



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 298 837**

51 Int. Cl.:

A61K 31/662 (2006.01)

A61K 31/675 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

C07F 9/30 (2006.01)

C07F 9/572 (2006.01)

C07F 9/58 (2006.01)

C07F 9/60 (2006.01)

C07F 9/653 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04797517 .2**

86 Fecha de presentación : **02.11.2004**

87 Número de publicación de la solicitud: **1685142**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **02.08.2006**

54

Título: **Derivados del ácido fosfínico, inhibidores de β -secretasa para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.**

30

Prioridad: **11.11.2003 EP 03025852**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.05.2008

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.05.2008

73

Titular/es: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72

Inventor/es: **Hilpert, Hans;**
Humm, Roland;
Knopp, Dietmar y
Weiss, Peter

74

Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 298 837 T3

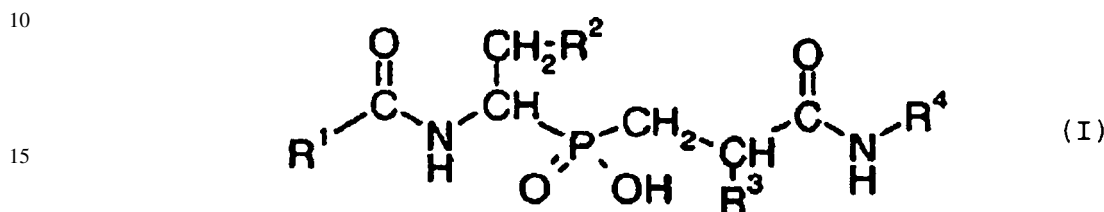
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 del ácido fosfínico, inhibidores de β -secretasa para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

5 La presente invención, se refiere a derivados del ácido fosfínico, procedimientos para su preparación, composiciones que contienen dichos derivados de ácido fosfínico, y su uso en la prevención y tratamiento de enfermedades.

De una forma más particular, la presente invención, se refiere a compuestos de la fórmula I



20 en donde,

R¹, es arilo ó heteroarilo;

R², es alquilo (C₁-C₅) ó fenilo;

25 R³, es hidrógeno, alquilo (C₁-C₅), O-alquilo (C₁-C₅) ó fenilo;

R⁴, es alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo, piridilo, ó indolilo;

30 y a sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

35 La técnica correspondiente al arte anterior, dio ya a conocer algunos péptidos fosfínicos, tales como los revelados en la patente estadounidense US n° 6.630.501 B1; la publicación de Vassiliou S. *et al.*: "Phosphinic pseudo-tripeptides as potent inhibitors of matrix metalloproteinases; a structure-activity study", -Pseudo-tripéptidos fosfínicos como potentes inhibidores de metaloproteinasas matrices: un estudio de estructura-actividad-, *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 42, n° 14, 15 de Julio de 1999, páginas 2610-2620; Yiotakis *et al.* "Protection of the hydroxyphosphinyl function of phosphinic dipeptides by Adamantyl. Application to the solid-phase síntesis of phosphinic peptides", -Protección de la función hidroxifosfinil de dipéptidos fosfínicos mediante Adamantil. Aplicación a la síntesis en fase sólida de péptidos fosfínicos-, *Journal of Organic Chemistry*, volumen 61, n° 19, 1996, páginas 6001-6605; Jiracek J. *et al.*: "Development of the first potent and selective inhibitor of the zinc endopeptidase neurolysin using a systematic approach based on combinatorial chemistry of phosphinic peptides", -Desarrollo del primer inhibidor potente y selectivo de la endopeptidasa-neuroolisina de zinc, utilizando un procedimiento sistemático basado en la química combinatoria de péptidos fosfínicos-, *Journal of Biological Chemistry*, volumen 271, n° 32, 9 de Agosto de 1996, páginas 19606-19611; Vincent Bruno *et al.*: "Effect of a novel selective and potent phosphinic peptide inhibitor of endopeptidase 3.4.24.16 on neurotensin-induced analgesia and neuronal inactivation, -Efecto de un nuevo péptido fosfínico nuevo selectivo, inhibidor de endopeptidasa 3.4.24.16, en analgesia e inactivación neuronal inducidas por neurotensina, -*British Journal of Pharmacology*, volumen 121, n° 4, 1997, páginas 705-710; Yiotakis Athanasios *et al.*, "Cyclic peptides with a phosphinic bond as potent inhibitors of a zinc bacterial collagenase", -Péptidos cíclicos con un enlace fosfínico, como potentes inhibidores de colagenasa bacteriana de zinc-, *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 37 n° 17, 1994, páginas 2713-2720; y Grobelny D. *et al.*: "Selective phosphinate transition-state analogue inhibitors of the protease of human immunodeficiency virus", -Análogos de estado de transición de fosfinatos inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana, -*Biochemical and biophysical research communications*, volumen 169, n° 3, 1990, páginas 1111-1116. Todos estos compuestos, caen fuera del ámbito de la presente de la invención y, ninguno de estos documentos, da a conocer su uso para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

45 Los ejemplos de arilo, incluyen al fenilo, el cual puede encontrarse insustituido o sustituido por un sustituyente seleccionado de entre el grupo consistente en OH, halógeno, alquilo (C₁-C₅), O-alquilo(C₁-C₅), pirrolidono y C(O)NR⁵R⁶, en donde, R⁵, es hidrógeno ó alquilo (C₁-C₅) y, R⁶, es alquilo (C₁-C₅) insustituido, ó alquilo (C₁-C₅) sustituido por fenilo.

60 Los ejemplos de heteroarilo, incluyen a indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo y piridilo. El heteroarilo, puede encontrarse insustituido o sustituido por alquilo (C₁-C₅).

65 Tal y como se utiliza aquí, en este documento, el término "alquilo", significa un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada, saturado, que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, 2-butilo, tert.-butilo y por el estilo. El alquilo, puede encontrarse insustituido o sustituido por un sustituyente seleccionado de entre el grupo fenilo, COOH, COOCH₃ y alquilo S-alquilo (C₁-C₅).

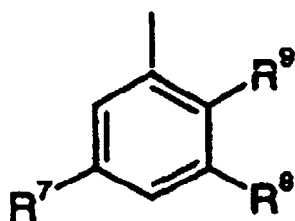
ES 2 298 837 T3

El término “cicloalquilo”, significa un grupo carboxílico, saturado, que contiene de 3 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos, incluyen al ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Los ejemplos de halógeno, incluyen a flúor, cloro, yodo y bromo.

Como sales farmacéuticamente aceptables, pueden utilizarse, por ejemplo, las sales de metales alcalinos o las sales de amonio, las cuales pueden prepararse, por ejemplo, mediante titrimetría de los compuestos con bases inorgánicas o inorgánicas, por ejemplo, hidrógenocarbonatos de sodio o potasio, soluciones acuosas de hidróxido sódico o potásico, o soluciones de amoníaco o de aminas, por ejemplo, trimetilamina o trietilamina.

En una forma de presentación de la presente invención, ésta proporciona un compuesto de la fórmula I, en donde, R^1 , es un grupo de la fórmula (a)



(a)

en donde,

R^7 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_5) ó alquilo (C_1-C_4);

R^8 , es OH_2 , pirrolidinilo ó $-C(O)NR^5R^6$, en donde, R^5 , es hidrógeno ó alquilo (C_1-C_5) y R^6 , es alquilo (C_1-C_5) ó alquilo (C_1-C_5) sustituido por fenilo, y

R^9 , es hidrógeno ó alquilo (C_1-C_5).

En otra forma de presentación de la presente invención, ésta proporciona un compuesto de la fórmula I, en donde, R^1 , es un grupo de la fórmula (a), en donde, R^7 , es hidrógeno ó alquilo (C_1-C_5); R^8 , es $C(O)NR^5R^6$, en donde, R^5 , es hidrógeno ó alquilo (C_1-C_5) y R^6 , es alquilo (C_1-C_5) ó CH_2 -fenilo; y R^9 , es hidrógeno.

En todavía otra forma de presentación de la presente invención, ésta proporciona un compuesto de la fórmula I, en donde, R^1 , es un grupo de la fórmula (a), en donde, R^7 , es hidrógeno ó alquilo (C_1-C_5); R^8 , es $C(O)NR^5R^6$, en donde, R^5 y R^6 , son alquilo (C_1-C_5) y, R^9 , es hidrógeno.

En otra forma de presentación de la presente invención, ésta proporciona un compuesto de la fórmula I, en donde, R^1 , es un grupo de la fórmula (a), en donde, R^7 , es hidrógeno u O-alquilo (C_1-C_4); R^8 , es OH ó pirrolidinilo; y R^9 , es hidrógeno.

En una forma de presentación de la presente invención, ésta proporciona un compuesto de la fórmula I, en donde, R^1 , es heteroarilo o heteroarilo sustituido por alquilo (C_1-C_5). En otra forma de presentación de la presente invención, ésta proporciona un compuesto de la fórmula I, en donde, R^1 , es indolilo sustituido por alquilo (C_1-C_5), ó quinolilo. En todavía otra forma de prestación de la presente invención, ésta proporciona un compuesto de la fórmula I, en donde, R^1 , es 1-butil-indol-6-ilo ó quinolin-2-ilo.

En una forma de presentación de la presente invención, ésta proporciona un compuesto de la fórmula I, en donde, R^2 , es fenilo, el cual se encuentra insustituido o sustituido con flúor. En otra forma de presentación de la presente invención, ésta proporciona un compuesto de la fórmula I, en donde, R^2 , es alquilo (C_1-C_5), el cual se encuentra insustituido o sustituido con S-alquilo (C_1-C_5).

En una forma de presentación de la presente invención, ésta proporciona un compuesto de la fórmula I, en donde, R^3 , es hidrógeno, alquilo (C_1-C_5) ó fenilo. En otra forma de presentación de la presente invención, ésta proporciona un compuesto de la fórmula I, en donde, R^3 , es hidrógeno, alquilo (C_1-C_5) que se encuentra insustituido o sustituido por fenilo, COOH ó COOCH₃; o fenilo. En todavía otra forma de prestación de la presente invención, ésta proporciona un compuesto de la fórmula I, en donde, R^3 , es hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, fenilo, bencilo, CH₂COOH ó CH₂COOCH₃. En todavía otra forma de presentación de la presente invención, ésta proporciona un compuesto de la fórmula I, en donde, R^3 , es metilo.

ES 2 298 837 T3

En una forma de presentación de la presente invención, ésta proporciona un compuesto de la fórmula I, en donde, R^4 , es alquilo (C_1-C_6) insustituido; alquilo (C_1-C_6) sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo consistente en halógeno, N[alquilo (C_1-C_6)]₂, cicloalquilo (C_3-C_6), fenilo insustituido, fenilo sustituido por uno o varios alquilo (C_1-C_6) e isoxazolilo sustituido por uno o varios alquilo (C_1-C_5). En otra forma de presentación de la presente invención, ésta proporciona un compuesto de la fórmula I, en donde, R^4 , es alquilo (C_1-C_6) insustituido. En todavía otra forma de prestación de la presente invención, ésta proporciona un compuesto de la fórmula I, en donde, R^4 , es isopropilo, isobutilo, isopentilo ó isohexilo. En otra forma de presentación de la presente invención, ésta proporciona un compuesto de la fórmula I, en donde, R^4 , es alquilo (C_1-C_6) insustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, N[alquilo (C_1-C_6)]₃, cicloalquilo (C_3-C_6), fenilo insustituido, fenilo sustituido por uno o más alquilo (C_1-C_5), e isoxacilo sustituido por uno o más alquilo (C_1-C_5). En otra forma de presentación de la presente invención, ésta proporciona un compuesto de la fórmula I, en donde, R^4 , es metilo sustituido por fenilo ó isoxazolilo sustituido por metilo; etilo sustituido por ciclohexilo, fenilo ó dimetilamino; propilo sustituido por fenilo ó dimetilfenilo; ó butilo sustituido por flúor.

En una forma de presentación de la presente invención, ésta proporciona un compuesto de la fórmula I, en donde, R^4 , es ciclohexilo.

En una forma de presentación de la presente invención, ésta proporciona un compuesto de la fórmula I, en donde, R^4 , es fenilo insustituido ó fenilo sustituido por OH, N[alquilo (C_1-C_6)]₂, alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6) sustituido por halógeno; O-alquilo (C_1-C_4) ó COO-alquilo (C_1-C_5).

En otra forma de presentación de la presente invención, ésta proporciona un compuesto de la fórmula I, en donde, R^4 , es fenilo. En otra forma de prestación de la presente invención, ésta proporciona un compuesto de la fórmula I, en donde, R^4 , es fenilo sustituido por OH, dimetilamino, metilo, isobutilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi ó COO-metilo.

En una forma de presentación de la presente invención, ésta proporciona un compuesto de la fórmula I, en donde, R^4 , es piridilo insustituido o piridilo sustituido por metilo.

En una forma de presentación de la presente invención, ésta proporciona un compuesto de la fórmula I, en donde, R^1 , es un grupo de la fórmula (a), en donde,

R^7 , es hidrógeno, alquilo (C_1-C_5), u O-alquilo (C_1-C_5);

R^8 , es OH, pirrolidonilo ó $-C(O)N^5R^6$, en donde, R^5 , es hidrógeno ó alquilo (C_1-C_5) y, R^6 , es alquilo (C_1-C_5) ó alquilo (C_1-C_5) insustituido por fenilo; y

R^9 , es fenilo, ó alquilo (C_1-C_5);

R^2 , es fenilo, el cual se encuentra insustituido o sustituido por con flúor ó es alquilo (C_1-C_5), el cual se encuentra insustituido o sustituido con alquilo (C_1-C_5);

R^3 , es hidrógeno, alquilo (C_1-C_5) ó fenilo; y

R^4 , es alquilo (C_1-C_6) insustituido; alquilo (C_1-C_6) insustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, N[alquilo (C_1-C_6)]₂, cicloalquilo (C_3-C_6) fenilo insustituido, fenilo sustituido por uno o más alquilo (C_1-C_5), e isoxazol sustituido por uno o más alquilo (C_1-C_5); ciclohexilo, fenilo insustituido o fenilo sustituido por OH, N[alquilo (C_1-C_6)]₂, alquilo (C_1-C_6) insustituido, alquilo (C_1-C_6) sustituido por halógeno; O- alquilo (C_1-C_4) ó COO-alquilo (C_1-C_5); piridilo insustituido o piridilo sustituido por metilo.

En otra forma de presentación de la presente invención, ésta proporciona un compuesto de la fórmula I, en donde, R^1 , es un grupo de la fórmula (a), en donde,

R^7 y R^9 , son hidrógeno; y

R^8 , es $-C(O)N^5R^6$, en donde, R^5 , es hidrógeno ó alquilo (C_1-C_5) y, R^6 , es alquilo (C_1-C_5) ó alquilo (C_1-C_5) insustituido por fenilo;

R^2 , es fenilo;

R^3 , es hidrógeno, alquilo (C_1-C_5) ó fenilo; y

R^4 , es alquilo (C_1-C_6) insustituido; alquilo (C_1-C_6) insustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, N[alquilo (C_1-C_6)]₂, cicloalquilo (C_3-C_6) fenilo insustituido, fenilo sustituido por uno o más alquilo (C_1-C_5), e isoxazol sustituido por uno o más alquilo (C_1-C_5); ciclohexilo, fenilo insustituido o fenilo sustituido por OH, N[alquilo (C_1-C_6)]₂, alquilo (C_1-C_6) insustituido, alquilo (C_1-C_6) sustituido por halógeno; O-alquilo (C_1-C_4) ó COO-alquilo (C_1-C_5); piridilo insustituido o piridilo sustituido por metilo.

ES 2 298 837 T3

En una forma de presentación de la presente invención, ésta proporciona un compuesto de la fórmula I, en donde, R^1 , es indolilo sustituido por alquilo(C_1-C_5), ó quinolilo,

5 R^2 , es fenilo;

R^3 , es alquilo (C_1-C_5); y

10 R^4 , es fenilo.

En todavía una forma de prestación de la presente invención, ésta proporciona un compuesto de la fórmula I, seleccionado entre:

15 Ácido {(R)-1-[3-(metil-propil-carbamoil)-benzoilamino]-2-fenil-etil}-(2-fenilcarbamoil-propil)-fosfínico,

Ácido {(R)-1-[3-(metil-pentil-carbamoil)-benzoilamino]-2-fenil-etil}-(2-fenilcarbamoil-propil)-fosfínico,

20 Ácido [(R)-1-(3-dipentil-carbamoil-benzoilamino)-2-fenil-etil]-(2-fenilcarbamoil-propil)-fosfínico,

Ácido [(R)-1-(3-dipropil-carbamoil-5-metil-benzoil-amino)-2-fenil-etil]-(2-fenilcarbamoil-propil)-fosfínico,

25 Ácido {(R)-1-[3-(o-oxo-pirrolidin-1-il)-5-propoxi-benzoilamino]-2-fenil-etil}-(2-fenilcarbamoil-propil)-fosfínico,

Ácido (R)-1-[(1-butil-1H-indol-6-carbamoil)-amino]-2-fenil-etil}-(2-fenilcarbamoil-propil)-fosfínico,

30 Ácido [1-(3-dipropilcarbamoil-benzoilamino)-2-fenil-etil]-(2-p-tolilcarbamoil-propil)-fosfínico,

Ácido [1-(3-dipropilcarbamoil-benzoilamino)-2-fenil-etil]-(3-metil-2-p-tolilcarbamoil-propil)-fosfínico,

35 Ácido [1-(3-dipropilcarbamoil-benzoilamino)-2-fenil-etil]-(2-fenil-2-p-tolilcarbamoil-propil)-fosfínico,

Ácido [(R)-1-(3-dipropilcarbamoil-benzoilamino)-2-fenil-etil]-(2-fenilcarbamoil-propil)-fosfínico,

40 Ácido [(R)-1-(3-dipropilcarbamoil-benzoilamino)-2-fenil-etil]-((S)-2-p-tolilcarbamoil-propil)-fosfínico,

Ácido [(R)-1-(3-dipropilcarbamoil-benzoilamino)-2-fenil-etil]-(2-p-tolilcarbamoil-propil)-fosfínico,

45 Ácido [(R)-1-(3-dipropilcarbamoil-benzoilamino)-2-fenil-etil]-((R)-2-p-tolilcarbamoil-propil)-fosfínico,

Ácido [(R)-1-(3-dipropilcarbamoil-benzoilamino)-2-fenil-etil]-(2-isobutilcarbamoil-propil)-fosfínico,

50 Ácido [(R)-1-(3-dipropilcarbamoil-benzoilamino)-2-fenil-etil]-[2-(3-metil-butilcarbamoil-propil)-fosfínico,

Ácido [2-(3,3-dimetil-butilcarbamoil)-propil][(R)-1-(3-dipropilcarbamoil-benzoilamino)-2-fenil-etil]-fosfínico,

55 Ácido [(R)-1-(3-dipropilcarbamoil-benzoilamino)-2-fenil-etil]-[2-(4,4,4-trifluoro-butilcarbamoil)-propil]-fosfínico,

Ácido [(R)-1-(3-dipropilcarbamoil-benzoilamino)-2-fenil-etil]-[2-(3,3,4,4-tetrafluoro-butilcarbamoil)-propil]-fosfínico,

60 Ácido [(R)-1-(3-dipropilcarbamoil-benzoilamino)-2-fenil-etil]-[2-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluoro-butilcarbamoil)-propil]-fosfínico,

65 Ácido (2-ciclohexilcarbamoil-propil)-[(R)-1-(3-dipropilcarbamoil-benzoilamino)-2-fenil-etil]-fosfínico,

Ácido [2-(2-ciclohexil-etilcarbamoil-propil)-[(R)-1-(3-dipropilcarbamoil-benzoilamino)-2-fenil-etil]-fosfínico

ES 2 298 837 T3

Ácido [(R)-1-(3-dipropilcarbamoil-benzoilamino)-2-fenil-etil]-[2-(4-hidroxi-fenilcarbamoil)-propil]-fosfínico,

Ácido [(R)-1-(3-dipropilcarbamoil-benzoilamino)-2-fenil-etil]-[2-(4-metoxi-fenilcarbamoil)-propil]-fosfínico,

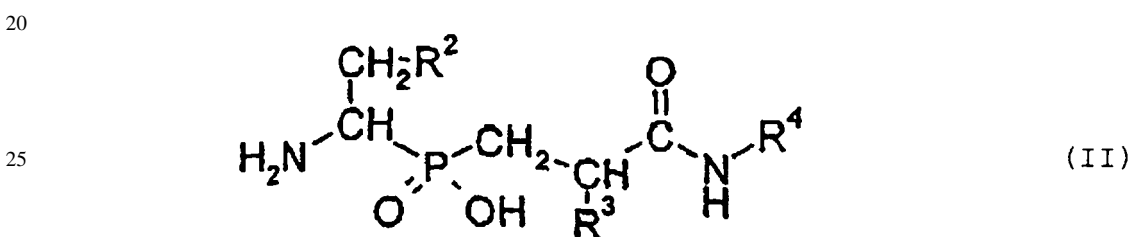
5 Ácido [(R)-1-(3-dipropilcarbamoil-benzoilamino)-2-fenil-etil]-[2-(piridin-2-il-carbamoil)-propil]-fosfínico,

Ácido [(R)-1-(3-dipropilcarbamoil-benzoilamino)-2-fenil-etil]-[2-(5-metil-piridin-2-il-carbamoil)-propil]-fosfínico,

10 Ácido (2-bencilcarbamoil-propil-[(R)-1-(3-dipropil-carbamoil-benzoilamino)-2-fenil-etil]-fosfínico.

15 Un aspecto adicional de la presente invención, consiste en todas las formas de enantiómeros o mezclas diastoméricas, ópticamente puras, para compuestos de la fórmula I.

Otra forma de presentación de la presente invención, proporciona un procedimiento para la fabricación de compuestos de la fórmula I, el cual comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II



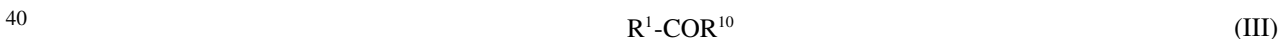
30 en donde,

R², es alquilo (C₁-C₅) ó fenilo;

35 R³, es hidrógeno, alquilo (C₁-C₅), O-alquilo (C₁-C₅) ó fenilo, y

R⁴, es alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo, piridilo, ó indolilo;

con un compuesto de la fórmula III



en donde,

45 R¹, es arilo ó heteroarilo; y

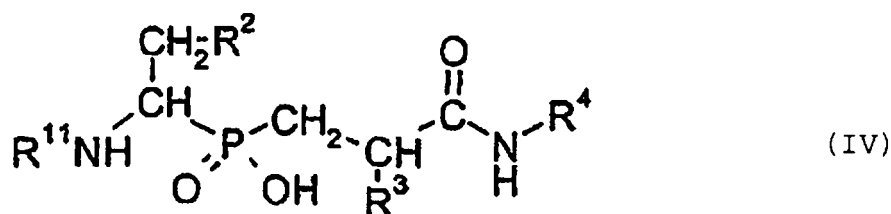
R¹⁰, es halógeno u OH;

50 y, en caso deseado, convertir el compuesto resultante en una sal farmacéuticamente aceptable.

La reacción, puede tener lugar en presencia de un agente activante y un aditivo. Los ejemplos para un agente activante, incluyen, a la dicitohexilcarbodiimida y al clorhidrato de N'-(3-dimetil-aminopropil)-N'-etil-carbo-diimida. Los ejemplos para un aditivo, incluyen al 1-hidroxi-benzotriazol. Puede encontrarse presente una base, como por ejemplo, una trialkilamina, como por ejemplo, una trietilamina. La reacción, puede tener lugar en presencia de un disolvente como, por ejemplo, un éter, como por ejemplo, tetrahidrofurano. La temperatura, puede ser la correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van de 20°C a 60°C, ó de 20°C a 40°C.

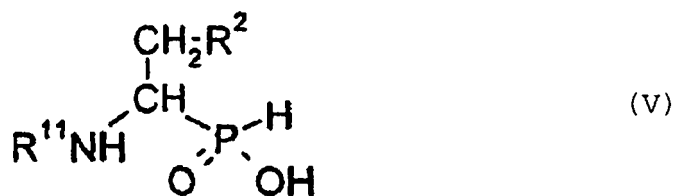
Los compuestos de la fórmula (III), son comercialmente obtenibles en el mercado, o pueden prepararse en concordancia con procedimientos conocidos para el artesano experto en el arte especializado de la técnica, como por ejemplo, el ácido N-metil-N-propil-isoftalámico, el ácido N,N-dipropil-isoftalámico, el ácido 5-metil-N,N-dipropil-isoftalámico, el ácido N-pentil-N-propil-isoftalámico y el ácido N,N-dipentil-isoftalámico, los cuales pueden prepararse en concordancia con un procedimiento tal como el revelado por parte de Taylor y Spooner, en J. of Agricultural and Food Chemistry, 38-1422-1427 (1990); el ácido 2-(2-oxo-pirrolidin-il)-5-propoxi-benzóico, puede prepararse en concordancia con el procedimiento tal y como se da a conocer en la publicación del documento de patente internacional WO 03/045.913; y el ácido 1-butil-indol-6-carboxílico, puede prepararse según se revela en la publicación del documento de patente internacional WO 03/040.096.

Los compuestos de la fórmula II, son nuevos, y representan, también, una forma de presentación de la presente invención. Éstos pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula IV



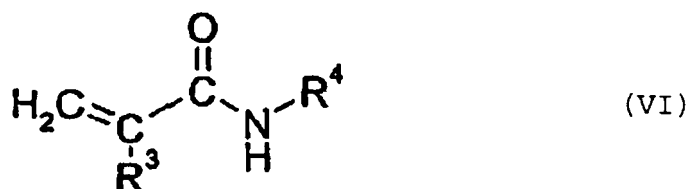
15 en donde, R¹¹, es un grupo protector, por ejemplo, Boc, y R², R³ y R⁴, tienen los significados dados anteriormente, arriba, con un ácido mineral fuerte, como por ejemplo HI, HCl ó HBr acuosos, o con por ejemplo, ácido trifluoroacético, en un disolvente, por ejemplo, CH₂Cl₂, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes que van de 20°C a 100°C, ó a una temperatura de 20°C.

20 Los compuestos de la fórmula IV, son nuevos, y representan, también, una forma de presentación de la presente invención. Éstos pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula V



en donde, R¹¹ y R¹², tienen los significados dados anteriormente, arriba,

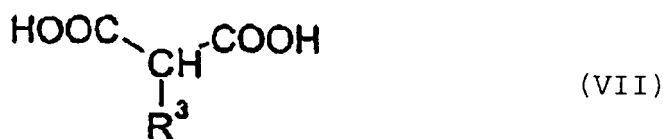
35 con un compuesto de la fórmula VI



en donde, R⁵ y R⁴, tienen los significados dados anteriormente, arriba.

50 La adición de Michael, de los ácidos fosfínicos, a saber, compuestos de la fórmula V, a las acrilamidas, compuestos de la fórmula VI [Liu *et al.*, J. Organomet. Chem. 646 : 212 (2002)-], puede efectuarse en presencia de un hexametil-disilazano, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes que van de 20°C a 150°C, ó, por ejemplo, a una temperatura de 110°C.

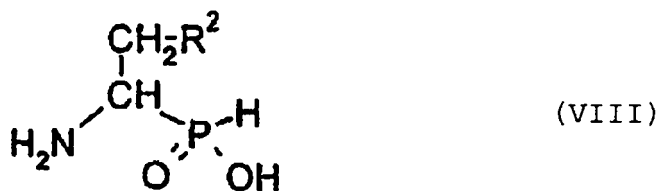
55 Los compuestos de la fórmula VI, son conocidos, o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en el arte especializado de la técnica, por ejemplo, mediante tratamiento de los ácidos masónicos, compuestos de la fórmula VII



con formaldehído y HN(Et)₂ (Liu *et al.*, mencionado ya anteriormente, arriba), seguido de la conversión de los ácidos acrílicos a las acrilamidas.

ES 2 298 837 T3

Los compuestos de la fórmula V, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula VIII



5

10

15

20

con un compuesto de la fórmula $\text{R}^{11}-\text{O}-\text{R}^{11}$, en donde, R^{11} , es un grupo protector, por ejemplo, Boc, por ejemplo, con $(\text{Boc})_2\text{O}$ [Sampson y Nartlett, *Biochemistry* 30 : 2255 (1991)] y una base, tal como una alquilamina como, por ejemplo, Net_3 , en un disolvente, tal como CH_2Cl_2 ó MeOH , a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes que van de 0°C a 50°C , o, por ejemplo, a una temperatura de 22°C . Los compuestos de la fórmula V, puede redisolverse utilizando una amina quiral [Sampson and Barlett, *Biochemistry* 30 : 2255 (1991)], tal como α -(+)-metil-bencilamina, en una mezcla de disolventes, tal como la correspondiente a una mezcla de una cetona y un alcohol, como por ejemplo, metiletilcetona y MeOH , para proporcionar las correspondientes sales, las cuales pueden recristalizar a partir de la misma mezcla de disolventes, tal y como se ha descrito anteriormente, arriba. El desalado, proporciona el los (R)-enantiómeros, enantioméricamente puros ($> 95\%$), de los compuestos de la fórmula V. Los nuevos compuestos de la fórmula V, por ejemplo, los compuestos V-2 y V-5, que se se proporciona posteriormente, más abajo, son también una forma de presentación de la presente invención.

Los compuestos de la fórmula VIII, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula IX



25

30

35

40

en donde, R^{12} , es difenilmetilo, con un ácido mineral fuerte, tal como HI , HCl ó HBr , como por ejemplo, HBr acuoso, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes que van de 50°C a 100°C , por ejemplo, a una temperatura de 105°C . Los nuevos compuestos de la fórmula VIII, como por ejemplo, los compuestos de las fórmulas VIII-2 y VIII-4, que se proporcionan posteriormente, más abajo, representan también una forma de presentación de la presente invención.

Los compuestos de la fórmula IX, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula X



45

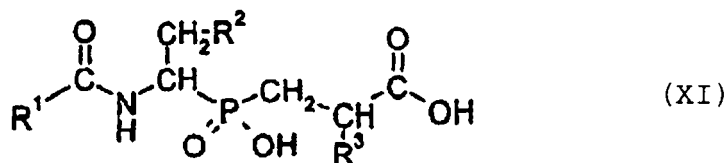
50

con un grupo protector amina, como por ejemplo, clorhidrato de difenilmetilamina, y ácido fosfínico, como por ejemplo, ácido fosfínico acuoso, al 50% [Baylis *et al.*, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* : 2845 (1984)], en un disolvente, tal como agua o dioxano, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes que van de 50°C a 100°C , por ejemplo, a una temperatura de 100°C . Los nuevos compuestos de la fórmula IX, como por ejemplo, los compuestos de las fórmulas IX-2 y IX-4, que se proporcionan posteriormente, más abajo, representan también una forma de presentación de la presente invención.

55

En otra forma de presentación de la presente invención, ésta proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula I, el cual comprende el hacer reaccionar un compuesto de la fórmula XI

60



65

en donde,

R¹, es arilo ó heteroarilo;

5 R³, alquilo(C₁-C₅), ó fenilo;

R³, es hidrógeno, alquilo (C₁-C₅), O-alcoxi(C₁-C₅) ó fenilo;

con un compuesto de la fórmula XII

10



en donde,

15

R⁴, es alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo, piridilo o indonilo,

y, en caso deseado, convertir el compuesto resultante, en una sal farmacéuticamente aceptable.

20

La reacción, puede tener lugar en presencia de un agente activante y un aditivo. Los ejemplos para un agente activante, incluyen, a la dicitohexilcarbodiimida y al clorhidrato de N-(3-dimetil-aminopropil)-N'-etil-carbo-diimida. Los ejemplos para un aditivo, incluyen al 1-hidroxi-benzotriazol. Puede encontrarse presente una base, como por ejemplo, una trialkilamina, como por ejemplo, una trietilamina. La reacción, puede tener lugar en presencia de un disolvente como, por ejemplo, un éter, como por ejemplo, tetrahidrofurano. La temperatura, puede ser la correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van de 20°C a 60°C, ó de 20°C a 40°C.

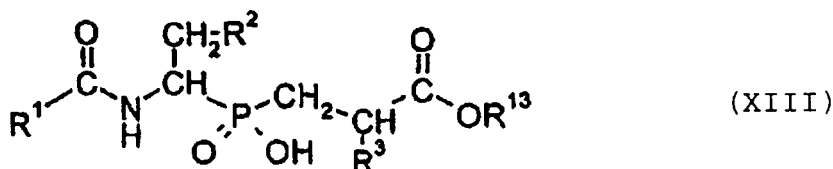
25

Los compuestos de la fórmula (XII), son comercialmente obtenibles en el mercado, o pueden prepararse en concordancia con procedimientos conocidos para el artesano experto en el arte especializado de la técnica, como por ejemplo, H₂N(CH₂)₃CF₃, el cual puede prepararse según se revela por parte Dijols *et al.*, Biochemistry 41 : 9286-9292 (2002); H₂N(CH₂)₂CF₂CHF₂, el cual puede prepararse a partir del correspondiente bromuro, vía el procedimiento de la ftalimida, según se revela por parte de Jacobs *et al.*, J. Med. Chem. 37: 1282 (1994); los derivados de la fenetilamina, los cuales pueden prepararse en concordancia con Bailey *et al.*, Can. J. of Chem. 49 : 3143-51 (1971), y los derivados del isoxazol, que pueden prepararse en concordancia con el documento de publicación de patente internacional WO 03/072.535.

35

Los compuestos de la fórmula XI, son nuevos, y representan, también, una forma de presentación de la presente invención. Éstos pueden prepararse hidrolizando un compuesto de la fórmula XIII

40



45

en donde, R¹³, es alquilo(C₁-C₄),

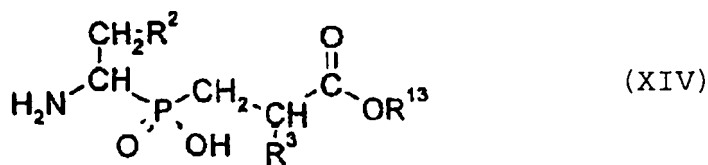
50

en presencia de una base, tal como KOH, NaOH, ó LiOH, en un disolvente, tal como metanol o agua, o una mezcla de ambos, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes que van de 0°C a 60°C, por ejemplo, a una temperatura de 20°C.

55

Los compuestos de la fórmula XIII, son nuevos, y representan, también, una forma de presentación de la presente invención. Éstos pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula XIV

60

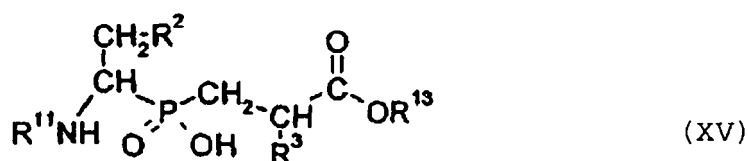


65

con un compuesto de la fórmula III, en presencia de un agente activante, tal como la dicitohexilcarbodiimida y el clorhidrato de N-(3-dimetil-aminopropil)-N'-etil-carbo-diimida, en un aditivo, tal como el 1-hidroxi-benzotriazol, y una base, tal como una trialkilamina, como por ejemplo, N(Et)₃, en un disolvente, tal como un éter, como por ejemplo, tetrahidrofurano. La temperatura, puede ser la correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van de 20°C a 60°C, ó de 20°C a 40°C.

ES 2 298 837 T3

Los compuestos de la fórmula XIV, son nuevos, y representan, también, una forma de presentación de la presente invención. Éstos, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula XV



15 en donde, R¹¹, es un grupo protector, como por ejemplo, Boc, con un ácido mineral fuerte, tal como Hi, HCl ó HBr, acuosos, o con ácido trifluoroacético, en un disolvente, tal como CH₂Cl₂, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes que van de 20°C a 100°C, por ejemplo, a una temperatura de 20°C.

20 Los compuestos de la fórmula XV, son nuevos, y representan, también, una forma de presentación de la presente invención. Éstos pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula V, con un compuesto de la fórmula XVI



35 en presencia de, por ejemplo, hexametildisilazano, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes que van de 20°C a 150°C, ó, por ejemplo, a una temperatura de 110°C (adición de Michael, Liu *et al*, mencionada anteriormente, más arriba).

Ejemplos

40 General: Los estereo-descriptores R y S (según la norma CIP), se proporcionan en los nombres sistemáticos. Si no se dan normas de descriptores, se obtienen mezclas de isómeros. Se utilizan las siguientes abreviaturas: Boc: tert.-butiloxicarbonilo; TFA: ácido trifluoroacético.

Ejemplo S1

45 *Preparación de los compuestos de partida de la fórmula V*

(a) *Preparación de los compuestos de la fórmula IX*

50 A una suspensión de 36,3 g de clorhidrato de difenilmetilamina en 80 ml de agua, se le añadieron 180 g de una suspensión acuosa al 50% de H₃PO₂. La mezcla, se calentó a la temperatura de reflujo, y se trató con una solución de 200 mmol del compuesto apropiado de la fórmula X, en 30 ml de dioxano, y se continuó con el régimen de agitación, durante un transcurso de tiempo de 10 minutos. La suspensión, se enfrió a una temperatura de 65°C, se filtró y, el sólido, se lavó una vez, con agua. El sólido húmedo, se agitó con 180 ml de acetona, a una temperatura de 0°C, durante un transcurso de tiempo de 10 minutos, el sólido, se lavó una vez con acetona, y se secó, para proporcionar el compuesto deseado de la fórmula IX, con un rendimiento productivo del 50 al 70%.

55

60

65

ES 2 298 837 T3

<u>N°</u>	<u>Compuesto de la fórmula IX</u>	<u>MS</u>
5 IX-1	Ácido [1-benzhidril-amino)-3-metil-butyl]-fosfínico	316,3 (M-H) ⁻
10 IX-2	Ácido [1-benzhidril-amino)-3-metil-sulfanil-butyl]-fosfínico	348,3 (M-H) ⁻
15 IX-3	Ácido [1-benzhidril-amino)-2-fenil-etil]-fosfínico	350,3 (M-H) ⁻
20 IX-4 ¹⁾	Ácido [1-benzhidril-amino)-2-(3,5-difluoro-fenil)-etil]-fosfínico	386,2 (M-H) ⁻

1) El aldehído de partida, se preparó de la siguiente forma:

25 Se procedió a preparar una solución de 5,3 g de ácido 3,5-difluorofenilacético, en 40 ml de MeOH y 3 ml de BF₃·Et₂O, a una temperatura de 50°C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. La solución, se evaporó, el residuo, se distribuyó entre EtO₂ y NaHCO₃, la capa orgánica, se lavó con agua, se secó y se evaporó. El éster metílico remanente (5,6 g), se disolvió en 240 ml de tolueno seco, se enfrió a una temperatura de -78°C y se trató con 45 ml de una solución de hidruro de diisobutilaluminio en CH₂Cl₂, y se continuó con el régimen de agitación, a una temperatura de -78°C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. La mezcla, se extinguió con 30 ml de MeOH y 100 ml de una solución acuosa de tartrato de sodio-potasio al 50%, y se extrajo con EtO₂. La capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó y se evaporó, para proporcionar 4,5 g de (3,5-difluorofenil)-acetaldehído.

35 b) Preparación de compuestos de la fórmula VIII

40 Se procedió a calentar una suspensión de 77,4 mmol del compuesto apropiado de la fórmula IX y 210 ml de del HBr acuoso al 48%, a una temperatura de 105°C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. La mezcla, se lavó varias veces, con Et₂O y, la suspensión acuosa, se evaporó hasta secado. El sólido resultante, se disolvió en 465 ml de etanol. La solución, se trató con 29 ml de óxido de propileno y, la suspensión obtenida, se agitó a una temperatura de 20°C, durante el transcurso de tiempo de toda la noche. La suspensión, se filtró y, el sólido, se lavó con etanol frío y se secó, para proporcionar el deseado compuesto de la fórmula VIII, con un rendimiento productivo del 70 al 95%.

<u>N°</u>	<u>Compuesto de la fórmula VIII</u>	<u>MS</u>
45 VIII-1	Ácido [1-amino-3-metil-butyl)-fosfínico	150,1 (M-H) ⁻
50 VIII-2	Ácido [1-amino-3-metil-sulfanil-butyl)-fosfínico	184,1 (M+H) ⁺
55 VIII-3	Ácido [1-amino-2-fenil-etil)-fosfínico	185,9 (M+H) ⁺
60 VIII-4	Ácido [1-amino-2-(3,5-difluoro-fenil)-etil]-fosfínico	220,1 (M-H) ⁻

65

ES 2 298 837 T3

c) Preparación de compuestos de la fórmula V

A una solución de 2,0 mmol del compuesto apropiado de la fórmula VIII en 10 ml de MeOH, se le añadió una solución de 2,2 mmol de (Boc)₂O en 2 ml de MeOH, a una temperatura de 20°C y se continuó con el régimen de agitación, durante un transcurso de tiempo de 4 horas. La mezcla, se evaporó y, el residuo, se distribuyó entre AcOEt y KHSO₄O (10%). La capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó, y se evaporó, para proporcionar el compuesto deseado, crudo, de la fórmula V, con un rendimiento productivo del 80 al 90%. La resolución del racemato, se realizó mediante cristalización de 2 mmol del compuesto de la fórmula V y 2,2 mmol de α-(+)-metilbencilamina en 40 ml de metiletilcetona, seguido de cristalización. Las sal obtenida, se repartió entre ácido clorhídrico y AcOEt, para el (R)-enantiómero del un compuesto de la fórmula V, con un rendimiento productivo del 30 al 40%, y un 95% de pureza óptica.

N°	<u>Compuesto de la fórmula V</u>	<u>MS/α [D] *</u>
15	V-1 Ácido (1-tert.-butoxicarbonilamino-3-metil-butyl)-fosfínico	250-1 (M-H) ⁻
20	V-2 Ácido (1-tert.-butoxicarbonilamino-3-metilsulfanil-butyl)-fosfínico	282,1 (M-H) ⁻
25	V-3 Ácido (1-tert.-butoxicarbonilamino-2-fenil-etil)-fosfínico	284,4 (M-H) ⁻
30	V-4 Ácido ((R)-1-tert.-butoxicarbonilamino-2-fenil-etil)-fosfínico	284,1 (M-H) ⁻
35		α [D] -29,4°
40	V-5 Ácido [1-tert.-butoxicarbonilamino-2-(3,5-difluoro-fenil)-etil]-fosfínico	320,4 M-H) ⁻
		α [D] -29,4°

45 Ejemplo S2

Preparación de compuestos de la fórmula VI

Se procedió a tratar una mezcla de 28 mmol del compuesto apropiado de la fórmula VII y 2,9 ml de dietilamina, con 11 ml de formalina, y se calentó a la temperatura de reflujo, durante un transcurso de tiempo de 1-3 horas. La solución, se calentó a una temperatura de 20°C, se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con NaHCO₃ acuoso. La capa acuosa, se acidificó a un valor pH = 1, utilizando ácido clorhídrico diluido, y se extrajo con CH₂ Cl₂. Las capas orgánicas combinadas, se secaron y se evaporaron, para proporcionar el correspondiente ácido acrílico, crudo, con un rendimiento productivo del 70 al 80%. A una solución de 4,3 mmol del ácido acrílico en 7 ml de tetrahidrofurano, se le añadieron, subsiguientemente y de forma consecutiva, 560 mg de p-toluidina, 1,8 ml de NEt₃, 950 mg de 1-hidroxibenzotriazol y 1,28 g de clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida y, la suspensión, se agitó a una temperatura de 20°C, durante un transcurso de tiempo de 1-3 horas. La mezcla, se repartió entre una solución acuosa saturada de NH₄Cl y AcOEt, la capa orgánica, se lavó con NaOH acuoso 0,5 N, se secó, y se evaporó. El material crudo, se cromatografió sobre sílice, utilizando n-heptano/AcOEt, para proporcionar el compuesto de la fórmula VI, con un rendimiento productivo del 50 al 70%.

65

ES 2 298 837 T3

N°	Compuesto de la fórmula VI	MS
5	VI-1 N-fenilmetilacrilamida	
	VI-2 2-metilen-N-p-tolil-butiramida	190,3 (M+H) ⁺
10	VI-3 3-metil-2-metilen-N-p-tolil- butiramida	204,1 (M+H) ⁺
15	VI-4 2-bencil-N-p-tolil-acrilamida	252,1 (M+H) ⁺
20	VI-5 Éster metílico del ácido 3-fenil- carbamoil-but-3-enóico	217,9 (M) ⁺
	VI-6 N-(3-etoxi-fenil)-acrilamida	
25	VI-7 N-(3-trifluorometil-fenil)-acrilamida	
	VI-8 N-(5-metil-piridin-2-il)-acrilamida	
30	VI-9 N-(tert.-butil-fenil)-acrilamida	
	VI-10 N-(4-dimetilamino-fenil)-acrilamida	
35	VI-11 N-(4-hidroxi-fenil)-acrilamida	
40	VI-12 Éster metílico del ácido 4-acrilamino- benzóico	
	VI-13 N-(3,4-dimetoxi-fenil)-acrilamida	
45	VI-14 N-(3,5-dimetoxi-fenil)-acrilamida	
	VI-15 N-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-acrilamida	
50	VI-16 N-(α -fenil-etil)-acrilamida	
	VI-17 N-(2-dimetilamino-etil)-acrilamida	

55

Ejemplo S3

Preparación del cloruro del ácido N,N-dipropil-isoftalámico

60

Se procedió a calentar a la temperatura de reflujo, 1,30 g de una solución de ácido N,N-dipropil-isoftalámico y 1,9 ml de SOCl₂ en 5 ml de benceno, hasta que cesó la evolución de gas (30 minutos). La solución, se evaporó y, el residuo, se co-destiló con tolueno, para proporcionar 1,41 g del cloruro del ácido N,N-dipropil-isoftalámico.

65

ES 2 298 837 T3

Ejemplo S4

(a) *Preparación del éster metílico del ácido 3-[(R)-1-tert.-butoxicarbonilamino-2-fenil-etil]-hidroxi-fosfinoil]-2-metil-propiónico*

5 Se procedió a calentar una mezcla de 5,00 g de ácido 3-[(R)-1-tert.-butoxicarbonilamino-2-fenil-etil]-fosfínico y 18,3 ml de $\text{HN}(\text{TSM})_2$, a una temperatura de 110°C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. A la solución, se le añadieron 2,5 ml de metacrilato de metilo, y se continuó con el régimen de calentamiento, a una temperatura de 110°C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. La solución, se enfrió a una temperatura de 70°C, se diluyó lentamente
10 con 10 ml de EtOH, y se evaporó. El residuo, se cromatógrafió sobre sílice, utilizando un gradiente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9:1) \rightarrow $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{AcOH}$ (10:1:0,3), para proporcionar 4,10 g del compuesto del epígrafe MS: 386,5(M+H)⁺.

(b) *Preparación del éster metílico del ácido 3-[(R)-1-amino-2-fenil-etil]-hidroxi-fosfinoil]-2-metil-propiónico: sal con ácido trifluoro-acético*

20 Se procedió a agitar una solución de 1,75 g de éster metílico del ácido 3-[(R)-1-tert.-butoxicarbonilamino-2-fenil-etil]-hidroxi-fosfinoil]-2-metil-propiónico y 3,40 ml de CF_3COOH en 20 ml de CH_2Cl_2 , a una temperatura de 20°C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, y se evaporó, para proporcionar 2,23 g del producto crudo del epígrafe.

(c) *Preparación del éster metílico del ácido 3-[(R)-1-(3-dipropilcarbamoil-benzoilamino)-2-fenil-etil]-hidroxi-fosfinoil]-2-metil-propiónico*

25 A una solución de 2,23 g de la amina cruda como sal de TFA (un compuesto de la fórmula XIV) en 15 ml de dioxano, se le añadieron, subsiguientemente y de forma secuencial, 1,9 ml de NEt_3 y una solución de 1,47 g de cloruro del ácido N,N-dipropil-isoftalámico en 2 ml de dioxano, a una temperatura de 0°C, y se continuó con el régimen de agitación, a una temperatura de 20°C, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. La mezcla, se repartió entre AcOEt y salmuera y, el pH, se ajustó a un valor de 2, utilizando ácido clorhídrico. La capa orgánica, se lavó
30 con salmuera, se secó, y se evaporó. El residuo, se cromatógrafió sobre sílice, utilizando un gradiente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{AcOH}$ (10:1:0,5), para proporcionar 2,15 g del compuesto del epígrafe MS: 513,3(M-H)⁻.

(d) *Preparación del ácido 3-[(R)-1-(3-dipropilcarbamoil-benzoilamino)-2-fenil-etil]-hidroxi-fosfinoil]-2-metil-propiónico*

35 Una solución de 2,11 g del éster metílico del ácido 3-[(R)-1-(3-dipropilcarbamoil-benzoilamino)-2-fenil-etil]-hidroxi-fosfinoil]-2-metil-propiónico en 8 ml de MeOH, se trató con una solución de 865 mg de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ en 2 ml de H_2O y, la solución turbia, se agitó a una temperatura de 20°C, durante un transcurso de tiempo de 1,5 horas. La mezcla, se evaporó y, el residuo, se repartió entre HCl acuso (pH = 2) y AcOEt. La capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó, y se evaporó, para proporcionar 1,54 g del compuesto del epígrafe. MS: 501,4 (M-H)⁻.

Ejemplo 1

45 *Preparación de compuestos de la fórmula I, partiendo de un compuesto de la fórmula II y compuesto de la fórmula III*

(a) Se procedió a calentar una mezcla de 0,4 mmol del compuesto apropiado de la fórmula V y 0,6 ml de $\text{HN}(\text{TMS})_2$, a una temperatura de 110°C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. A la solución, se le añadieron 0,6
50 mmol del compuesto apropiado de la fórmula VI, y se continuó con el régimen de calentamiento, durante un transcurso de tiempo de 1-4 horas. La solución, se enfrió a una temperatura de 20°C, se diluyó con 1 ml de EtOH y se evaporó. El residuo, se cromatógrafió sobre sílice, utilizando un gradiente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9:1) \rightarrow $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{AcOH}$ (10:1:0,5), para proporcionar el compuesto deseado de la fórmula IV, con un rendimiento productivo del 30 al 70%.

55

60

65

ES 2 298 837 T3

N°	Compuesto de la fórmula IV	MS
IV-1	Ácido (1-tert.-butoxicarbonilamino-3-metil-butyl)-(2-fenilcarbamoil-propil)-fosfínico	411,5 (M-H) ⁻
IV-2	Ácido (1-tert.-butoxicarbonilamino-3-metilsulfanil-butyl)-(2-fenilcarbamoil-propil)-fosfínico	443,4 (M-H) ⁻
IV-3	Ácido (1-tert.-butoxicarbonilamino-2-fenil-etil)-(2-p-tolil-carbamoil-propil)-fosfínico	459,1 (M-H) ⁻
IV-4	Ácido ((R)-1-tert.-butoxicarbonil-amino-2-fenil-etil)-(2-p-tolil-carbamoil-propil)-fosfínico	459,1 (M-H) ⁻
IV-5	Ácido (1-tert.-butoxicarbonilamino-2-fenil-etil)-(2-p-tolil-carbamoil-butyl)-fosfínico	475,3 (M+H) ⁺
IV-6	Ácido (1-tert.-butoxicarbonilamino-2-fenil-etil)-(3-metil-2-p-tolilcarbamoil-butyl)-fosfínico	489,1 (M+H) ⁺
IV-7 ¹⁾	Ácido (1-tert.-butoxicarbonilamino-2-fenil-etil)-(2-fenil-2-p-tolilcarbamoil-etil)-fosfínico	522,3 (M) ⁺
IV-8	Ácido (1-tert.-butoxicarbonilamino-2-fenil-etil)-(3-fenil-2-p-tolil-carbamoil-propil)-fosfínico	537,4 (M+H) ⁺
IV-9	Éster metílico del ácido 3-[(1-tert.-butoxicarbonilamino-2-fenil-etil)-hidroxifosfinoilmetil]-N-fenilsuccinámico	505,3 (M+H) ⁺
IV-10	1-tert.-butoxicarbonilamino-2-(3,5-difluoro-fenil)-etil)-(2-fenil-carbamoil-propil)-fosfínico	481,8 (M-H) ⁻

ES 2 298 837 T3

5 ¹⁾ El compuesto IV-7, se preparó mediante una secuencia inversa de las reacciones, es decir, el correspondiente compuesto de la fórmula V, se hizo reaccionar con ácido 2-fenilacrílico, para proporcionar el ácido [(1-tert-butoxicarbonilamino-2-fenil-etil)-hidroxi-fosfinoil]-2-fenil-propiónico (MS: 432,4 (M-H)⁻, el cual se hizo reaccionar con p-toluidina, para proporcionar el ácido (1-tert-butoxicarbonilamino-2-fenil-etil)-(2-fenil-2-p-tolilcarbamoyl-etil)-fosfónico.

10 (b) Se procedió a agitar una solución de 0,20 mmol del compuesto apropiado de la fórmula IV y 0,23 ml de CF₃COOH, en 2,0 ml de CH₂Cl₂, a una temperatura de 20°C, durante un transcurso de tiempo de 1,5 horas, y se evaporó. El compuesto crudo resultante de la fórmula II (como sal de TFA), se disolvió en 1 ml de tetrahidrofurano y, a continuación, se trató, con 0,22 mmol del compuesto apropiado de la fórmula III, 0,70 mmol de NEt₃, 0,24 mmol de 1-hidroxibenzotriazol y 0,26 mmol de clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida y, la suspensión, se agitó, a una temperatura de 20°C, durante un transcurso de tiempo de 1,5 horas. La mezcla, se repartió entre una sal acuosa saturada de NH₄Cl y AcOEt, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se evaporó. El material crudo, se purificó mediante HPLC (columna RP 18), utilizando un gradiente de CH₃CN:H₂O (20:80) → CH₃CN:H₂O (95:5), para proporcionar el compuesto deseado de la fórmula I, con un rendimiento productivo del 30 al 40%.

20	<u>N°</u>	<u>Compuesto de la fórmula IV</u>	<u>MS</u>
25	I-1	Ácido {(R)-1-[3-metil-propil-carbamoyl]- (benzoilamino]-2-fenil-etil}-(2-fenil- carbamoyl-propil)-fosfónico	500,3 (M+H) ⁺
30	I-2	Ácido {(R)-1-[3-metil-pentil-carbamoyl]- (benzoilamino]-2-fenil-etil}-(2-fenil- carbamoyl-propil)-fosfónico	578,3 (M+H) ⁺
35	I-3	Ácido [(R)-1-(3-dipentil-carbamoyl)- (benzoilamino)-2-fenil-etil}-(2-fenil-	
40			
45			
50			
55			
60			
65			

ES 2 298 837 T3

	carbamoil-propil)-fosfínico	634,3 (M+H) ⁺
5	I-4 Ácido [(R)-1-(3-dipropil-carbamoil-5-	
	metil-benzoilamino)-2-fenil-etil]-(2-	
10	fenilcarbamoil-propil)-fosfínico	592,0 (M+H) ⁺
	I-5 Ácido {(R)-1-[3-(2-oxo-pirrolidin-il)-	
15	5-propoxi-benzoilamino]-2-fenil-etil}-	
	(2-fenilcarbamoil-propil)-fosfínico	592,0 (M+H) ⁺
	I-6 Ácido {(R)-1-[1-butil-1H-indol-6-carbonil)-	
20	amino]-2-fenil-etil}-(2-fenil-carbamoil-	
	propil)-fosfínico	542,6 (M+H) ⁺
25	I-7 Ácido 2-fenil-carbamoil-propil)-	
	{(R)-2-fenil-1-[(quinolin-2-carbonil)-	
30	amino]-etil}-fosfínico	502,0 (M+H) ⁺
	I-8 Ácido [(R)-1-[3-hidroxi-2-metil-benzoil-	
35	amino)-2-fenil-etil]-(2-fenil-carbamoil-	
	propil)-fosfínico	481,0 (M+H) ⁺
40	I-9 [1-(3-dipropilcarbamoil-benzoilamino)-3-	
	metil-butyl]-(2-fenil-carbamoil-propil)-	
45	fosfínico	542,5 (M*H) ⁺
	I-10 Ácido [(R)-1-(3-dipropilcarbamoil-	
50	benzoilamino)-3-metilsulfanil-butyl]-	
	(2-fenilcarbamoil-propil)-fosfínico	574,8 (M-H) ⁻
55	I-11 Ácido [2-(3,5-difluoro-fenil)-1-(3-	
	dipropilcarbamoil-benzoilamino)-etil-	
60	(2-fenilcarbamoil-propil)-fosfínico	612,5 (M-H) ⁻
	I-12 Ácido [1-(3-dipropilcarbamoil-benzoil-	
65	amino)-2-fenil-etil]-(2-p-tolil-carbamoil-	
	etil)-fosfínico	578,4 (M+H) ⁺

ES 2 298 837 T3

5	I-13 Ácido [1-(3-dipropilcarbamoil-benzoil- amino)-2-fenil-etil]-(2-p-tolil-carbamoil- butil)-fosfínico	606,1 (M+H) ⁺
10	I-14 Ácido [1-(3-dipropilcarbamoil-benzoil- amino)-2-fenil-etil]-(3-metil-2-p- tolilcarbamoil-butil)-fosfínico	620,2 (M+H) ⁺
15	I-15 Ácido [1-(3-dipropilcarbamoil-benzoil- amino)-2-fenil-etil]-(2-fenil-2-p-tolil- carbamoil-etil)-fosfínico	652,5 (M-H) ⁻
20	I-16 Ácido [1-(3-dipropilcarbamoil-benzoil- amino)-2-fenil-etil]-(3-fenil-2-p-tolil- carbamoil-propil)-fosfínico	668,2 (M+H) ⁺
25	I-17 Éster metílico del ácido 3-([1-(3-dipropil- carbamoil-benzoil-amino)-2-fenil-etil]-hidroxi- fosfinoilmetil)-N-fenil-succinámico	636,1 (M+H) ⁺
30		
35		

Ejemplo 2

40 *Preparación de los compuestos de la fórmula I, partiendo de un compuesto de la fórmula XI y un compuesto de la fórmula XII*

45 Se procedió a disolver el compuesto consistente en el ácido {[1-(3-dipropilcarbamoil-benzoilamino)-2-fenil-etil]-hidroxi-fosfinoil}-2-metil-propiónico (0,10 mmol) en 0,7 ml de tetrahidrofurano y, a continuación, se trató con 0,16 mmol del compuesto apropiado de la fórmula XII, 0,40 mmol de NEt₃, 0,16 mmol de 1-hidroxibenzotriazol y 0,26 mmol de clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida y, la suspensión, se agitó, a una temperatura de 45°C, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. La mezcla, se repartió entre una sal acuosa saturada de NH₄Cl y AcOEt, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se evaporó. El material crudo, se purificó mediante HPLC (columna RP 18), utilizando un gradiente de CH₃CN:H₂O (20:80) → CH₃CN:H₂O (95:5), para proporcionar el compuesto deseado de la fórmula I, con un rendimiento productivo del 10-60%. La separación de la mezcla isomérica, se realizó mediante cromatografía de capa fina, sobre sílice, utilizando CH₂Cl₂/MeOH/AcOH 9:1:0,25. El punto de avance inferior, representa el estereo-isómero 1(R),2(S).

55

60

65

ES 2 298 837 T3

N°	<u>Compuesto de la fórmula I</u>	<u>MS</u>
5	I-18 Ácido [(R)-1-(3-dipropilcarbamoil-benzoilamino)-2-fenil-etil]-(2-fenil-carbamoil-propil)-fosfínico	576,6 (M-H) ⁻
10	I-19 Ácido [(R)-1-(3-dipropilcarbamoil-benzoilamino)-2-fenil-etil]-((S)-(2-fenil-carbamoil-propil)-fosfínico	576,6 (M-H) ⁻
15	I-20 Ácido [(R)-1-(3-dipropilcarbamoil-benzoilamino)-2-fenil-etil]-(2-p-tolil-carbamoil-propil)-fosfínico	592,2 (M-H) ⁻
20	I-21 Ácido [(R)-1-(3-dipropilcarbamoil-benzoilamino)-2-fenil-etil]-((S)-2-p-tolilcarbamoil-propil)-fosfínico	590,8 (M-H) ⁻
25	I-22 Ácido [(R)-1-(3-dipropilcarbamoil-benzoilamino)-2-fenil-etil]-((R)-2-p-tolilcarbamoil-propil)-fosfínico	590,5 (M-H) ⁻
35	I-23 Ácido [1-(3-dipropilcarbamoil-benzoil-amino)-2-fenil-etil]-[2-(3-etoxi-	
40		
45		
50		
55		
60		
65		

ES 2 298 837 T3

		fenilcarbamoil)-etil]-fosfínico	608,2 (M+H) ⁺
5	I-24	Ácido [1-(3-dipropilcarbamoil-benzoil- amino)-2-fenil-etil]-[2-(3-trifluoro-	
10		metil-fenilcarbamoil)-etil]-fosfínico	623,3 (M+H) ⁺
15	I-25	Ácido [1-(3-dipropilcarbamoil-benzoil- amino)-2-fenil-etil]-[2-(5-metil-piridin-	
		2-ilcarbamoil)-etil]-fosfínico	579,2 (M+H) ⁺
20	I-26	Ácido [2-(4-tert.-butil-fenilcarbamoil)- etil]-[1-(3-dipropilcarbamoil-benzoil-	
25		amino)-2-fenil-etil]-fosfínico	618,6 (M-H) ⁻
30	I-27	Ácido [2-(4-dimetilamino-fenilcarbamoil)- etil]-[1-(3-dipropilcarbamoil-benzoil-	
		amino)-2-fenil-etil]-fosfínico	607,2 (M+H) ⁺
35	I-28	Ácido [2-(3-dipropil-carbamoil-benzoil- amino)-2-fenil-etil]-[2-(4-hidroxi-fenil-	
40		carbamoil)-etil]-fosfínico	580,2 (M+H) ⁺
45	1-29	Éster metílico del ácido 4-(3-([1-(3- dipropilcarbamoil-benzoilamino)-2-fenil-	
		etil]-hidroxi-fosfinoil)-propionilamino-	
		benzónico	622,3 (M+H) ⁺
50	I-30	Ácido [2-(3,4-dimetoxi-fenilcarbamoil)- etil]-[1-(3-dipropilcarbamoil-benzoil-	
55		amino)-2-fenil-etil]-fosfínico	624,2 (M+H) ⁺
60	I-31	Ácido [2-(3,5-dimetoxi-fenilcarbamoil)- etil]-[1-(3-dipropilcarbamoil-benzoil-	
		amino)-2-fenil-etil]-fosfínico	622,8 (M+H) ⁺
65	I-32	Ácido [1-(3-dipropilcarbamoil-benzoil- amino)-2-fenil-etil]-[2-(3,4,5-trimetoxi-	

ES 2 298 837 T3

	fenilcarbamoil)-etil]-fosfínico	654,2 (M+H) ⁺
5	I-33 Ácido [1-(3-dipropilcarbamoil-benzoil-	
	amino)-2-fenil-etil]-[2-(1(S)-fenil-	
10	etilcarbamoil)-etil]-fosfínico	590,4 (M-H) ⁻
	I-34 Ácido [2-(2-dimetilamino-etilcarbamoil)-	
15	etil]-[1-(3-dipropilcarbamoil-benzoil-	
	amino)-2-fenil-etil]-fosfínico	559,2 (M+H) ⁺
	I-35 Ácido [(R)-1-(3-dipropilcarbamoil-	
20	benzoilamino)-2-fenil-etil]-(2-iso-	
	propilcarbamoil-propil)-fosfínico	642,5 (M-H) ⁻
25	I-36 Ácido [(R)-1-(3-dipropilcarbamoil-	
	benzoilamino)-2-fenil-etil]-(2-iso-	
30	butilcarbamoil-propil)-fosfínico	556,5 (M-H) ⁻
	I-37 Ácido [(R)-1-(3-dipropilcarbamoil-	
35	benzoilamino)-2-fenil-etil]-[2-(3-metil-	
	butilcarbamoil)-propil]-fosfínico	570,5 (M-H) ⁻
40	I-38 Ácido [2-(3,3-dimetil-butilcarbamoil-	
	propil]-[(R)-1-(3-dipropil-carbamoil)-	
45	benzoilamino)-2-fenil-etil]-fosfínico	548,5 (M-H) ⁻
	I-39 Ácido [(R)-1-(3-dipropilcarbamoil-benzoil-	
50	amino)-2-fenil-etil]-[2-4,4,4-trifluoro-	
	butilcarbamoil-propil]-fosfínico	610,4 (M-H) ⁻
55	I-40 Ácido [(R)-1-(3-dipropilcarbamoil-	
	benzoilamino)-2-fenil-etil]-[2-(3,3,4,4,4-	
60	tetra-fluoro-butilcarbamoil-propil]-	
	fosfínico	628,5 (M-H) ⁻
65	I-41 Ácido [(R)-1-(3-dipropilcarbamoil-	
	benzoilamino)-2-fenil-etil]-[2-	

ES 2 298 837 T3

- (2,2,3,3,4,4,4- heptafluoro-butyl-
 carbamoil-propil]-fosfínico 682,2 (M-H)⁻
- 5
 I-42 Ácido (2-ciclohexilcarbamoil-propil-
 10 [(R)-1-(3-dipropilcarbamoil)-benzoilamino)-
 2-fenil-etil]-fosfínico 582,5 (M-H)⁻
- I-43 Ácido [2-(2-ciclohexil-etilcarbamoil-
 15 propil)-[(R)-1-(3-dipropilcarbamoil)-
 benzoilamino)-2-fenil-etil]-fosfínico 610,4 (M-H)⁻
- 20
 I-44 Ácido [(R)-1-(3-dipropilcarbamoil-
 benzoilamino)-2-fenil-etil]-[2-(4-hidroxi-
 25 fenilcarbamoil)-propil]-fosfínico 592,5 (M-H)⁻
- I-45 Ácido [(R)-1-(3-dipropilcarbamoil-
 30 benzoilamino)-2-fenil-etil]-[2-(4-metoxi-
 fenilcarbamoil)-propil]-fosfínico 606,5 (M-H)⁻
- 35
 I-46 Ácido [(R)-1-(3-dipropilcarbamoil-
 benzoilamino)-2-fenil-etil]-[2-(3-piridin-
 40 2-il-carbamoil)-propil]-fosfínico 577,6 (M-H)⁻
- I-47 Ácido [(R)-1-(3-dipropilcarbamoil-benzoil-
 45 amino)-2-fenil-etil]-[2-(5-metil-piridin-
 2-ilcarbamoil)-propil]-fosfínico 591,5 (M-H)⁻
- 50
 I-48 Ácido (2-bencilcarbamoil-propil-
 [(R)-1-(3-dipropilcarbamoil)-benzoil-
 55 amino)-2-fenil-etil]-fosfínico 590,5 (M-H)⁻
- I-49 Ácido {2-[(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilmetil)
 60 carbamoil-propil]}-[(R)-1-(3-dipropilcarbamoil)-
 benzoilamino)-2-fenil-etil]-fosfínico 609,5 (M-H)⁻
- 65
 I-50 Ácido [(R)-1-(3-dipropilcarbamoil-
 benzoilamino)-2-fenil-etil]-[2-fenil-etil-

ES 2 298 837 T3

	carbamoil)-propil]-fosfínico	604,7 (M-H) ⁻
5	I-51 Ácido [(R)-1-(3-dipropilcarbamoil-benzoil-	
	amino)-2-fenil-etil]-[2-(1-metil-2-fenil-	
10	etilcarbamoil)-propil]-fosfínico	618,6 (M-H) ⁻
	I-52 Ácido {2-[2-(2,4-dimetil-fenil)-1-metil-	
15	etilcarbamoil]-propil}-[(R)-1-(3-dipropil-	
	carbamoil-benzoilamino)-2-fenil-etil]-	
20	fosfínico	646,5 (M-H) ⁻

A título de ejemplo, se proporcionan los datos de NMR [1H-HMR(300 MHz, patrones standard internos TMS, valores J en Hz, CD₃OD)], para dos compuestos, por ejemplo, los compuestos I-18 e I-37:

Compuesto I-18:

7,77 (m, 1H), 7,67-7,47 (m, 5H), 7,40 -7,07 (m, 8H), 4,80 (m, 1H), 3,60-2,95 (m, 7H), 2,55-2,27 (m, 1H), 2,05-1,80 (m, 1H), 1,80-1,45 (m, 4H), 1,42 y 1,39 (d, cada una, J = 6 cada una, factor de relación 3 : 2, 3 H conjuntamente), 1,04 (m, 3H), 0,70 (m, 3H).

Compuesto I-37:

7,74 (m, 1H), 7,60 (s, H), 7,50 (m, 2H), 7,30-7,10 (m, 5H), 4,72 (m, 1H), 3,50-2,75 (m, 9H), 2,35-2,10 (m, 1H), 1,90-1,30 (m, 8H), 1,26 (d, cada una, J = 6 cada una, factor de relación 3 : 2, 3 H conjuntamente), 1,00 (m, 3H), 0,91 y 0,89 (d, cada una, J = 6 cada una, factor de relación 3 : 2, 6 H conjuntamente), 0,70 (m, 3H).

Ejemplo 3

Preparación del compuesto de la fórmula I, partiendo de otro compuesto de la fórmula I

Se procedió a calentar el éster metílico del ácido 3-[[1-(3-dipropil-carbamoil-benzoil-amino)-2-fenil-etil]-hidroxi-fosfinoilmetil]-N-fenil-succinámico (compuesto I-17) en 1 mmol de MeOH y 3 mg de NaOH, a una temperatura de 45°C, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. La solución, se evaporó, el residuo, se repartió entre ácido clorhídrico 1N y CH₂Cl₂, la capa orgánica se levó con agua, se secó y se evaporó, para proporcionar 11 mg del ácido 3-[[1-(3-dipropil-carbamoil-benzoilamino)-2-fenil-etil]-hidroxi-fosfinoil-metil]-N-fenil-succinámico (compuesto I-53).

Nº	Compuesto de la fórmula I	MS
I-18	Ácido 3-[[1-(3-dipropilcarbamoil-benzoil-	
	amino)-2-fenil-etil]-hidroxi-fosfinoil-	
	metil]-N-fenil-succinámico	620,3 (M-H) ⁻

Los compuestos de la invención y las sales farmacéuticamente aceptables de éstos (a los que, en la parte que sigue de este documento, se les hará referencia como Compuestos Farmacéuticos), tienen actividad farmacológica y son de utilidad como productos farmacéuticos. De una forma particular, los Compuestos Farmacéuticos, exhiben actividad inhibitoria de β-secretasa.

Los procedimientos de rastreo celular, para la producción de los inhibidores de A-beta, los procedimientos para la supresión *in vivo* de la producción de A-beta, y los ensayos con membranas de extractos celulares para la detección

de actividad secretasa, son conocidos en el arte especializado de la técnica, y se han dado a conocer en numerosas publicaciones, incluyendo a la publicación de patente internacional WO 98/22.493, los documentos de las patentes estadounidenses US 5.703.129 y US 5.593.846, y el documento de la patente británica GB 2.395.124. La beta-secretasa, se ha descrito en varias publicaciones, incluyendo a la publicación de la patente europea EP 855.444, y a las publicaciones de los documentos de patente internacional WO 00/17.369, WO 00/58.479, WO 00/47.618, WO 01/00.663 y WO 01/00.665.

Así, por ejemplo, la inhibición de β -secretasa de los Compuestos Farmacéuticos, puede demostrarse mediante su capacidad para, por ejemplo, inhibir la segmentación del substrato péptido fluorescente (por ejemplo, en un ensayo, como por ejemplo, el ensayo de FRET, tal y como se describe, inter alia, por parte de Grueninger-Leitch *et al.*) o para desplazar por ejemplo un inhibidor de β -secretasa peptídico, en el sitio de enlace activo de β -secretasa, por ejemplo, tal y como se demuestra en concordancia con el siguiente procedimiento de ensayo.

Ensayo competitivo de enlace de radioligandos (RLBA)

Se procede a recubrir microplacas de 96 hoyos (Optiplate Packard) con proteína de BACE purificada (véase, por ejemplo, el documento de publicación de la patente británica GB 2.385.124: ejemplos 1 y 2), utilizando una concentración correspondiente a un valor de 1 $\mu\text{g/ml}$ en tampón de citrato sódico 30 mM, ajustado a un valor pH de 5,5. El recubrimiento, se realiza mediante la incubación de 100 $\mu\text{l/hoyo}$, durante un transcurso de tiempo de 1-3 días, a una temperatura de 4°C. Se procede, a continuación, a lavar la placa, con 2 x 300 $\mu\text{l/hoyo}$ de citrato 10 mM a un valor pH de 4,1. A cada hoyo, se le dispensa una cantidad de 100 μl de tampón de enlace (citrato 30 mM, NaCl 100 mM, 0,1% BSA, pH 4,1). El compuesto de ensayo, se añade en 5 μl procedentes de una solución en stock de DMSO, o en diluciones apropiadas. A ello, se le añade el compuesto de traza (oligolemento) (Compuesto A, mediante titrimetría, véase, por ejemplo, el documento de publicación de la patente británica GB 2.385.124: Ejemplo 4), en 10 $\mu\text{g/hoyo}$, procedente de una solución en stock de 10 $\mu\text{Ci/ml}$, en tampón de enlace. Después de una incubación correspondiente a un transcurso de tiempo de 1,5-2 horas en una cámara húmeda, a la temperatura ambiente, la placa, se lava con 2 x 300 $\mu\text{l/hoyo}$ de agua, y se voltea con un rápido movimiento sobre una toalla seca. Subsiguientemente a la adición de 50 $\mu\text{l/hoyo}$ de MicroScint20 (Packard), la placa, se sella y se hace vibrar durante un transcurso de tiempo de 5 segundos. La radioactividad enlazada, se cuenta sobre un contador superior del tipo "Topcount" (Packard). El enlace total es, de una forma típica, de un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre 2000 y 10000 cpm/hoyo, en dependencia, principalmente, de la pureza y de la concentración de la proteína de BACE. El enlace no específico, según se valora mediante competición con un inhibidor peptídico > 1 μM (Bachem # H-4848) es, de una forma típica, de un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre 30 y 300 cpm/hoyo. Los valores IC-50, se calculan mediante Microsoft Excel FIT.

Los compuestos preferidos, muestran una $\text{IC}_{50} < 1,0 \mu\text{M}$. En la lista que se facilita abajo, a continuación, se proporcionan algunos datos para la inhibición de β -secretasa:

Nº de ejemplo	IC_{50} in vitro [μM]	Nº de ejemplo	IC_{50} in vitro [μM]
I-5	0,05	I-37	0,04
I-14	0,20	I-42	0,02
I-18	0,01		

Los compuestos farmacéuticos, de una forma correspondientemente en concordancia, son de utilidad como inhibidores de β -secretasa, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades y condiciones, en los cuales, la actividad β -secretasa, juega un rol interpretativo o se encuentra implicada.

Los inhibidores de beta-secretasa, pueden optimizarse adicionalmente, en cuanto a su capacidad para inhibir la secreción de A-beta en sistemas de células de cultivo, los cuales son todos ellos bien conocidos en el arte especializado de la técnica. Así, por ejemplo, la producción de A-beta, puede medirse mediante un inmunoensayo en sobrenadante de cultivo de células de las células HEK293, las cuales se sobre-expresan, mediante la transfección de proteína precursora de amiloide (APP). La producción de A-beta, puede también medirse en líneas de células de neuroblastoma humano, sobrenadantes, las cuales expresan la APP endógena. Adicionalmente, además, los inhibidores de β -secretasa, pueden optimizarse en cuanto a lo referente a la eficacia, en modelos de ratones transgénicos de la enfermedad de Alzheimer, los cuales generan placas semejantes al Alzheimer que contienen A-beta, en el CNS del ratón afectado. Finalmente, se espera, de los inhibidores de beta-secretasa, que éstos reduzcan la concentración de A-beta en el cerebro, y en el fluido cerebroespinal de pacientes afectados de la enfermedad de Alzheimer, y también, en individuos sanos que no tengan todavía desarrolladas las placas A-beta.

Estudios bioquímicos e inmunológicos realizados, han demostrado el hecho de que, el componente proteínico dominante de la placa de amiloides que se origina en el córtex cerebral de individuos afectados de la enfermedad de Alzheimer (AD), es una proteína de aproximadamente 4,2 kilodalton (kD) de aproximadamente 39 a 43 aminoácidos. Esta proteína, se designó como péptido A-beta-amiloide y, algunas veces, como beta/A4, a la cual se hace aquí referencia, en este documento, como A-beta. Adicionalmente a la deposición de A-beta en placas amiloides, la beta, se encuentra también en las paredes de los asteroideos meníngeos y parenquimales, las arterias pequeñas, los capilares y, algunas veces, las vénulas. Puesto que, existen fuertes indicaciones de que, las deposiciones de A-beta, se encuentran relacionadas con la AD (enfermedad de Alzheimer), como causa de ésta, sería deseable el inhibir la formación de A-beta *in vivo*, previniendo o evitando y reduciendo, con ello, la degeneración neurológica, mediante el control de las placas de amiloides, reduciendo la neurotoxicidad y, de una forma general, mediando la patología asociada con la producción de A-beta.

La A-beta, parece ser un polipéptido interno, derivado de una proteína de membrana integral del tipo I, denominada proteína precursora de beta-amiloides (APP). La APP, se produce, normalmente, mediante muchas células, ambas *in vivo*, y en células cultivadas, derivadas de varios animales y de humanos. La A-beta, se deriva de la segmentación de la APP, mediante un sistema(s) de enzimas (proteasa), colectivamente denominados secretasas, incluyendo a la(s) beta-secretasa(s), que generan el término N de la A-beta.

En otra forma de presentación de la presente invención, ésta proporciona el uso de compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la inhibición de β -secretasa. En todavía otra forma de presentación, la presente invención, proporciona el uso de compuestos de la fórmula I, y sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de medicamentos para la prevención o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Los Compuestos Farmacéuticos, pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas, pueden administrarse oralmente, por ejemplo, en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones, emulsiones o suspensiones. La administración, no obstante, puede también efectuarse rectalmente, por ejemplo, en forma de supositorios, y parenteralmente, por ejemplo, en forma de inyecciones y soluciones.

Los compuestos farmacéuticos, pueden procesarse con portadores o vehículos inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la producción de preparaciones farmacéuticas. Puede utilizarse la lactosa, el almidón de maíz, o derivados de éstos, talco, ácidos esteáricos o sus sales, o por el estilo, por ejemplo, como portadores o vehículos, tal cuales, para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina duras. Los portadores o vehículos para las cápsulas de gelatina blandas, son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos, y por el estilo. En dependencia de la naturaleza de la sustancia activa, no obstante y de una forma usual, no es necesario ningún tipo de vehículo o portador, en el caso de las cápsulas de gelatina blandas. Los vehículos o portadores apropiados para la producción de soluciones y de jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, glicerol, aceite vegetal y por el estilo. Los vehículos o portadores apropiados para supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos y por el estilo.

Las preparaciones farmacéuticas pueden, además, contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Éstas pueden también contener, todavía, otra(s) sustancia(s), terapéuticamente aceptable(s).

Los medicamentos que contienen el Compuesto Farmacéutico y un portador o vehículo terapéuticamente inerte, son también un objeto de la presente invención, tal y como lo es un procedimiento para su producción, el cual comprende poner uno o más Compuesto(s) Farmacéutico(s) y, en caso deseado, una o más de entre otras sustancias terapéuticamente valiosas, en forma de una administración galénica, conjuntamente con uno o más portadores o vehículos terapéuticamente inertes.

La dosificación, puede variar dentro de unos amplios márgenes y, por supuesto, tendrá que ajustarse a los requerimientos individuales, en cada caso particular. En el caso de la administración oral, la dosificación para adultos, puede variar dentro de unos márgenes comprendidos entre unos valores que van desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 1000 mg por día, de un Compuesto Farmacéutico. La dosificación diaria, puede administrarse como una dosis individual, o en dosis divididas y, adicionalmente, el límite superior, puede también ser excedido, cuando se encuentre que es indicado.

60

65

ES 2 298 837 T3

Formulación de tabletas (Granulación húmeda)

Partida	Ingredientes	mg/tableta			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	Compuesto de la fórmula I	5	25	100	500
2.	Lactosa anhidra DTG	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	Celulosa microcristalina	30	30	30	150
5.	Estearato magnésico	1	1	1	1
Total		167	167	167	831

Mezclar las partidas de mezcla 1, 2, 3 y 4, y granular con agua purificada. Secar los gránulos, a una temperatura de 50°C. Pasar los gránulos a través de un equipo de molido apropiado. Añadir la partida 5 y mezclar durante un transcurso de tiempo de tres minutos; proceder a comprimir en una prensa apropiada.

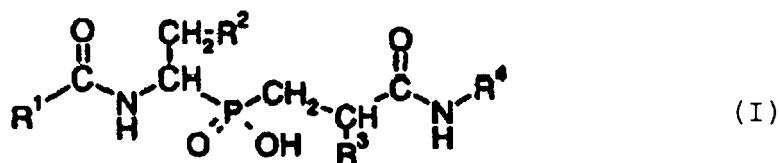
Formulación de cápsulas

Partida	Ingredientes	mg/cápsula			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	Compuesto de la fórmula I	5	25	100	500
2.	Lactosa hidratada	159	123	148	---
3.	Almidón de maíz	25	35	40	70
4.	Talco	10	15	10	25
5.	Estearato magnésico	1	2	2	5
Total		200	200	300	600

Mezclar las partidas de mezcla 1, 2, 3 y 4 en un mezclador apropiado, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. Añadir las partidas 4 y 5 y mezclar durante un transcurso de tiempo de 3 minutos. Proceder a llenar en una cápsula apropiada.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



en donde,

15 R¹, es arilo ó heteroarilo;

R², es alquilo (C₁-C₅) ó fenilo;

20 R³, es hidrógeno, alquilo (C₁-C₅), O-alquilo (C₁-C₅) ó fenilo;

R⁴, es alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo, piridilo, ó indolilo;

25 “Arilo”, es fenilo, el cual se encuentra insustituido o sustituido por un sustituyente seleccionado entre OH, halógeno, alquilo (C₁-C₅), O-alquilo(C₁-C₅), pirrolidonilo y C(O)NR⁵R⁶, en donde, R⁵, es hidrógeno ó alquilo (C₁-C₅) y, R⁶, es alquilo (C₁-C₅) insustituido, ó alquilo (C₁-C₅) sustituido por fenilo.

“Heteroarilo”, se encuentra insustituido o sustituido por alquilo(C₁-C₅);

30 “Alquilo(C₁-C₅)” ó “alquilo(C₁-C₆)”, se encuentra insustituido o sustituido por un sustituyente seleccionado entre fenilo, COOH; COOH₃ y S-alquilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de éste.

2. El compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 1, en donde,

35 R¹, es un grupo de la fórmula (a)



45 en donde,

R⁷ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₅) ó alquilo (C₁-C₄);

50 R⁸, es OH₂, pirrolidinilo ó -C(O)NR⁵R⁶, en donde, R⁵, es hidrógeno ó alquilo (C₁-C₅) y R⁶, es alquilo (C₁-C₅) ó alquilo (C₁-C₅) sustituido por fenilo, y

R⁹, es hidrógeno ó alquilo (C₁-C₅); ó

55 R¹, es indolilo sustituido por alquilo (C₁-C₅).

3. El compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 1, en donde, R², es fenilo, el cual se encuentra insustituido o sustituido por flúor.

60 4. El compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 1, en donde, R³, es hidrógeno, alquilo (C₁-C₅) ó fenilo.

5. El compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 1, en donde, R⁴, es alquilo (C₁-C₆) insustituido; alquilo (C₁-C₆) sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo consistente en halógeno, N[alquilo (C₁-C₆)]₂, cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo insustituido, fenilo sustituido por uno o más alquilo (C₁-C₆) e isoxazolilo sustituido por uno o más alquilo (C₁-C₅); o fenilo insustituido o sustituido por OH, N[alquilo (C₁-C₆)]₂, alquilo (C₁-C₆) insustituido, alquilo (C₁-C₆) sustituido por halógeno; O-alquilo (C₁-C₄) ó COO-alquilo (C₁-C₅), piridil insustituido ó piridil sustituido por fenilo.

ES 2 298 837 T3

6. El compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 1, seleccionado entre

Ácido {(R)-1-[3-(metil-propil-carbamoil)-benzoilamino]-2-fenil-etil}-(2-fenilcarbamoil-propil)-fosfínico,

5 Ácido {(R)-1-[3-(metil-pentil-carbamoil)-benzoilamino]-2-fenil-etil}-(2-fenilcarbamoil-propil)-fosfínico,

Ácido [(R)-1-(3-dipentil-carbamoil-benzoilamino)-2-fenil-etil]-(2-fenilcarbamoil-propil)-fosfínico,

10 Ácido [(R)-1-(3-dipropil-carbamoil-5-metil-benzoil-amino)-2-fenil-etil]-(2-fenilcarbamoil-propil)-fosfínico,

Ácido {(R)-1-[3-(o-oxo-pirrolidin-1-il)-5-propoxi-benzoilamino]-2-fenil-etil}-(2-fenilcarbamoil-propil)-fosfínico,

15 Ácido (R)-1-[(1-butil-1H-indol-6-carbamoil)-amino]-2-fenil-etil}-(2-fenilcarbamoil-propil)-fosfínico,

Ácido [1-(3-dipropilcarbamoil-benzoilamino)-2-fenil-etil]-(2-p-tolilcarbamoil-propil)-fosfínico,

20 Ácido [1-(3-dipropilcarbamoil-benzoilamino)-2-fenil-etil]-(3-metil-2-p-tolilcarbamoil-propil)-fosfínico,

Ácido [1-(3-dipropilcarbamoil-benzoilamino)-2-fenil-etil]-(2-fenil-2-p-tolilcarbamoil-propil)-fosfínico,

25 Ácido [(R)-1-(3-dipropilcarbamoil-benzoilamino)-2-fenil-etil]-(2-fenilcarbamoil-propil)-fosfínico,

Ácido [(R)-1-(3-dipropilcarbamoil-benzoilamino)-2-fenil-etil]-((S)-2-p-tolilcarbamoil-propil)-fosfínico,

Ácido [(R)-1-(3-dipropilcarbamoil-benzoilamino)-2-fenil-etil]-(2-p-tolilcarbamoil-propil)-fosfínico,

30 Ácido [(R)-1-(3-dipropilcarbamoil-benzoilamino)-2-fenil-etil]-((S)-2-p-tolilcarbamoil-propil)-fosfínico,

Ácido [(R)-1-(3-dipropilcarbamoil-benzoilamino)-2-fenil-etil]-((R)-2-p-tolilcarbamoil-propil)-fosfínico,

35 Ácido [(R)-1-(3-dipropilcarbamoil-benzoilamino)-2-fenil-etil]-(2-isobutilcarbamoil-propil)-fosfínico,

Ácido [(R)-1-(3-dipropilcarbamoil-benzoilamino)-2-fenil-etil]-[2-(3-metil-butilcarbamoil-propil)-fosfínico,

40 Ácido [2-(3,3-dimetil-butilcarbamoil)-propil][(R)-1-(3-dipropilcarbamoil-benzoilamino)-2-fenil-etil]-fosfínico,

45 Ácido [(R)-1-(3-dipropilcarbamoil-benzoilamino)-2-fenil-etil]-[2-(4,4,4-trifluoro-butilcarbamoil)-propil]-fosfínico,

Ácido [(R)-1-(3-dipropilcarbamoil-benzoilamino)-2-fenil-etil]-[2-(3,3,4,4-tetrafluoro-butilcarbamoil)-propil]-fosfínico,

50 Ácido [(R)-1-(3-dipropilcarbamoil-benzoilamino)-2-fenil-etil]-[2-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluoro-butilcarbamoil)-propil]-fosfínico,

Ácido (2-ciclohexilcarbamoil-propil)-[(R)-1-(3-dipropilcarbamoil-benzoilamino)-2-fenil-etil]-fosfínico,

55 Ácido [2-(2-ciclohexil-etilcarbamoil-propil)-[(R)-1-(3-dipropilcarbamoil-benzoilamino)-2-fenil-etil]-fosfínico

Ácido [(R)-1-(3-dipropilcarbamoil-benzoilamino)-2-fenil-etil]-[2-(4-hidroxi-fenilcarbamoil)-propil]-fosfínico,

60 Ácido [(R)-1-(3-dipropilcarbamoil-benzoilamino)-2-fenil-etil]-[2-(4-metoxi-fenilcarbamoil)-propil]-fosfínico,

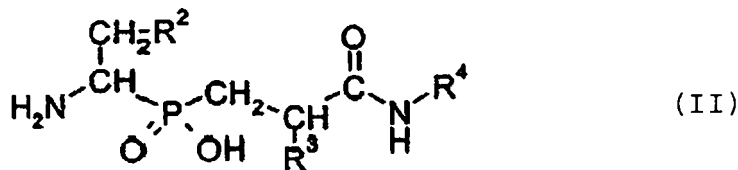
Ácido [(R)-1-(3-dipropilcarbamoil-benzoilamino)-2-fenil-etil]-[2-(piridin-2-il-carbamoil)-propil]-fosfínico,

65 Ácido [(R)-1-(3-dipropilcarbamoil-benzoilamino)-2-fenil-etil]-[2-(5-metil-piridin-2-il-carbamoil)-propil]-fosfínico,

Ácido (2-bencilcarbamoil-propil)-[(R)-1-(3-dipropil-carbamoil-benzoilamino)-2-fenil-etil]-fosfínico.

ES 2 298 837 T3

7. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II



10 en donde,

R², es alquilo (C₁-C₅) ó fenilo;

15 R³, es hidrógeno, alquilo (C₁-C₅), O-alquilo (C₁-C₅) ó fenilo, y

R⁴, es alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo, piridilo, ó indolilo;

con un compuesto de la fórmula III



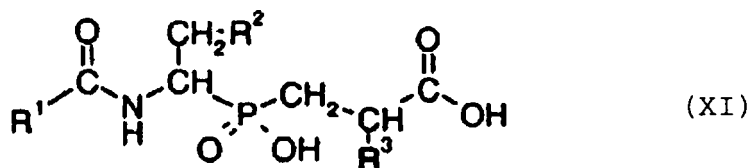
en donde,

25 R¹, es arilo ó heteroarilo; y

R¹⁰, es halógeno u OH;

y, en caso deseado, convertir el compuesto resultante en una sal farmacéuticamente aceptable, o

30 que comprende el hacer reaccionar un compuesto de la fórmula XI



40 en donde,

R¹, es arilo ó heteroarilo;

R³, alquilo(C₁-C₅), ó fenilo;

45 R³, es hidrógeno, alquilo (C₁-C₅), O-alcoxi(C₁-C₅) ó fenilo;

con un compuesto de la fórmula XII



en donde,

55 R⁴, es alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo, piridilo o indonilo,

y, en caso deseado, convertir el compuesto resultante, en una sal farmacéuticamente aceptable.

8. Un compuesto de la fórmula I ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste, según la reivindicación 1, siempre que se prepare mediante un procedimiento según la reivindicación 7.

60 9. Uso de un compuesto de la fórmula I ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste, según la reivindicación 1, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad relacionada con la inhibición de β -secretasa.

65 10. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula I ó una sal farmacéuticamente aceptable de ésta, según la reivindicación 1, y excipientes farmacéuticamente aceptables.

11. Una composición farmacéutica, según la reivindicación 10, para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.