM (ciclohexano: acetato de etilo, 60: 40): $R_f = 0,5$. $[\alpha]^{20}_D = -37,35^\circ$ ($c = 1,004$, MeOH). HPLC (70%B): Rt = 6,6 min. RMN 1H ($CDCl_3$): 1,3 (t, 3H, $COOCH_2CH_3$), 1,83 (m, 1H, CH_2 C-OH), 2,17 (m, 1H, CH_2 C-OH), 2,75 (m, 2H, OH, CH_2Phe), 2,9 (m, 1H, CH_2Phe), 4,03 (m, 1H, $CHCH_2$), 4,15 (d, 1H, $CHCOOEt$), 4,27 (q, 2H, $COOCH_2CH_3$), 7,2-7,35 (m, 5H, Ph).

10

Compuesto 9b

(2R,3R)-2-bromo-3-hidroxi-5-fenil-pentanoato de etilo

15 Rdt: 91%. CCM (ciclohexano: acetato de etilo, 60: 40): $R_f=0,5$. $[\alpha]^{20}_D = +35,8^\circ$ ($c = 1,85$, MeOH). HPLC (70%B): Rt = 6,6 min RMN 1H ($CDCl_3$): 1,3 (t, 3H, $COOCH_2CH_3$), 1,83 (m, 1H, CH_2 C-OH), 2,17 (m, 1H, CH_2 C-OH), 2,75 (m, 2H, OH, CH_2Phe), 2,9 (m, 1H, CH_2Phe), 4,03 (m, 1H, $CHCH_2$), 4,15 (d, 1H, $CHCOOEt$), 4,27 (q, 2H, $COOCH_2CH_3$), 7,2-7,35 (m, 5H, Ph).

20

Preparación 10

Síntesis de los compuestos 10a-d

25 1) A una disolución de 1,2 g (4 mmoles, 1 equivalente) del compuesto 8 en 24 ml (6 ml/mmol) de acetona y 2,5 ml (0,6 ml/mmol) de agua, se añaden 0,32 g (5 mmoles, 1,25 equivalentes) de nitrato de sodio. La mezcla se agita a 25°C hasta la desaparición completa del compuesto 8. Después de concentrar bajo presión reducida, el resto se recoge con 50 ml de éter y 5 ml de agua y se le añade 1 ml de H_2SO_4 20%. La disolución se agita 24 h a 4°C. La fase orgánica se separa, se lava con 3 x 20 ml de $NaHCO_3$ 10%, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra bajo presión reducida. El producto se purifica por filtración sobre sílice. Se obtiene un aceite incoloro.

30

Los compuestos 10a, 10b, 10c y 10d se caracterizaron por CCM sobre un soporte de sílice con un eluyente ciclohexano: acetato de etilo, por su espectro 1H RMN en $CDCl_3$ a 400 MHz y por su poder rotatorio específico.

35

Compuesto 10a

(2S,3S)-2-Azido-3-hidroxi-5-fenil-pentanoato de etilo

40

Rdt: 84%. CCM (ciclohexano: acetato de etilo, 60: 40): $R_f=0,55$. $[\alpha]^{20}_D = -28,7^\circ$ ($c = 1$, MeOH). HPLC (70%B): Rt = 5,65 min. RMN 1H ($CDCl_3$): 1,3 (3H, t, $COOCH_2CH_3$), 1,9 (2H, m, CH_2 C-OH), 2,37 (1H, d, OH), 2,7 (1H, m, CH_2Phe), 2,9 (1H, m, CH_2Phe), 3,95 (1H, m, $CHCH_2$), 3,97 (1H, d, $CHCOOEt$), 4,3 (2H, q, $COOCH_2CH_3$), 7,2-7,35 (5H, m, Ph).

45

Compuesto 10c

(2R,3S)-2-Azido-3-hidroxi-5-fenil-pentanoato de etilo

50

Rdt: 86%. CCM (ciclohexano: acetato de etilo, 60: 40): $R_f=0,58$. $[\alpha]^{20}_D = +15^\circ$ ($c = 1,082$, MeOH). HPLC (70%B): Rt = 5,72 min RMN 1H ($CDCl_3$): 1,35 (t, 3H, $COOCH_2CH_3$), 1,86 (m, 1H, CH_2 C-OH), 1,96 (m, 1H, CH_2 C-OH), 2,15 (d, 1H, OH), 2,70 (m, 1H, CH_2Phe), 2,85 (m, 1H, CH_2Phe), 3,9 (d, 1H, $CHCOOEt$), 4,07 (m, 1H, $CHCH_2$), 4,3 (q, 2H, $COOCH_2CH_3$), 7,15-7,35 (m, 5H, Ph).

55

2) A 2,6 g (8,6 mmoles, 1 equivalente) del compuesto 9 en 9 ml (1 ml/mmol) de dimetilsulfóxido anhidro, se añaden 1,12 g (17,2 mmoles, 2 equivalentes) de nitrato de sodio. El medio de reacción se agita a 25°C una noche y se diluye con 90 ml de una mezcla de ciclohexano y diclorometano 2:1. La fase orgánica se lava con 3 x 10 ml de H_2O , 1 x 10 ml de una disolución saturada de NaCl y se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra bajo presión reducida. El producto se purifica por filtración sobre sílice. Se obtiene un aceite incoloro.

60

65

ES 2 339 354 T3

Compuesto 10b

(2R,3R)-2-Azido-3-hidroxi-5-fenil-pentanoato de etilo

Rdt: 84%. CCM (ciclohexano: acetato de etilo, 70: 30): $R_f=0,38$. $[\alpha]^{20}_D = +28,5^\circ$ (c = 1, MeOH). HPLC (70%B): Rt = 5,63 min RMN 1H (CDCl₃): 1,3 (3H, t, COOCH₂CH₃), 1,9 (2H, m, CH₂ C-OH), 2,37 (1H, d, OH), 2,7 (1H, m, CH₂Phe), 2,9 (1H, m, CH₂Phe), 3,95 (1H, m, CHCH₂), 3,97 (1H, d, CHCOOEt), 4,3 (2H, q, COOCH₂CH₃), 7,2-7,35 (5H, m, Ph).

Compuesto 10d

(2S,3R)-2-Azido-3-hidroxi-5-fenil-pentanoato de etilo

Rdt: 69%. CCM (ciclohexano: acetato de etilo, 60: 40): $R_f=0,58$. $[\alpha]^{20}_D = -11,7^\circ$ (c = 0,95, MeOH). HPLC (70%B): Rt = 5,76 min RMN 1H (CDCl₃): 1,35 (t, 3H, COOCH₂CH₃), 1,86 (m, 1H, CH₂ C-OH), 1,96 (m, 1H, CH₂ C-OH), 2,15 (d, 1H, OH), 2,70 (m, 1H, CH₂Phe), 2,85 (m, 1H, CH₂Phe), 3,9 (d, 1H, CHCOOEt), 4,07 (m, 1H, CHCH₂), 4,3 (q, 2H, COOCH₂CH₃), 7,15-7,35 (m, 5H, Ph).

Preparación 11

Síntesis de los compuestos 11a-d

A 1,5 g (5,7 mmoles, 1 equivalente) del compuesto 10, en 23 ml (4 ml/mmol) de acetonitrilo, se añaden 1,49 g (5,7 mmoles, 1 equivalente) de trifenilfosfina. La mezcla se agita una hora a 25°C y se lleva a reflujo cinco horas. Después de concentrar el medio de reacción bajo presión reducida, el aceite se purifica por filtración sobre sílice. Se obtiene un aceite incoloro.

Los compuestos 11a, 11b, 11c y 11d se caracterizaron por CCM sobre un soporte de sílice con un eluyente ciclohexano: acetato de etilo, por su espectro 1H RMN en CDCl₃ a 400 MHz y por su poder rotatorio específico.

Compuesto 11a

(2S,3R)-3-Fenetil-aziridina-2-carboxilato de etilo

Rdt: 84%. CCM (ciclohexano: acetato de etilo, 60: 40): $R_f=0,26$. $[\alpha]^{20}_D = +70^\circ$ (c = 1,024, MeOH). HPLC (40%B): Rt = 4,84 min. RMN 1H (CDCl₃): 1,3 (t, 3H, COOCH₂CH₃), 1,8 (m, 2H, CH₂ C-NH), 2,3 (m, 1H, CHCH₂), 2,33 (s, 1H, CHCOOEt), 2,8 (m, 2H, CH₂Phe), 4,2 (q, 2H, COOCH₂CH₃), 7,2-7,35 (m, 5H, Ph).

Compuesto 11b

(2R,3R)-3-Fenetil-aziridina-2-carboxilato de etilo

Rdt: 68%. CCM (ciclohexano: acetato de etilo, 50: 50): $R_f=0,31$. $[\alpha]^{20}_D = -14,38^\circ$ (c = 1,05, MeOH). HPLC (40%B): Rt = 4,15 min. RMN 1H (CDCl₃): 1,3 (t, 3H, COOCH₂CH₃), 1,85 (m, 1H, CH₂ C-NH), 1,97 (m, 1H, CH₂ C-NH), 2,27 (m, 1H, CHCH₂), 2,63 (d, 1H, CHCOOEt), 2,68-2,85 (m, 2H, CH₂Phe), 4,18 (2q, 2H, COOCH₂CH₃), 7,1-7,25 (m, 3H, Ph), 7,25-7,35 (m, 2H, Ph).

Compuesto 11c

(2R,3S)-3-Fenetil-aziridina-2-carboxilato de etilo

Rdt: 72%. CCM (ciclohexano: acetato de etilo, 70: 30): $R_f=0,2$. $[\alpha]^{20}_D = -67,38^\circ$ (c = 1, MeOH). HPLC (70%B): Rt = 2,73 min. RMN 1H (CDCl₃): 1,3 (t, 3H, COOCH₂CH₃), 1,8 (m, 2H, CH₂ C-NH), 2,3 (m, 1H, CHCH₂), 2,33 (s, 1H, CHCOOEt), 2,8 (m, 2H, CH₂Phe), 4,2 (q, 2H, COOCH₂CH₃), 7,2-7,35 (m, 5H, Ph).

Compuesto 11d

(2S,3S)-3-Fenetil-aziridina-2-carboxilato de etilo

Rdt: 50%. CCM (ciclohexano: acetato de etilo, 50: 50): $R_f=0,31$. $[\alpha]^{20}_D = +12,83$ (c = 1, MeOH). HPLC (40%B): Rt = 4,07 min. RMN 1H (CDCl₃): 1,3 (t, 3H, COOCH₂CH₃), 1,85 (m, 1H, CH₂ C-NH), 1,97 (m, 1H, CH₂ C-NH), 2,27 (m, 1H, CHCH₂), 2,63 (d, 1H, CHCOOEt), 2,68-2,85 (m, 2H, CH₂Phe), 4,18 (2q, 2H, COOCH₂CH₃), 7,1-7,25 (m, 3H, Ph), 7,25-7,35 (m, 2H, Ph).

ES 2 339 354 T3

Preparación 12

Síntesis de los compuestos 12 a-d

5 A 0,5 g (2,3 mmoles, 1 equivalente) del compuesto 11, en 9 ml (4 ml/mmol) de piridina, se añaden 1,14 g (4,6 mmoles, 2 equivalentes) de benciloxicarbonilsuccinimida y 0,03 g (0,24 mmoles, 0,1 equivalentes) de 4-dimetilaminopiridina. La mezcla se agita 24 h a 4°C. Después de concentrar el medio de reacción bajo presión reducida, el aceite se purifica por filtración sobre sílice. Se obtiene un aceite incoloro.

10 Los compuestos 12a, 12b, 12c y 12d se caracterizaron por CCM sobre un soporte de sílice con un eluyente ciclohexano: acetato de etilo, por su espectro ^1H RMN en CDCl_3 a 400 MHz y por su poder rotatorio específico.

Compuesto 12a

15 *(2S,3R)-N-benciloxicarbonil-3-Fenetil-aziridina-2-carboxilato de etilo*

Rdt: 93%. CCM (ciclohexano: acetato de etilo, 70: 30): $R_f = 0,47$. $[\alpha]^{20}_D = +30,2^\circ$ (c = 1,026, MeOH). HPLC (70%B): Rt = 13,7 min. RMN ^1H (CDCl_3): 1,25 (t, 3H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 1,87 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C-NH}$), 2,7-2,9 (m, 4H, CH_2Phe , CHCH_2 , CHCOOEt), 4,15 (q, 2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 5,15 (2d, 2H, OCH_2Phe), 7,15-7,3 (m, 5H, Ph), 7,3-7,4 (m, 5H, Ph).

Compuesto 12b

25 *(2R,3R)-N-benciloxicarbonil-3-Fenetil-aziridina-2-carboxilato de etilo*

Rdt: 91%. CCM (ciclohexano: acetato de etilo, 80: 20): $R_f = 0,27$. $[\alpha]^{20}_D = +42,49^\circ$ (c = 1,024, MeOH). HPLC (80%B): Rt = 6,6 min. RMN ^1H (CDCl_3): 1,3 (t, 3H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 1,9-2 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C-NH}$), 2,75 (m, 2H, CH_2Phe , 30 2,85 (m, 1H, CHCH_2), 3,2 (d, 1H, CHCOOEt), 4,2 (q, 2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 5,15 (m, 2H, OCH_2Phe), 7,1-7,3 (m, 5H, Ph), 7,3-7,4 (m, 5H, Ph).

Compuesto 12c

35 *(2R,3S)-N-benciloxicarbonil-3-Fenetil-aziridina-2-carboxilato de etilo*

Rdt: 90%. CCM (ciclohexano: acetato de etilo, 70: 30): $R_f = 0,47$. $[\alpha]^{20}_D = -28,6^\circ$ (c = 1,05, MeOH). HPLC (70%B): Rt = 13,84 min. RMN ^1H (CDCl_3): 1,25 (t, 3H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 1,87 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C-NH}$), 2,7-2,9 (m, 4H, 40 CH_2Phe , CHCH_2 , CHCOOEt), 4,15 (q, 2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 5,15 (2d, 2H, OCH_2Phe), 7,15-7,3 (m, 5H, Ph), 7,3-7,4 (m, 5H, Ph).

Compuesto 12d

45 *(2S,3S)-N-benciloxicarbonil-3-Fenetil-aziridina-2-carboxilato de etilo*

Rdt: 81%. CCM (ciclohexano: acetato de etilo, 70: 30): $R_f = 0,49$. $[\alpha]^{20}_D = -39,58^\circ$ (c = 0,53, MeOH). HPLC (70%B): Rt = 11,43 min. RMN ^1H (CDCl_3): 1,3 (t, 3H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 1,9-2 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C-NH}$), 2,75 (m, 2H, 50 CH_2Phe , 2,85 (m, 1H, CHCH_2), 3,2 (d, 1H, CHCOOEt), 4,2 (q, 2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 5,15 (m, 2H, OCH_2Phe), 7,1-7,3 (m, 5H, Ph), 7,3-7,4 (m, 5H, Ph).

Preparación 13

55 *Síntesis de los compuestos 2e₁₋₄*

A una disolución enfriada a 0°C de 0,65 g (1,8 mmoles, 1 equivalente) del compuesto 12, en 11 ml (6 ml/mmol) de diclorometano anhidro, se añaden sucesivamente 1,0 g, 1 ml (6,4 mmoles, 3,6 equivalentes) de 4-metoxibencilmercaptopano y gota a gota 0,7 ml (5,5 mmoles, 3 equivalentes) de BF_3 eterato. La mezcla se agita 24 h a 4°C. Después de añadir 18 ml de NaHCO_3 10% (10 ml/mmol) y 18 ml de diclorometano, la fase orgánica se separa, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra bajo presión reducida. El aceite obtenido se purifica por filtración sobre sílice. Se obtiene un aceite incoloro.

65 Los compuestos 2e₁₋₄ se caracterizaron por CCM sobre un soporte de sílice con un eluyente ciclohexano: acetato de etilo, por su espectro ^1H RMN en CDCl_3 a 400 MHz y por su poder rotatorio específico.

ES 2 339 354 T3

Compuesto 2e₁

(2S,3R)-2-Benciloxycarbonilamino-3-(4-metoxi-bencilsulfanil)-5-fenil-pentanoato de etilo

Rdt: 38%. CCM (n-heptano: acetato de etilo, 75: 25): R_f = 0,25. $[\alpha]^{20}_D = -96,1^\circ$ (c = 0,282, MeOH). HPLC (70%B): Rt = 23 min RMN ¹H (CDCl₃): 1,15 (t, 3H, COOCH₂CH₃), 1,75 (m, 1H, CH₂CHS), 1,8 (m, 1H, CH₂CHS), 2,55 (m, 1H, CHS), 2,76 (m, 1H, CH₂Phe), 2,83 (m, 1H, CH₂Phe), 3,7 (2d, 2H, SCH₂), 3,8 (s, 3H, OCH₃), 3,96-4,17 (m, 2H, COOCH₂CH₃), 4,65 (dd, 1H, CHCOOEt), 5,13 (m, 2H, OCH₂Phe), 5,43 (du, 1H, NH), 6,83 (d, 2H, Ar), 6,96 (d, 2H, Ar), 7,1-7,25 (m, 5H, Ph) 7,3-7,4 (m, 5H, Ph).

Compuesto 2e₂

(2S,3S)-2-Benciloxycarbonilamino-3-(4-metil-bencilsulfanil)-5-fenil-pentanoato de etilo

Rdt: 79%. CCM (ciclohexano: acetato de etilo, 70: 30): R_f = 0,36. $[\alpha]^{20}_D = -19^\circ$ (c = 1,004, MeOH). HPLC (80%B): Rt = 11,8 min RMN ¹H (CDCl₃): 1,25 (t, 3H, COOCH₂CH₃), 1,77 (m, 1H, CH₂CHS), 1,93 (m, 1H, CH₂CHS), 2,6-2,77 (m, 2H, CH₂Phe), 3,1 (m, 1H, CHS), 3,57 (s, 2H, SCH₂), 3,8 (s, 3H, OCH₃), 4,07-4,23 (2m, 2H, COOCH₂CH₃), 4,7 (d, 1H, CHCOOEt), 5,13 (s, 2H, OCH₂Phe), 5,55 (d, 1H, NH), 6,8 (d, 2H, Ar), 7,1 (d, 2H, Ar), 7,15-7,4 (m, 10H, Ph).

Compuesto 2e₃

(2R,3S)-2-Benciloxycarbonilamino-3-(4-metil-bencilsulfanil)-5-fenil-pentanoato de etilo

Rdt: 43%. CCM (ciclohexano: acetato de etilo, 80: 20): R_f = 0,24. $[\alpha]^{20}_D = +96,0^\circ$ (c = 0,3, MeOH). HPLC (70%B): Rt = 23 min. RMN ¹H (CDCl₃): 1,15 (t, 3H, COOCH₂CH₃), 1,75 (m, 1H, CH₂CHS), 1,8 (m, 1H, CH₂CHS), 2,55 (m, 1H, CHS), 2,76 (m, 1H, CH₂Phe), 2,83 (m, 1H, CH₂Phe), 3,7 (2d, 2H, SCH₂), 3,8 (s, 3H, OCH₃), 3,96-4,17 (m, 2H, COOCH₂CH₃), 4,65 (dd, 1H, CHCOOEt), 5,13 (m, 2H, OCH₂Phe), 5,43 (d, 1H, NH), 6,83 (d, 2H, Ar), 6,96 (d, 2H, Ar), 7,1-7,25 (m, 5H, Ph) 7,3-7,4 (m, 5H, Ph).

Compuesto 2e₄

(2R,3R)-2-Benciloxycarbonilamino-3-(4-metil-bencilsulfanil)-5-fenil-pentanoato de etilo

Rdt: 64%. CCM (ciclohexano: acetato de etilo, 70: 30): R_f = 0,36. $[\alpha]^{20}_D = +20,2^\circ$ (c = 0,5, MeOH). HPLC (70%B): Rt = 25,81 min. RMN ¹H (CDCl₃): 1,25 (t, 3H, COOCH₂CH₃), 1,77 (m, 1H, CH₂CHS), 1,93 (m, 1H, CH₂CHS), 2,6-2,77 (m, 2H, CH₂Phe), 3,1 (m, 1H, CHS), 3,57 (s, 2H, OCH₂), 3,8 (s, 3H, OCH₃), 4,07-4,23 (2m, 2H, COOCH₂CH₃), 4,7 (d, 1H, CHCOOEt), 5,13 (s, 2H, OCH₂Phe), 5,55 (d, 1H, NH), 6,8 (d, 2H, Ar), 7,1 (du, 2H, Ar), 7,15-7,4 (m, 10H, Ph).

Preparación 14

Síntesis de los compuestos 3e₁₋₄

A una disolución de dietoxifosforilmetanosulfonato de neopentilo (2,0 equivalentes) en THF anhidro (4,5 ml/mmol) se añade gota a gota a -78°C, una disolución de n-butil litio 1,6 M en hexano (2 equivalentes). Después de 30 min con agitación, se añade una disolución del compuesto 2 (1 equivalente) en THF anhidro (1 ml/mmol) seguido de la introducción gota a gota de una disolución de hidruro de diisobutilaluminio 1,6 M en tolueno (2 equivalentes). La mezcla de reacción se mantiene a -78°C 4 h y se deja que vuelva a temperatura ambiente una noche. Los disolventes se eliminan bajo presión reducida y al resto se añaden 10 ml/mmol de éter y 5 ml/mmol de HCl 2N. La mezcla se agita 30 min, la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae dos veces con un volumen de éter equivalente. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran bajo presión reducida. El aceite obtenido se purifica por cromatografía sobre sílice. Después de la eliminación de los disolventes se obtiene el producto 3 en forma de un aceite.

Los compuestos 3e₁₋₄ se caracterizaron por CCM sobre un soporte de sílice con un eluyente ciclohexano: acetato de etilo, por su espectro ¹H RMN en CDCl₃ a 400 MHz y por su poder rotatorio específico.

ES 2 339 354 T3

Compuesto 3e₁

(3R,4S)-3-Benciloxycarbonilamino-4-(4-metoxi-bencilsulfanil)-6-fenil-hex-1-en-1-sulfonato de 2,2-dimetilpropilo

Rdt: 27%. CCM (ciclohexano: acetato de etilo, 80: 20): R_f = 0,17. $[\alpha]^{20}_D = -39,2^\circ$ (c = 1,1, MeOH). HPLC (80%B): Rt = 15,33 min. RMN ¹H (CDCl₃): 0,95 (s, 9H, 3x CH₃), 1,8 (m, 1H, CH₂CHS), 1,93 (m, 1H, CH₂CHS), 2,65 (m, 2H, CH₂Phe), 2,83 (m, 1H, CHS), 3,6-3,7 (m, 2H, SO₃CH₂), 3,7 (s, 2H, SCH₂), 3,75 (s, 3H, OCH₃), 4,63 (m, 1H, CHNH), 5,07 (m, 3H, OCH₂Phe, NH), 6,3 (d, 1H, C=CHSO₃), 6,75 (dd, 1H, CH=CSO₃), 6,8 (d, 2H, Ar), 7,07 (d, 2H, Ar), 7,1-7,5 (m, 10H, Ph).

Compuesto 3e₂

(3S,4S)-3-Benciloxycarbonilamino-4-(4-metoxi-bencilsulfanil)-6-fenil-hex-1-en-1-sulfonato de 2,2-dimetilpropilo

Rdt: 54%. CCM (ciclohexano: acetato de etilo, 80: 20): R_f = 0,37. $[\alpha]^{20}_D = -56,5^\circ$ (c = 1,01, MeOH). HPLC (80%B): Rt = 16,37 min. RMN ¹H (CDCl₃): 0,95 (s, 9H, 3x CH₃), 1,7-1,9 (m, 2H, CH₂CHS), 2,5-2,8 (m, 3H, CH₂Phe, CHS), 3,63 (s, 2H, SO₃CH₂), 3,7-3,85 (2d, 2H, SCH₂, s, 3H, OCH₃), 4,75 (m, 1H, CHNH), 5,1 (m, 2H, OCH₂Phe), 5,2 (d, 1H, NH), 6,35 (d, 1H, C=CHSO₃), 6,75-6,9 (m, 3H, CH=CSO₃, Ar), 7 (d, 2H, Ar), 7,15-7,4 (m, 10H, Ph).

Compuesto 3e₃

(3S,4R)-3-Benciloxycarbonilamino-4-(4-metoxi-bencilsulfanil)-6-fenil-hex-1-en-1-sulfonato de 2,2-dimetilpropilo

Rdt: 20%. CCM (ciclohexano: acetato de etilo, 80: 20): R_f = 0,17 $[\alpha]^{20}_D = +38,5^\circ$ (c = 1,0, MeOH). HPLC (80%B): Rt = 15,33 min. RMN ¹H (CDCl₃): 0,95 (s, 9H, 3x CH₃), 1,8 (m, 1H, CH₂CHS), 1,93 (m, 1H, CH₂CHS), 2,65 (m, 2H, CH₂Phe), 2,83 (m, 1H, CHS), 3,6-3,7 (m, 2H, SO₃CH₂), 3,7 (s, 2H, SCH₂), 3,75 (s, 3H, OCH₃), 4,63 (m, 1H, CHNH), 5,07 (m, 3H, OCH₂Phe, NH), 6,3 (d, 1H, C=CHSO₃), 6,75 (dd, 1H, CH=CSO₃), 6,8 (d, 2H, Ar), 7,07 (d, 2H, Ar), 7,1-7,5 (m, 10H, Ph).

Compuesto 3e₄

(3R,4R)-3-Benciloxycarbonilamino-4-(4-metoxi-bencilsulfanil)-6-fenil-hex-1-en-1-sulfonato de 2,2-dimetilpropilo

Rdt: 35%. CCM (ciclohexano: acetato de etilo, 80: 20): R_f = 0,37. $[\alpha]^{20}_D = +55,4^\circ$ (c = 0,95, MeOH). HPLC (80%B): Rt = 16,37 min. RMN ¹H (CDCl₃): 0,95 (s, 9H, 3x CH₃), 1,7-1,9 (m, 2H, CH₂CHS), 2,5-2,8 (m, 3H, CH₂Phe, CHS), 3,63 (s, 2H, SO₃CH₂), 3,7-3,85 (2d, 2H, SCH₂, s, 3H, OCH₃), 4,75 (m, 1H, CHNH), 5,1 (m, 2H, OCH₂Phe), 5,2 (d, 1H, NH), 6,35 (d, 1H, C=CHSO₃), 6,75-6,9 (m, 3H, CH=CSO₃, Ar), 7 (d, 2H, Ar), 7,15-7,4 (m, 10H, Ph).

Preparación 15

5 Síntesis de los compuestos 4e₁₋₄

A una disolución de un compuesto 3 (1 equivalente) en etanol absoluto (5 ml/mmol) se añade borohidruro de sodio (1 equivalente). La mezcla de reacción se agita a 25°C una noche. Los disolventes se eliminan bajo presión reducida y al resto se añaden 10 ml/mmol de acetato de etilo y 5 ml/mmol de agua. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae dos veces con un volumen de acetato de etilo equivalente. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran bajo presión reducida. El aceite obtenido se purifica por HPLC semi-preparativa. Después de la eliminación de los disolventes se obtiene el producto 16 en forma de un aceite.

Los compuestos 4e₁₋₄ se caracterizaron por CCM sobre un soporte de sílice con un eluyente ciclohexano: acetato de etilo, por su espectro ¹H RMN en CDCl₃ a 400 MHz y por su poder rotatorio específico.

Compuesto 4e₁

(3R,4S)-3-Benciloxycarbonilamino-4-(4-metoxi-bencilsulfanil)-6-fenil-hexano-1-sulfonato de 2,2-dimetilpropilo

Rdt: 60%. CCM (ciclohexano: acetato de etilo, 80: 20): R_f = 0,15. $[\alpha]^{20}_D = -33,7^\circ$ (c = 0,4, MeOH). HPLC (80%B): Rt = 14,37 min. RMN ¹H (CDCl₃): 0,97 (s, 9H, 3x CH₃), 1,8 (m, 1H, CH₂CHS), 1,9 (m, 1H, CH₂CHS), 1,9-2,05 (m, 2H, CH₂C-NH), 2,6 (m, 2H, CH₂Phe), 2,8 (m, 1H, CHS), 3,07 (m, 2H, CH₂SO₃), 3,63 (m, 2H, SO₃CH₂), 3,75 (s, 3H, OCH₃), 3,83 (s, 2H, SCH₂), 3,93 (m, 1H, CHNH), 4,97 (d, 1H, NH), 5,05 (m, 2H, OCH₂Phe), 6,8 (d, 2H, Ar), 7,07 (d, 2H, Ar), 7,1-7,4 (m, 10H, Ph).

ES 2 339 354 T3

Compuesto 4e₂

(3S,4S)-3-Benciloxicarbonilamino-4-(4-metoxi-bencilsulfanil)-6-fenil-hexano-1-sulfonato de 2,2-dimetilpropilo

Rdt: 63%. CCM (ciclohexano: acetato de etilo, 80: 20): R_f = 0,12. $[\alpha]_{20}^D = -36,4^\circ$ (c = 0,936, MeOH). HPLC (80%B): Rt = 15,2 min. RMN ¹H CDCl₃: 1 (s, 9H, 3x CH₃), 1,75(m, 1H, CH₂CHS), 1,8-2,1 (m, 3H, CH₂CHS, CH₂C-NH), 2,5 (m, 1H, CHS), 2,6 (m, 1H, CH₂Phe), 2,73 (m, 1H, CH₂Phe), 3 (m, 2H, CH₂SO₃), 3,67(m, 2H, SO₃CH₂), 3,8 (s, 3H, OCH₃), 3,83 (s, 2H, SCH₂), 3,97 (m, 1H, CHNH), 4,9 (d, 1H, NH), 5,1 (m, 2H, OCH₂Phe), 6,83 (d, 2H, Ar), 7,05 (d, 2H, Ar), 7,1-7,4 (m, 10H, Ph).

Compuesto 4e₃

(3S,4R)-3-Benciloxicarbonilamino-4-(4-metoxi-bencilsulfanil)-6-fenil-hexano-1-sulfonato de 2,2-dimetilpropilo

Rdt: 83%. CCM (ciclohexano: acetato de etilo, 80: 20): R_f = 0,15. $[\alpha]_{20}^D = +31,7^\circ$ (c = 0,4, MeOH). HPLC (80%B): Rt = 14,25 min. RMN ¹H (CDCl₃): 0,97 (s, 9H, 3x CH₃), 1,8(m, 1H, CH₂CHS), 1,9 (m, 1H, CH₂CHS)), 1,9-2,05 (m, 2H, CH₂C-NH), 2,6 (m, 2H, CH₂Phe), 2,8 (m, 1H, CHS), 3,07 (m, 2H, CH₂SO₃), 3,63 (m, 2H, SO₃CH₂), 3,75 (s, 3H, OCH₃), 3,83 (s, 2H, SCH₂), 3,93 (m, 1H, CHNH), 4,97 (d, 1H, NH), 5,05 (m, 2H, OCH₂Phe), 6,8 (d, 2H, Ar), 7,07 (d, 2H, Ar), 7,1-7,4 (m, 10H, Ph).

Compuesto 4e₄

(3R,4R)-3-Benciloxicarbonilamino-4-(4-metoxi-bencilsulfanil)-6-fenil-hexano-1-sulfonato de 2,2-dimetilpropilo

Rdt: 67%. CCM (ciclohexano: acetato de etilo, 80: 20): R_f = 0,12 $[\alpha]_{20}^D = +35,8^\circ$ (c = 0,8, MeOH). HPLC (80%B): Rt = 15,0 min. RMN ¹H (CDCl₃): 1 (s, 9H, 3x CH₃), 1,75(m, 1H, CH₂CHS), 1,8-2,1 (m, 3H, CH₂CHS, CH₂C-NH), 2,5 (m, 1H, CHS), 2,6 (m, 1H, CH₂Phe), 2,73 (m, 1H, CH₂Phe), 3 (m, 2H, CH₂SO₃), 3,67(m, 2H, SO₃CH₂), 3,8 (s, 3H, OCH₃), 3,83 (s, 2H, SCH₂), 3,97 (m, 1H, CHNH), 4,9 (d, 1H, NH), 5,1 (m, 2H, OCH₂Phe), 6,83 (d, 2H, Ar), 7,05 (d, 2H, Ar), 7,1-7,4 (m, 10H, Ph).

Preparación 16

Síntesis de los compuestos-5e₁₋₄

Al compuesto 4 (1 equivalente) se añade anisol (5 equivalentes) y ácido trifluoroacético (7 ml/mmol). La mezcla de reacción se lleva a reflujo bajo argón 16 horas. El disolvente se elimina bajo presión reducida. El resto se suspende en 5 ml/mmol de ciclohexano que se elimina bajo presión reducida. Esta operación se repite dos veces con el fin de eliminar las trazas de ácido trifluoroacético (TFA). Al aceite obtenido se añade éter, el compuesto 5 precipita y se seca bajo presión reducida después de filtrarlo. El compuesto 5 se purifica por HPLC semi-preparativa. Después de liofilizar, se obtiene un sólido incoloro.

Los compuestos 5e₁₋₄ se caracterizaron por su espectro ¹H RMN en DMSO-D₆ + TFA a 400 MHz y por su poder rotatorio específico.

Compuesto 5e₁

(3R,4S)-Ácido 3-amino-4-mercapto-6-fenil-hexano-1-sulfónico

Rdt: 54%. $[\alpha]_{20}^D = -19,8$ (c = 0,77, H₂O). HPLC (gradiente 10-90%B en 30 min): Rt = 12,66 min. ES-MS[M+Na]⁺ 312. RMN ¹H (DMSO-D₆+TFA): 1,65 (m, 1H, CH₂CHS), 1,73-2 (m, 3H, CH₂CHS, CH₂C-NH₂), 2,6 (m, 3H, CH₂ SO₃H, CH₂Phe) 2,8 (m, 1H, CH₂Phe), 2,93 (m, 1H, CHSH), 3,47 (m, 1H, CHNH₂), 7,1-7,3 (m, 5H, Ph), 7,9 (s, 3H, NH₃⁺)

Compuesto 5e₂

(3S,4S)-Ácido 3-amino-4-mercapto-6-fenil-hexano-1-sulfónico

Rdt: 49%. $[\alpha]_{20}^D = -33,9$ (c = 0,44, H₂O). HPLC (gradiente 10-90%B en 30 min): Rt = 12,68 min. ES-MS[M+Na]⁺ 312. RMN ¹H (DMSO-D₆+TFA): 1,65 (m, 1H, CH₂CHS), 1,87 (m, 1H, CH₂CHS), 1,97 (m, 2H, CH₂C-NH₂), 2,6 (m, 3H, CH₂ SO₃H, CH₂Phe) 2,8 (m, 1H, CH₂Phe), 2,93 (m, 1H, CHSH), 3,4 (m, 1H, CHNH₂), 7-7,3 (m, 5H, Ph), 7,9 (s, 3H, NH₃⁺).

ES 2 339 354 T3

Compuesto 5e₃

(3S,4R)-Ácido 3-amino-4-mercapto-6-fenil-hexano-1-sulfónico

5 Rdt: 40%. $[\alpha]_{20D} = +22,4$ (c = 0,1, H₂O)^o HPLC (gradiente 10-90%B en 30 min): Rt = 12,63 min. ES-MS [M+Na]⁺ 312,17. RMN ¹H (DMSO-D₆+TFA): 1,65 (m, 1H, CH₂CHS), 1,73-2 (m, 3H, CH₂CHS, CH₂C-NH₂), 2,6 (m, 3H, CH₂ SO₃H, CH₂Phe) 2,8 (m, 1H, CH₂Phe), 2,93 (mu, 1H, CHSH), 3,47 (m, 1H, CHCH₂). 7,1-7,3 (m, 5H, Ph), 7,9 (s, 3H, NH₃⁺).

10

Compuesto 5e₄

(3R,4R)-Ácido 3-amino-4-mercapto-6-fenil-hexano-1-sulfónico

15 Rdt: 53%. $[\alpha]_{20D} = +30,5$ (c = 0,1, H₂O). HPLC (gradiente 10-90%B en 30 min): Rt = 12,67 min. ES-MS [M+Na]⁺ 312 14. RMN ¹H (DMSO-D₆+TFA): 1,65 (m, 1H, CH₂CHS), 1,87 (m, 1H, CH₂CHS), 1,91 (m, 2H, CH₂C-NH₂), 2,6 (m, 3H, CH₂ SO₃H, CH₂Phe) 2,8 (m, 1H, CH₂Phe), 2,93 (m, 1H, CHSH), 3,4 (m, 1H, CHNH₂), 7-7,3 (m, 5H, Ph), 7,9 (s, 3H, NH₃⁺).

20

Ejemplo 1

Síntesis del compuesto 5e dímero

25 Al compuesto 5e (1 equivalente) en disolución en etanol (0,1 ml/mmol) se añade gota a gota con agitación a 25°C una disolución acuosa 0,1 M de yodo hasta la persistencia de la coloración. Después de concentrar bajo presión reducida, el aceite cristaliza en presencia de éter. El producto se seca bajo presión reducida después de filtrarlo.

30 El compuesto 5e dímero se caracterizó por su espectro ¹H RMN en DMSO-D₆ a 400 MHz y por espectrometría de masa con electropulverización.

Compuesto 5e dímero

35

Ácido 4,4'-ditiobis-(3,3'-amino-6,6'-fenil-1-1'-hexano sulfónico)

Rdt 85%. RMN ¹H (DMSO-D₆): 1,6 (m, 2H, CH₂-CH-S), 1,7-2,0 (m, 6H, CH₂-CH₂-CH-S, CH₂CH₂-SO₃), 2,6-2,8 (m, 8H, CH₂-CH-S, CH₂CH₂-SO₃, CH₂-CH-S), 2,9-3,2 (m, 2H, CHS), 3,6 (m, 2H, CH-N), 7,1 (m, 10 H, H aromático), 7,9-8,1 (m, 6H, NH₃⁺). ES⁻: 275 M-H⁺. ES⁺: 599 M+Na⁺.

40

Ejemplo 2

45 Determinación de las constantes de inhibición de los compuestos frente a APA

Los compuestos 5 se ensayaron *in vitro* sobre la aminopeptidasa A recombinante para determinar su afinidad por APA.

50 La dosificación de la actividad APA se basa en el protocolo de Goldbarg adaptado a la escala de dosificación sobre microplacas (Pro Bind® 3915) (Chauvel *et al.*, J. Med. Chem., 1994, 37.1339-1346).

Principio

55 *In vitro*, en presencia de iones calcio, APA hidroliza la α -L-glutamyl- β -naftilamida (glu β Na) en glutamato y β -naftilamina (β Na). Una reacción de diazotación en medio ácido permite revelar la β -naftilamina por formación de un complejo de color violeta: una medida de espectrofotometría permite conocer la cantidad de complejo formado y, por referencia a una gama patrón realizada con concentraciones crecientes de β -naftilamina, deducir la actividad enzimática de la muestra.

60

Reactivos

El sustrato Glu β Na y la β -naftilamina (Bachem) se solubilizan en dimetilsulfóxido y HCl 0,1 N respectivamente, y se conservan a -20°C a la concentración de 10⁻² M. La reacción de diazotación se hace en presencia de nitrito de sodio (87 mM), de sulfamato de amonio (130 mM) y de dihidrocloruro de N-(1-naftil)etilendiamina (23 mM).

65

ES 2 339 354 T3

Reacción enzimática

La reacción tiene lugar a pH 7,4 en tampón Tris-HCl 50 mM, en presencia de calcio (CaCl_2 , 4 mM); la muestra a dosificar se incuba a 37°C en presencia de sustrato (Glu β Na, 200 μM) y en ausencia o presencia de diferentes concentraciones del inhibidor a ensayar en un volumen final de 100 μl . La reacción se para por adición de 10 μl de HCl 3N. En paralelo, se efectúa una gama patrón de β -naftilamina en medio ácido (añadir 10 μl de HCl 0,1N).

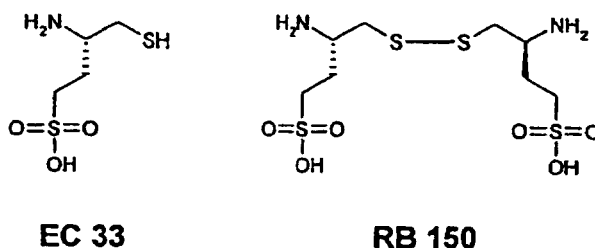
Revelación del producto formado

Se añade en cada pocillo:

- 25 μl de nitrito de sodio (mezclar, esperar 5 min a temperatura ambiente),
- 50 μl de sulfamato de amonio (agitar, esperar 5 min a temperatura ambiente), y
- 25 μl de dihidrocloruro de N-(1-naftil)etilendiamina 23 mM (mezclar, esperar la estabilización del color violeta aproximadamente 30 min a 37°C).

La absorbancia se mide a 540 nm.

El compuesto EC 33 (ácido (S) 3-amino 4-mercaptobutilsulfónico) descrito en la solicitud WO 99/36066), monómero del compuesto RB 150 (ácido 4,4'-ditiobis 3-amino butano-1-sulfónico) descrito en la solicitud WO 2004/007441, sirvió de compuesto de referencia.



Los resultados se muestran en las tablas 1 y 2 siguientes.

TABLA 1

compuestos	EC 33	5a	5b	5c	5d	5e	5f	5g	5h
Ki (μM)	0,304	>100	8,00	4,00	0,380	0,08	0,092	0,096	0,110

Los resultados muestran que los compuestos 5d, 5e, 5f, 5g y 5h que poseen una cadena R_2 alquilo de C_1 o C_2 sustituida con un grupo fenilo sustituido opcionalmente presentan una actividad inhibidora del mismo orden o superior a la del compuesto de referencia.

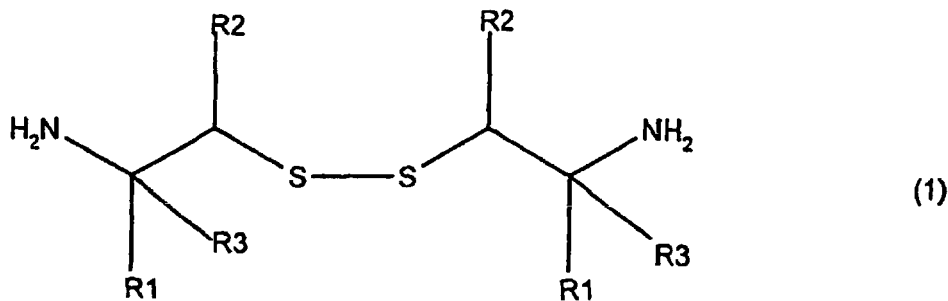
TABLA 2

compuestos	EC 33	5e1	5e2	5e3	5e4
Ki (μM)	0,304	1,92	0,03	1,04	0,84

Los resultados muestran que el compuesto 5e2, de configuración: (S),(S), presenta la actividad inhibidora de APA más elevada, superior por un factor de 10 a la del compuesto de referencia.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto **caracterizado** porque responde a la fórmula (1)



en la que

- cada grupo R^1 es idéntico al otro grupo R^1 y representa:
 - un grupo alquilo de C_1 a C_6 , alquenilo de C_2 a C_6 o alquinilo de C_2 a C_6 ,
 - un grupo $(CH_2)_n$ bencilo en el que n es igual a 0 ó 1,
 - un grupo $(CH_2)_m$ (cicloalquilo de C_3 a C_6) en el que m es igual a 0 ó 1, estando cada uno de los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, bencilo o cicloalquilo sustituido con uno o dos grupo(s) representado(s) por el grupo A;
- el grupo A representa:
 - un grupo carboxilato $COOH$ o $COOR$, representando R un grupo alquilo de C_1 a C_6 o CH_2 fenilo;
 - un grupo sulfonato SO_3H o SO_3R' , representando R' un grupo alquilo de C_1 a C_6 o CH_2 fenilo;
 - un grupo fosfonato PO_3H_2 o $PO_3R_2''R'''$, representando R'' y R''' independientemente H, un grupo alquilo de C_1 a C_6 o CH_2 fenilo;
- cada grupo R^2 es idéntico al otro grupo R^2 y representa un grupo alquilo de C_1 a C_6 , alquenilo de C_2 a C_6 o alquinilo de C_2 a C_6 , estando cada grupo alquilo, alquenilo o alquinilo libre o sustituido con el grupo B;
- el grupo B representa:
 - un grupo carboxilato $COOH$ o $COOR'$, representando R' un grupo alquilo de C_1 a C_6 o CH_2 fenilo;
 - un grupo fenilo libre o sustituido con uno o varios radicales elegidos entre un átomo de halógeno, un radical hidroxilo protegido opcionalmente, un grupo alquilo de C_1 a C_4 , un grupo ciano, un grupo carboxilo libre, salificado, esterificado o un grupo amida;
- cada grupo R^3 es idéntico al otro grupo R^3 y representa un átomo de hidrógeno.

2. Compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado** porque R^1 se elige entre los grupos alquilo de C_1 a C_6 , alquenilo de C_2 a C_6 y bencilo, estando cada uno de estos grupos sustituido con uno o dos grupo(s) representado(s) por el grupo A tal como se ha definido en la reivindicación 1.

3. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 ó 2, **caracterizado** porque R^2 se elige entre un grupo alquilo de C_1 a C_6 y un grupo alquenilo de C_2 a C_6 , pudiendo estar cada uno de estos grupos sustituido con uno o dos grupo(s) representado(s) por el grupo B tal como se ha definido en la reivindicación 1.

ES 2 339 354 T3

4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque R^1 representa un grupo etilo sustituido con un grupo sulfónico, fosfónico o carboxílico, libre, salificado o esterificado y R^2 representa un grupo etilo sustituido con un grupo fenilo libre o sustituido.

5 5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque se trata del ácido 4,4'-ditiobis-(3,3'-amino-6,6'-fenil-1-1'-hexano sulfónico).

10 6. Compuesto según la reivindicación 5, **caracterizado** porque se trata del ácido 4(S),4'(S),3(S), 3'(S)-4'-ditiobis-(3;3'-amino-6,6'-fenil-1-1'-hexano sulfónico).

7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado** porque está destinado a utilizarse en terapéutica.

15 8. Composición farmacéutica, **caracterizada** porque comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

9. Utilización de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para la preparación de un medicamento como inhibidor selectivo respecto a la aminopeptidasa A.

20 10. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para el tratamiento de la hipertensión arterial y de las enfermedades directamente e indirectamente asociadas.

25 11. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para el tratamiento de una enfermedad elegida entre hipertensión arterial primaria y secundaria, ictus, isquemia miocárdica, insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal, infarto de miocardio, enfermedad vascular periférica, proteinuria diabética, síndrome X, glaucoma, enfermedades neurodegenerativas y trastornos de la memoria.

30 12. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para el tratamiento de patologías isquémicas y tumorales en las que está implicada la aminopeptidasa A.

35

40

45

50

55

60

65