

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 905 008**

51 Int. Cl.:

C07D 213/00 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.10.2016 PCT/US2016/057346**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.04.2017 WO17066763**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.10.2016 E 16856412 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.12.2021 EP 3362754**

54 Título: **Inhibidores de proteasomas y usos de los mismos**

30 Prioridad:

15.10.2015 US 201562242139 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

06.04.2022

73 Titular/es:

**CORNELL UNIVERSITY (100.0%)
Center for Technology Licensing at Cornell
University (CTL), 395 Pine Tree Road, Suite 310
Ithaca, New York 14850, US**

72 Inventor/es:

**LIN, GANG;
NATHAN, CARL;
SINGH, PRADEEP, K.;
SHI, LEI y
KIRKMAN, LAURA**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 905 008 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

Inhibidores de proteasomas y usos de los mismos

Campo de uso

La presente invención se refiere a inhibidores del proteasoma y usos de los mismos.

5 Antecedentes de la invención

Los proteasomas son proteasas auto-compartmentadas altamente conservadas que se encuentran en tres reinos de la vida. Un proteasoma es una hidrolasa nucleofílica, N-terminal, grande, dependiente de ATP, de múltiples subunidades, en forma de barril, presente en el citosol y el núcleo de las células eucariotas y es responsable de la degradación de la mayoría de las proteínas celulares (Baumeister et al., "The Proteasome: Paradigm of a Self-Compartmentalizing Protease" Cell 92 (3): 367-380 (1998); Goldberg AL., "Functions of the Proteasome: from Protein Degradation and Immune Surveillance to Cancer Therapy", Biochem. Soc. Trans. 35 (parte 1): 12-17 (2007)). A través de la degradación regulada, un proteasoma regula la homeostasis de las proteínas, el ciclo celular, la transducción de señales, el tráfico de proteínas, las respuestas inmunitarias, etc., que son funciones celulares importantes. Los oligopéptidos producto de degradación son reservorios de péptidos antigénicos para la presentación de antígenos del MHC de clase I.

La inhibición del proteasoma interrumpe muchas vías celulares, en particular, la vía de activación de NF- κ B, la inducción de la respuesta de la proteína desplegada y el estrés del RE, mientras que induce fuertemente la apoptosis. Por esta razón, se han aprobado inhibidores del proteasoma altamente específicos para el tratamiento del cáncer hematológico. Los inhibidores del proteasoma también pueden limitar notablemente el suministro general de péptidos para las moléculas del MHC de clase I y, por lo tanto, bloquear la presentación de antígenos (Rock et al., "Protein Degradation and the Generation of MHC Class I-Presented Peptides", Adv. Immunol. 80: 1 a 70 (2002)). Como resultado, los inhibidores del proteasoma reducen la respuesta inmune a través de múltiples rutas.

El *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*), la más mortal de las malarías humanas, representa cerca de 0.5 millones de muertes al año, principalmente en niños (Zhang et al., "Transcriptome Analysis Reveals Unique Metabolic Features in the *Cryptosporidium Parvum* Oocysts Associated with Environmental Survival and Stresses", BMC Genomics 13: 647 (2012)). Las terapias actuales más importantes son las combinaciones de artemisininas (ART). La aparición de parásitos resistentes al TAR (Ariey et al., "A Molecular Marker of Artemisinin-Resistant *Plasmodium Falciparum* Malaria", Nature 505 (7481): 50-55 (2014); Straimer et al., "K13-Propeller Mutations Confer Artemisinin Resistance in *Plasmodium Falciparum* Clinical Isolates", Science 347 (6220): 428-431 (2015); Dogovski et al., "Targeting the Cell Stress Response of *Plasmodium Falciparum* to Overcome Artemisinin Resistance", PLoS Biol. 13 (4): e1002132 (2015); Mbengue et al., "A Molecular Mechanism of Artemisinin Resistance in *Plasmodium Falciparum* Malaria", Nature 520 (7549): 683-687 (2015)) destaca la necesidad de nuevos antipalúdicos con novedosos objetivos (Wells TN et al., "Malaria Medicines: a Glass Half Full?" Nat. Rev. Drug Discov. 14 (6): 424-442 (2015)). La sobreexpresión del sistema del proteasoma de ubiquitina (UPS) es importante para la supervivencia de los parásitos resistentes a la artemisinina y enfatiza la importancia del UPS en la supervivencia del parásito y su importancia como un objetivo farmacológico en el futuro (Dogovski et al., "Targeting the Cell Stress Response of *Plasmodium Falciparum* to Overcome Artemisinin Resistance", PLoS Biol. 13 (4): e1002132 (2015); Mok et al., "Drug Resistance. Population Transcriptomics of Human Malaria Parasites Reveals the Mechanism of Artemisinin Resistance", Science 347 (6220): 431-435 (2015)).

Se sabe que los inhibidores del proteasoma matan a los parásitos de la malaria *in vitro* y son eficaces contra múltiples etapas de parásitos; los inhibidores de epoxiketona péptido, un inhibidor de vinil sulfona péptido y un inhibidor de péptido cíclico, tienen potentes actividades antipalúdicas (Dogovski et al., "Targeting the Cell Stress Response of *Plasmodium Falciparum* to Overcome Artemisinin Resistance", PLoS Biol. 13 (4): e1002132 (2015); Featherstone C. "Proteasome Inhibitors in Development for Malaria", Mol. Med. Today 3 (9): 367 (1997); Gantt et al., "Proteasome Inhibitors Block Development of *Plasmodium Spp*", Antimicrob. Agents Chemother. 42 (10): 2731-2738 (1998); Aminake et al., "The Proteasome of Malaria Parasites: A Multi-Stage Drug Target for Chemotherapeutic Intervention?" Int. J. Parasitol. Drugs Drug Resist. 2: 1-10 (2012); Li et al., "Validation of the Proteasome as a Therapeutic Target in *Plasmodium* Using an Epoxyketone Inhibitor with Parasite-Specific Toxicity", Chem. Biol. 19 (12): 1535-1545 (2012); Tschan et al., "Broad-Spectrum Antimalarial Activity of Peptido Sulfonyl Fluorides, a New Class of Proteasome Inhibitors", Antimicrob. Agents Chemother. 57 (8): 3576-8354 (2013); Li et al., "Assessing Subunit Dependency of the *Plasmodium* Proteasome Using Small Molecule Inhibitors and Active Site Probes", ACS Chem. Biol. 9 (8): 1869-1876 (2014); Li et al., "Structure and Function-Based Design of *Plasmodium*-Selective Proteasome Inhibitors", Nature 530 (7589): 233-236 (2016)). Bortezomib (BTZ) y MLN-273 fueron efectivos contra el plasmodio en estadios sanguíneos y hepáticos (Lindenthal et al., "The Proteasome Inhibitor MLN-273 Blocks Exoerythrocytic and Erythrocytic Development of *Plasmodium Parasites*", Parasitology 131 (Pt 1): 37-44 (2005); Reynolds et al., "Antimalarial Activity of the Anticancer and Proteasome Inhibitor Bortezomib and its Analog ZL3B", BMC. Clin. Pharmacol. 7:13 (2007)); MG-132 contra el estadio sanguíneo y los gametocitos (Lindenthal et al., "The Proteasome Inhibitor MLN-273 Blocks Exoerythrocytic and Erythrocytic Development of *Plasmodium Parasites*", Parasitology 131 (Pt 1): 37-44 (2005); Prudhomme et al., "Marine Actinomycetes: a New Source of Compounds Against the Human Malaria Parasite", PLoS One 3 (6): e2335

(2008)); epoxomicina contra etapas sanguíneas y hepáticas y gametocitos (Aminake et al., "Thiostrepton and Derivatives Exhibit Antimalarial And Gametocytocidal Activity by Dually Targeting Parasite Proteasome and Apicoplast", *Antimicrob. Agents Chemother.* 55 (4): 1338-1348 (2011)); Czesny et al., "The Proteasome Inhibitor Epoxomicin Has Potent Plasmodium Falciparum Gametocytocidal Activity", *Antimicrob. Agents Chemother.* 53 (10): 4080-4085 (2009); Kreidenweiss et al., "Comprehensive Study of Proteasome Inhibitors Against Plasmodium Falciparum Laboratory Strains and Field Isolates From Gabon", *Malar. J.* 7: 187 (2008).); Li et al., "Validation of the Proteasome as a Therapeutic Target in Plasmodium Using an Epoxyketone Inhibitor With Parasite-Specific Toxicity", *Chem. Biol.* 19 (12): 1535-1545 (2012)). En general, estos inhibidores no son selectivos de especies. Son citotóxicos para las células huésped y no son adecuados para el tratamiento de la malaria. Hay una necesidad urgente de desarrollar inhibidores selectivos del proteasoma (Pf20S) de *Plasmodium* spp. que se focalizan en los proteasomas del parásito, sobre los proteasomas del huésped humano.

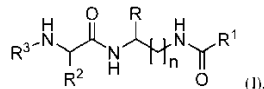
La degradación de la mayoría de las proteínas citosólicas es una actividad celular dependiente de ATP altamente regulada, ejecutada por el sistema ubiquitina-proteasoma (UPS) (Goldberg, AL "Functions of the Proteasome: From Protein Degradation and Immune Surveillance to Cancer Therapy", *Biochem. Soc. Trans.*, 35: 12-17 (2007)). El UPS juega papeles esenciales en diversas actividades celulares, incluido el control del ciclo celular, la transducción de señales, la homeostasis de proteínas y la vigilancia inmunológica. El proteasoma 26S está compuesto por un núcleo hidrolítico 20S y reguladores, como 19S u 11S. El núcleo 20S, que se expresa constitutivamente en la mayoría de las células (c-20S), es una pila de 4 anillos de 14 subunidades α y β organizadas en una forma $\alpha_{1-7}\beta_{1-7}\beta_{1-7}\alpha_{1-7}$, donde 2 copias de cada subunidad activa $\beta 1$ similar a caspasa, $\beta 2$ similar a tripsina y $\beta 5$ similar a quimotripsina, se encuentran en los anillos β internos (Baumeister, et al., "The Proteasome: Paradigm of a Self-Compartmentalizing Protease", *Cell* 92: 367-380 (1998)). Las subunidades activas $\beta 5$ de tipo quimotripsina del 20S se han validado clínicamente como un objetivo para el tratamiento del mieloma múltiple y ciertos linfomas. Bortezomib (BTZ) y carfilzomib (CFZ) son medicamentos aprobados por la FDA que representan dos clases de inhibidores covalentes del proteasoma: boronatos de péptidos reversibles y epoxicetonas de péptidos irreversibles, respectivamente (Borissenko et al., "20S Proteasome and its Inhibitors: Crystallographic Knowledge for Drug Development" *Chem. Rev.* 107:687-717 (2007); Parlati et al., *Haematol-Hematol. J.* 94: 148-149 (2009).). Se han identificado y optimizado varias otras clases de inhibidores del proteasoma, como las β -lactonas y los fluoruros de sulfonil péptidos (Huber et al., "Inhibitors for the Immuno- and Constitutive Proteasome: Current and Future Trends in Drug Development", *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 51 (35): 8708-8720 (2012)); sin embargo, las ojivas reactivas de estas clases plantean un gran desafío que debe superarse, para desarrollar un candidato a fármaco.

Los investigadores se han centrado en el desarrollo de inhibidores no covalentes de proteasoma, para diferentes isoformas de proteasomas, como proteasoma de *Mycobacterium tuberculosis* Bryk et al., "Selective Killing of Nonreplicating Mycobacteria," *Cell Host Microbe* 3:137-145 (2008); Hu et al., "Structure of the Mycobacterium Tuberculosis Proteasome and Mechanism of Inhibition by a Peptidyl Boronate", *Mol. Microbiol.* 59: 1417-1428 (2006); Li et al., "Structural Basis for the Assembly and Gate Closure Mechanisms of the Mycobacterium Tuberculosis 20S Proteasome", *Embo J.* 29: 2037-2047 (2010); Lin et al., "N,C-Capped Dipeptides With Selectivity for Mycobacterial Proteasome Over Human Proteasomes: Role of S3 and S1 Binding Pockets" *JAm Chem Soc.* 135: 9968-9971 (2013); Lin et al., "Mycobacterium Tuberculosis prcBA Genes Encode a Gated Proteasome With Broad Oligopeptide Specificity", *Mol. Microbiol.* 59: 1405-1416 (2006); Lin et al., "Fellutamide B is a Potent Inhibitor of the Mycobacterium Tuberculosis Proteasome", *Arch. Biochem. Biophys.* 501: 214-220 (2010); Lin et al., "Inhibitors Selective for Mycobacterial Versus Human Proteasomes", *Nature* 461 (7264): 621-626 (2009); Lin et al., "Distinct Specificities of Mycobacterium Tuberculosis and Mammalian Proteasomes for N-Acetyl Tripeptide Substrates", *J. Biol. Chem.* and human immunoproteasome (i-20S) (Fan et al., "Oxathiazolones Selectively Inhibit the Human Immunoproteasome over the Constitutive Proteasome", *ACS Med. Chem. Lett.* 5: 405-410 (2014)). I-20S se expresa en células del sistema inmunológico y otras células expuestas a citocinas que se elevan durante las respuestas inmunitarias, donde las subunidades activas $\beta 1c$, $\beta 2c$ y $\beta 5c$ en c-20S son reemplazadas por $\beta 1i$, $\beta 2i$ y $\beta 5i$, respectivamente (Tanaka K "Role of Proteasomes Modified by Interferon- γ in Antigen Processing", *J. Leukoc. Biol.* 56: 571-575 (1994)); Heink et al., "IFN- γ -Induced Immune Adaptation of the Proteasome System is an Accelerated and Transient Response", *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 102: 9241-9246 (2005); Kim et al., "A draft map of the human proteome", *Nature* 509: 575-581 (2014)). El i-20S cumple diversas funciones en el sistema inmunológico, incluida la provisión de oligopéptidos para la presentación de antígenos, la diferenciación y proliferación de células T (Palombella et al., "Role of the Proteasome and NF- κ B in Streptococcal Cell Wall-Induced Polyarthritits", *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 95: 15671-15676 (1998); Kalim et al., "Immunoproteasome Subunit LMP7 Deficiency and Inhibition Suppresses Th1 and Th17 but Enhances Regulatory T Cell Differentiation", *J. Immunol.* 189: 4182-4193 (2012)). Las células plasmáticas secretoras de anticuerpos son muy sensibles a la inhibición del proteasoma y BTZ, que inhibe tanto c-20S como i-20S, se ha utilizado en receptores de trasplante renal para prevenir el rechazo del injerto mediado por anticuerpos (Aull et al., *Clin Transpl* 495-498 (2009); Raghavan et al., "Bortezomib in Kidney Transplantation", *J. Transplant.* 2010: 698594 (2010); Al-Homsi et al., "Effect of Novel Proteasome and Immunoproteasome Inhibitors on Dendritic Cell Maturation, Function, and Expression of Ikb and Nfkb", *Transpl. Immunol.* 29: 1-6 (2013)); Pai et al., "Treatment of Chronic Graft-Versus-Host Disease with Bortezomib", *Blood* 124: 1677-1688 (2014)). También se informó que BTZ es eficaz en pacientes con lupus eritematoso sistémico refractario (Alexander et al., "The Proteasome Inhibitor Bortezomib Depletes Plasma Cells and Ameliorates Clinical Manifestations of Refractory Systemic Lupus Erythematosus", *Ann Rheum Dis* 74: 1474-1478 (2015)). Sin embargo, la toxicidad basada en el mecanismo sustancial de BTZ requiere el uso de dosis mucho más reducidas en el tratamiento de afecciones no malignas.

La presente invención está dirigida a superar estas y otras deficiencias en la técnica.

Resumen de la invención

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I):



5 en donde

R es H o alquilo C₁₋₆

10 R¹ se selecciona del grupo que consiste en etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo 3-pentilo, alqueno C₂₋₆, arilo monocíclico y bicíclico, bifenilo, heteroarilo y bi-heteroarilo monocíclico y bicíclico, heterociclilo y bi-heterociclilo monocíclico y bicíclico, y heterociclo no aromático monocíclico y bicíclico, en donde etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, n-pentil 3-pentilo, alqueno C₂₋₆, arilo monocíclico y bicíclico, bifenilo, heteroarilo y bi-heteroarilo monocíclico y bicíclico, heterociclilo y bi-heterociclilo monocíclico y bicíclico, y heterociclo no aromático monocíclico y bicíclico pueden estar opcionalmente sustituidos de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente en cada aparición de los mismos, del grupo que consiste en halógeno, ciano, -OH, -NO₂, -CF₃, -O alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, heterociclo no aromático y heterociclo no aromático sustituido con = O;

15 R² se selecciona independientemente en cada aparición del mismo del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, arilo monocíclico y bicíclico, heteroarilo monocíclico y bicíclico, heterociclilo monocíclico y bicíclico, y - (CH₂)_mC(O)NHR⁴, en donde alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, arilo monocíclico y bicíclico, heteroarilo monocíclico y bicíclico, heterociclilo monocíclico y bicíclico pueden estar opcionalmente sustituidos de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente en cada aparición de los mismos, del grupo que consiste en halógeno, ciano, -OH, -NO₂, -CF₃, -O alquilo C₁₋₆, alquilo, arilo monocíclico y bicíclico, heteroarilo monocíclico y bicíclico y heterociclilo monocíclico y bicíclico;

25 R³ se selecciona del grupo que consiste en H, -SO_pR⁵, -C(O)R⁵, -C(O)(CH₂)_kAr, -SO₂Ar, -SO₂ cicloalquilo C₃₋₈, -C(O)(CH₂)_kHet y -C(O) alquilo C₁₋₆, en donde arilo (Ar) y heteroarilo (Het) pueden estar opcionalmente sustituidos de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente en cada aparición de los mismos, entre halógeno o alquilo C₁₋₆;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₈, en donde el cicloalquilo C₃₋₈ puede estar opcionalmente sustituido con -CF₃;

30 R⁵ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, arilo monocíclico y bicíclico, heteroarilo monocíclico y bicíclico y heterociclilo monocíclico y bicíclico, en donde alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, arilo monocíclico y bicíclico, heteroarilo monocíclico y bicíclico y heterociclilo monocíclico y bicíclico pueden estar opcionalmente sustituidos de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente en cada aparición de los mismos, del grupo que consiste en halógeno, ciano, -OH, -NO₂, -CF₃, -O alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, arilo monocíclico y bicíclico, heteroarilo monocíclico y bicíclico y heterociclilo monocíclico y bicíclico;

k es 0 o 2;

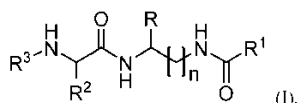
35 m es 1 o 2;

n es 1, 2 o 3; y

p es 1 o 2;

o un óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

40 Un segundo aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I) para uso en el tratamiento de cáncer, trastornos inmunológicos, trastornos autoinmunitarios, trastornos neurodegenerativos o trastornos inflamatorios en un sujeto, o para proporcionar inmunosupresión para órganos o tejidos trasplantados en un sujeto:



en donde

R es H o alquilo C₁₋₆;

5 R¹ se selecciona del grupo que consiste en etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo 3-pentilo, alqueno C₂₋₆, arilo monocíclico y bicíclico, bifenilo, heteroarilo y bi-heteroarilo monocíclico y bicíclico, heterociclilo y bi-heterociclilo monocíclico y bicíclico, y heterociclo no aromático monocíclico y bicíclico, en donde etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, n-pentil 3-pentilo, alqueno C₂₋₆, arilo monocíclico y bicíclico, bifenilo, heteroarilo y bi-heteroarilo monocíclico y bicíclico, heterociclilo y bi-heterociclilo monocíclico y bicíclico, y heterociclo no aromático monocíclico y bicíclico, pueden estar opcionalmente sustituidos de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente en cada aparición de los mismos, del grupo que consiste en halógeno, ciano, -OH, -NO₂, -CF₃, -O alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, heterociclo no aromático y heterociclo no aromático sustituido con = O;

10 R² se selecciona independientemente en cada aparición del mismo del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, arilo monocíclico y bicíclico, heteroarilo monocíclico y bicíclico, heterociclilo monocíclico y bicíclico, y - (CH₂)_mC(O)NHR⁴, en donde alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, arilo monocíclico y bicíclico, heteroarilo monocíclico y bicíclico, heterociclilo monocíclico y bicíclico pueden estar opcionalmente sustituidos de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente en cada aparición de los mismos, del grupo que consiste en halógeno, ciano, -OH, -NO₂, -CF₃, -O alquilo C₁₋₆, alquilo, alqueno, arilo monocíclico y bicíclico, heteroarilo monocíclico y bicíclico y heterociclilo monocíclico y bicíclico;

15 R³ se selecciona del grupo que consiste en H, -SO_pR⁵, -C(O)R⁵, -C(O)(CH₂)_kAr, -SO₂Ar, -SO₂ cicloalquilo C₃₋₈, -C(O)(CH₂)_kHet y -C(O) alquilo C₁₋₆, en donde arilo (Ar) y heteroarilo (Het) pueden estar opcionalmente sustituidos de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente en cada aparición de los mismos, entre halógeno o alquilo C₁₋₆;

20 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₈, en donde el cicloalquilo C₃₋₈ puede estar opcionalmente sustituido con -CF₃;

25 R⁵ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, arilo monocíclico y bicíclico, heteroarilo monocíclico y bicíclico y heterociclilo monocíclico y bicíclico, en donde alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, arilo monocíclico y bicíclico, heteroarilo monocíclico y bicíclico y heterociclilo monocíclico y bicíclico pueden estar opcionalmente sustituidos de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente en cada aparición de los mismos, del grupo que consiste en halógeno, ciano, -OH, -NO₂, -CF₃, -O alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, arilo monocíclico y bicíclico, heteroarilo monocíclico y bicíclico y heterociclilo monocíclico y bicíclico;

k es 0 o 2;

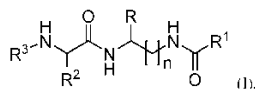
m es 1 o 2;

30 n es 1, 2 o 3; y

p es 1 o 2;

o un óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

35 Un tercer aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I), para uso en el tratamiento de una enfermedad infecciosa en un sujeto. Este método incluye administrar al sujeto que lo necesite, un compuesto de la Fórmula (I):



en donde

R es H o alquilo C₁₋₆;

40 R¹ se selecciona del grupo que consiste en etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo 3-pentilo, alqueno C₂₋₆, arilo monocíclico y bicíclico, bifenilo, heteroarilo y bi-heteroarilo monocíclico y bicíclico, heterociclilo y bi-heterociclilo monocíclico y bicíclico, y heterociclo no aromático monocíclico y bicíclico, en donde etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, n-pentil 3-pentilo, alqueno C₂₋₆, arilo monocíclico y bicíclico, bifenilo, heteroarilo y bi-heteroarilo monocíclico y bicíclico, heterociclilo y bi-heterociclilo monocíclico y bicíclico, y heterociclo no aromático monocíclico y bicíclico, pueden estar opcionalmente sustituidos de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente en cada aparición de los mismos, del grupo que consiste en halógeno, ciano, -OH, -NO₂, -CF₃, -O alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, heterociclo no aromático y heterociclo no aromático sustituido con = O;

50 R² se selecciona independientemente en cada aparición del mismo del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, arilo monocíclico y bicíclico, heteroarilo monocíclico y bicíclico, heterociclilo monocíclico y bicíclico, y - (CH₂)_mC(O)NHR⁴, en donde alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, arilo monocíclico y bicíclico, heteroarilo monocíclico y bicíclico, heterociclilo monocíclico y bicíclico pueden estar opcionalmente sustituidos de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente en cada aparición de los mismos, del grupo que consiste en halógeno, ciano, -OH,

- NO₂, —CF₃, —O alquilo C₁₋₆, alquilo, alqueno, arilo monocíclico y bicíclico, heteroarilo monocíclico y bicíclico y heterociclilo monocíclico y bicíclico;

5 R³ se selecciona del grupo que consiste en H, —SO_pR⁵, —C(O)R⁵, -C(O)(CH₂)_kAr, —SO₂Ar, —SO₂ cicloalquilo C₃₋₈, -C(O)(CH₂)_kHet y —C(O) alquilo C₁₋₆, en donde arilo (Ar) y heteroarilo (Het) pueden estar opcionalmente sustituidos de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente en cada aparición de los mismos, entre halógeno o alquilo C₁₋₆;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₈, en donde el cicloalquilo C₃₋₈ puede estar opcionalmente sustituido con -CF₃;

10 R⁵ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, arilo monocíclico y bicíclico, heteroarilo monocíclico y bicíclico y heterociclilo monocíclico y bicíclico, en donde alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, arilo monocíclico y bicíclico, heteroarilo monocíclico y bicíclico y heterociclilo monocíclico y bicíclico pueden estar opcionalmente sustituidos de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente en cada aparición de los mismos, del grupo que consiste en halógeno, ciano, -OH, -NO₂, —CF₃, —O alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, arilo monocíclico y bicíclico, heteroarilo monocíclico y bicíclico y heterociclilo monocíclico y bicíclico;

15 k es 0 o 2;

m es 1 o 2;

n es 1, 2 o 3; y

p es 1 o 2;

o un óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

20 La presente solicitud describe que la asparagina-etilendiamina (AsnDEA) puede servir como un andamio versátil para los inhibidores del proteasoma. Los estudios cinéticos de compuestos representativos mostraron una modalidad de inhibición no competitiva. Los estudios de la relación estructura-actividad guiaron el desarrollo de inhibidores potentes, no covalentes, reversibles y permeables a las células, con alta selectividad para los inmunoproteasomas humanos sobre los proteasomas constitutivos. Un inhibidor selectivo del inmunoproteasoma AsnDEA es selectivamente
25 citotóxico contra líneas celulares tumorales de mieloma múltiple y linfoma, sobre una línea celular de carcinoma de hígado, lo que ilustra el potencial de tales compuestos contra el mieloma múltiple u otros cánceres hematológicos.

Breve descripción de los dibujos

30 Las Figuras 1A-1E son gráficos que muestran la modalidad de inhibición de PKS21004 contra proteasomas humanos. Lavado de c-20S de los c-20S y PKS21104 preincubados para recuperar la actividad β5c (Figura 1A). Titulación de sustrato de velocidades de estado estable de hu i-20S (Figura 1B) y c-20S (Figura 1D), en presencia de PKS21004 a las concentraciones indicadas junto a cada curva. Los datos como en la (Figura 1B) se graficaron de forma doble recíproca en (Figura 1C) y (Figura 1D) en (Figura 1E). Los valores de K_i y α para PKS21004 se determinaron ajustando a una ecuación para inhibidores no competitivos: 0,077 μM, 0.28 para i-20S y 0,55 μM, 0.98, respectivamente.

35 Las Figuras 2A-2B son gráficos que muestran la inhibición del proteasoma por PKS21221 dentro de las células, y su citotoxicidad contra líneas celulares transformadas. En la Figura 2A, las células Karpas 1106P se trataron con PKS21221 o HepG2 durante 2 horas a las concentraciones indicadas antes de la incubación con sustrato (Ac-ANW)₂R110 para β5i, suc-LLVY-luciferina para β5 en células de Karpas y suc-LLVY-luciferina para β5c en células HepG2, respectivamente. Se determinó que las IC₅₀ eran 0.154 μM y 0.149 μM. La Figura 2B es un gráfico que muestra la citotoxicidad de PKS21221 contra las líneas MM1.S y RPMI8226, Karpas y HepG2 celulares de mieloma
40 múltiple. Los valores de IC₅₀ de inhibición del proteasoma intracelular por PKS21221 y los EC₅₀ de citotoxicidad por PKS21221 se listaron en la Tabla 3 *supra*. Los datos fueron la media de tres experimentos independientes.

La Figura 3 es un gráfico que muestra la actividad antiplasmodial para los compuestos PKS21004, PKS21287 y PKS21224 contra *Plasmodium falciparum* en la etapa de gametocitos. Se utilizaron dihidroartemisinina y azul de metileno como controles positivos.

45 Las Figuras 4A-4C muestran que PKS21004 conduce a la acumulación de proteínas poliubiquitinadas en *P. falciparum* células (Figura 4A); PKS21004 y PKS21287 bloquean el marcaje de las subunidades activas β5 de Pf20S mediante la sonda MV151 de actividad del proteasoma (Figura 4B); y PKS21004 inhibe el crecimiento de *P. berghei* en las células hepáticas HepG2 después de 6 (cuadrado y línea) y 14 horas (círculo y línea) de incubación, y PKS21004 también previene la invasión de células hepáticas por *P. berghei* después de retirar PKS21004, después de un
50 pretratamiento de 2 horas (triángulo y línea) (Figura 4C).

La Figura 5 es un gráfico que muestra que PKS21221 inhibe de forma no competitiva la actividad del inmunoproteasoma beta5i.

Descripción detallada de la invención

puede referirse a una cadena de hidrocarburo que tiene de 2 a 6 carbonos, que contiene al menos un doble enlace y al menos un triple enlace.

El término "cicloalquilo" significa un sistema de anillo mono o multicíclico no aromático de aproximadamente 3 a aproximadamente 8 átomos de carbono, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos de carbono. Los cicloalquilos monocíclicos ejemplares incluyen ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares.

El término "arilo" significa un sistema de anillo aromático monocíclico o multicíclico de 6 a aproximadamente 14 átomos de carbono, preferiblemente de 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Los grupos arilo representativos incluyen fenilo y naftilo.

Como se usa en el presente documento, "bifenilo" o "bifenilo" se refiere a un grupo fenilo sustituido por otro grupo fenilo.

El término "heteroarilo" o "Het" significa un sistema de anillo aromático monocíclico o multicíclico de aproximadamente 5 a aproximadamente 14 átomos de anillo, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de anillo, en donde uno o más de los átomos en el sistema de anillo es/son elemento(s) distintos del carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre. En el caso de un sistema de anillo multicíclico, se necesita que sólo uno de los anillos sea aromático, para que el sistema de anillo se defina como "heteroarilo". Los heteroarilos preferidos contienen aproximadamente de 5 a 6 átomos en el anillo. El prefijo aza, oxa, tia o tio antes de heteroarilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, está presente como un átomo del anillo. Un átomo de nitrógeno de un heteroarilo se oxida opcionalmente al correspondiente N-óxido. Los heteroarilos representativos incluyen piridilo, 2-oxo-piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, furanilo, pirrolilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolinilo, 2-oxoindolinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo, benzo[1,2,3]triazinilo, benzo[1,2,4]triazinilo, 4H-cromenilo, indolizínilo, quinolizínilo, 6aH-tieno[2,3-d]imidazolilo, 1H-pirrol[2,3-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinilo, tieno[2,3-b]furanilo, tieno[2,3-b]piridinilo, tieno[3,2-b]piridinilo, furo[2,3-b]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, furo[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-b]pirazinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazinilo, 6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazinilo, 2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazolilo, 3,3-dimetil-2-oxoindolinilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridinilo, benzo[c][1,2,5]oxadiazolilo, benzo[c][1,2,5]tiadiazolilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazinilo, 5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazinilo, 3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-ilo, y similares.

Como se usa en el presente documento, "biheteroarilo" o "bi-heteroarilo" se refiere a un grupo heteroarilo sustituido con otro grupo heteroarilo.

Como se usa en este documento, "heterociclilo" o "heterociclo" se refiere a un anillo (radical) estable de 3 a 18 miembros, que consiste en átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Para los propósitos de esta solicitud, el heterociclo puede ser un sistema de anillo monocíclico o policíclico, que puede incluir sistemas de anillo condensado, que forman puente o en espiral; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el heterociclo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente transformado en cuaternario; y el anillo puede estar parcial o totalmente saturado. Los ejemplos de tales heterociclos incluyen, sin limitación, azepinilo, azocanilo, piranil dioxanilo, ditianilo, 1,3-dioxolanilo, tetrahidrofuranilo, dihidropirrolidinilo, decahidroisoquinolilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxoazepinilo, oxazolidinilo, oxiranilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidropiranilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinil sulfóxido, y tiamorfolinil sulfona. Otros heterociclos y heteroarilos se describen en Katritzky et al., Eds., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry: The Structure, Reactions, Synthesis and Use of Heterocyclic Compounds*, vol. 1-8, Pergamon Press, N.Y. (1984).

Como se usa en este documento, "biheterociclilo" o "bi-heterociclilo" se refiere a un grupo heterociclilo sustituido con otro grupo heterociclilo o heterociclo.

El término "heterociclo no aromático" significa un sistema monocíclico no aromático que contiene de 3 a 10 átomos, preferiblemente de 4 a aproximadamente 7 átomos de carbono, en el que uno o más de los átomos en el sistema de anillo es/son elemento(s) distintos de carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre. Los grupos heterocíclicos no aromáticos representativos incluyen pirrolidinilo, 2-oxopirrolidinilo, piperidinilo, 2-oxopiperidinilo, azepanilo, 2-oxoazepanilo, 2-oxooxazolidinilo, morfolino, 3-oxomorfolino, tiomorfolino, 1,1-dioxotiomorfolino, piperazinilo, tetrahidro-2H-oxazinilo, y similares.

El término "monocíclico" utilizado en este documento indica una estructura molecular que tiene un anillo.

El término "bicíclico" utilizado en este documento indica una estructura molecular que tiene dos anillos.

El término "policíclico" o "multicíclico" utilizado en este documento indica una estructura molecular que tiene dos o más anillos, incluidos, pero sin limitarse a, anillos condensados, que forman puentes o en espiral.

La terminología relacionada con las funcionalidades de "protección", "desprotección" y "protegida" se encuentra en toda esta solicitud. Dicha terminología la entienden bien los expertos en la técnica, y se usa en el contexto de procesos que implican un tratamiento secuencial con una serie de reactivos. En ese contexto, un grupo protector se refiere a un grupo que se usa para enmascarar una funcionalidad durante una etapa del proceso en la que reaccionaría de otra manera, pero en la que la reacción es indeseable. El grupo protector evita la reacción en ese paso, pero puede eliminarse posteriormente para exponer la funcionalidad original. La eliminación o "desprotección" ocurre después de la finalización de la reacción o reacciones en las que interferiría la funcionalidad. Por tanto, cuando se especifica una secuencia de reactivos, como ocurre en los procesos descritos en el presente documento, la persona de destreza ordinaria en la materia puede visualizar fácilmente aquellos grupos que serían adecuados como "grupos protectores". Los grupos adecuados para ese propósito se analizan en libros de texto estándar en el campo de la química, como Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Nueva York (1991).

El término "halo" o "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "sustituido" o "sustitución" de un átomo significa que uno o más hidrógenos en el átomo designado se reemplaza con una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo designado.

Los átomos "no sustituidos" llevan todos los átomos de hidrógeno dictados por su valencia. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, = 0), se reemplazan dos hidrógenos en el átomo. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables; se entiende que un "compuesto estable" o "estructura estable" es un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza desde una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico eficaz.

El término "opcionalmente sustituido" se usa para indicar que un grupo puede tener un sustituyente en cada átomo sustituible del grupo (incluyendo más de un sustituyente en un solo átomo), siempre que no se exceda la valencia normal del átomo designado y la identidad de cada sustituyente sea independiente de los demás. Hasta tres átomos de H en cada residuo se reemplazan con alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi inferior, carboxi, carboalcoxi (también denominado alcoxicarbonilo), carboxamido (también denominado alquilaminocarbonilo), ciano, carbonilo, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, mercapto, alquiltio, sulfóxido, sulfona, acilamino, amidino, fenilo, bencilo, heteroarilo, fenoxi, benciloxi o heteroariloxi. Los átomos "no sustituidos" portan todos los átomos de hidrógeno dictados por su valencia. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, = 0), se reemplazan dos hidrógenos en el átomo. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables; por "compuesto estable" o "estructura estable" se entiende un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza desde una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico eficaz.

El término "método de tratamiento" significa mejora o alivio de los síntomas y/o efectos asociados con los trastornos descritos en este documento. Como se usa en este documento, la referencia al "tratamiento" de un paciente pretende incluir profilaxis.

El término "compuestos de la invención", y expresiones equivalentes, pretenden abarcar compuestos de la Fórmula general (I) como se describió anteriormente, cuya expresión incluye los profármacos, las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos, por ejemplo, hidratos, cuando el contexto así lo permita. De manera similar, la referencia a productos intermedios, ya sea que se reivindicuen o no, pretende abarcar sus sales y solvatos, cuando el contexto así lo permita. En aras de la claridad, los casos particulares en los que el contexto lo permite a veces se indican en el texto, pero estos casos son puramente ilustrativos y no se pretende excluir otros casos cuando el contexto así lo permita.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" significa las sales de adición de ácidos orgánicos e inorgánicos, y las sales de adición de bases, relativamente no tóxicas, de los compuestos de la presente invención. Estas sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos. En particular, las sales de adición de ácido se pueden preparar haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, y aislando la sal así formada. Ejemplos de sales de adición de ácido incluyen bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato, sulfamatos, malonatos, salicilatos, propionatos, metilen-bis-b-hidroxi-naftoatos, gentisatos, isotionatos, di-p-toluitartratos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, p-toluenosulfonatos, ciclohexilsulfamatos y sales de quinatolaurilsulfonato, y similares (ver, por ejemplo, Berge et al., Pharmaceutical Salts, J. Pharm. Sci. 66: 1 - 9 (1977) y Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pensilvania, 1985, pág. 1418). Las sales de adición de base también se pueden preparar haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma ácida con una base orgánica o inorgánica adecuada, y aislando la sal así formada. Las sales de adición de base incluyen sales de amina y metales farmacéuticamente aceptables. Las sales metálicas adecuadas incluyen las sales de sodio, potasio, calcio, bario, zinc, magnesio y aluminio. Se prefieren las sales de sodio y potasio. Las sales de adición de bases inorgánicas adecuadas se preparan

a partir de bases metálicas que incluyen, por ejemplo, hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de aluminio, hidróxido de litio, hidróxido de magnesio e hidróxido de zinc. Las sales de adición de base de amina adecuadas se preparan a partir de aminas que tienen suficiente basicidad para formar una sal estable, y preferiblemente incluyen aquellas aminas que se usan frecuentemente en química médica debido a su baja toxicidad y aceptabilidad para uso médico, tales como amoníaco, etilendiamina, N- metilglucamina, lisina, arginina, ornitina, colina, N, N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, dietanolamina, procaína, N-bencilfenetilamina, dietilamina, piperazina, tris (hidroximetil)-aminometano, hidróxido de tetrametil amonio, trietilamina, dibencilamina, efenamina, deshidroabietilamina, N-etilpiperidina, bencilamina, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, aminoácidos básicos, por ejemplo, lisina y arginina, diciclohexilamina y similares.

El término "profármacos farmacéuticamente aceptables", como se usa en este documento, significa aquellos profármacos de los compuestos adecuados para uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores con toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares indebidas, acordes con una relación beneficio/riesgo razonable, y eficaces para uso pretendido, así como las formas zwitteriónicas, cuando sea posible, de los compuestos de la invención. El término "profármaco" significa compuestos que se transforman rápidamente *in vivo* para producir el compuesto original de la fórmula anterior, por ejemplo mediante hidrólisis en sangre. Los grupos funcionales que pueden transformarse rápidamente, por escisión metabólica, *in vivo* forman una clase de grupos reactivos con el grupo carboxilo de los compuestos de esta invención. Incluyen, pero no se limitan a, grupos tales como alcanóilo (como acetilo, propionilo, butirilo y similares), aroílo sustituido y no sustituido (como benzoílo y benzoílo sustituido), alcóxicarbonilo (como etoxicarbonilo), trialquilsililo (como como trimetil- y trietilsililo), monoésteres formados con ácidos dicarboxílicos (tales como succinilo) y similares. Debido a la facilidad con la que se escinden *in vivo* los grupos metabólicamente escindibles de los compuestos útiles de acuerdo con esta invención, los compuestos que llevan tales grupos actúan como profármacos. Los compuestos que portan los grupos escindibles metabólicamente tienen la ventaja de que pueden exhibir una biodisponibilidad mejorada, como resultado de una mayor solubilidad y/o velocidad de absorción, conferida al compuesto original en virtud de la presencia del grupo escindible metabólicamente. A continuación se proporciona una discusión detallada de los profármacos: Design of Prodrugs, H. Bundgaard, ed., Elsevier (1985); Methods in Enzymology, K. Widder et al, Ed., Academic Press, 42, p.309-396 (1985); A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, ed., capítulo 5; "Design and Applications of Prodrugs" p.113-191 (1991); Advanced Drug Delivery Reviews, H. Bundgaard, 8, p.1-38 (1992); J. Pharm. Sci., 77:285 (1988); Nakeya et al, Chem. Pharm. Bull., 32: 692 (1984); Higuchi et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", vol. 14 de la ACS Symposium Series, and Bioreversible Carriers in Drug Design, Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association y Pergamon Press (1987). Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados de acetato, formiato y benzoato de grupos funcionales alcohol y amina en los compuestos de la invención.

El término "solvato" se refiere a un compuesto de la Fórmula I en estado sólido, en donde se incorporan moléculas de un disolvente adecuado en la red cristalina. Un disolvente adecuado para la administración terapéutica es fisiológicamente tolerable a la dosis administrada. Son ejemplos de disolventes adecuados para administración terapéutica, etanol y agua. Cuando el agua es el disolvente, el solvato se denomina hidrato. En general, los solvatos se forman disolviendo el compuesto en el disolvente apropiado y aislando el solvato enfriando o usando un antidisolvente. El solvato se seca típicamente o se forma azeótropo en condiciones ambientales.

El término "cantidades terapéuticamente eficaces" pretende describir una cantidad de compuesto de la presente invención, eficaz para inhibir el proteasoma o inmunoproteasoma y producir así el efecto terapéutico deseado. Tales cantidades generalmente varían de acuerdo con una serie de factores bien dentro del alcance de los conocedores de destreza ordinaria en la materia, dado la descripción proporcionada en este documento para determinar y tener en cuenta. Estos incluyen, sin limitación: el sujeto en particular, así como su edad, peso, altura, condición física general e historial médico; el compuesto particular utilizado, así como el vehículo en el cual se formula, y la vía de administración seleccionada para ello; y la naturaleza y gravedad de la afección que se está tratando.

El término "composición farmacéutica" significa una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I) y al menos un componente que comprende vehículos, diluyentes, adyuvantes, excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes conservantes, rellenos, agentes desintegrantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes de dispensación, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y formas de dosificación. Los ejemplos de agentes de suspensión incluyen alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de polioxietileno sorbitol y sorbitano, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, o mezclas de estas sustancias. La prevención de la acción de microorganismos se puede asegurar mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo azúcares, cloruro de sodio y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede ser causada por el uso de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina. Los ejemplos de portadores, diluyentes, disolventes o vehículos adecuados incluyen agua, etanol, polioles, mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables como oleato de etilo. Los ejemplos de excipientes incluyen lactosa, azúcar de la leche, citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato dicálcico. Los ejemplos de agentes desintegrantes incluyen almidón, ácidos alginicos y ciertos silicatos complejos. Los

ejemplos de lubricantes incluyen estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio, talco, así como polietilenglicoles de alto peso molecular.

5 El término "farmacéuticamente aceptable" significa que, dentro del alcance del juicio médico sólido, es adecuado para uso en contacto con las células de humanos y animales inferiores, sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares indebidos, y que son proporcionales a una razonable relación beneficio/riesgo.

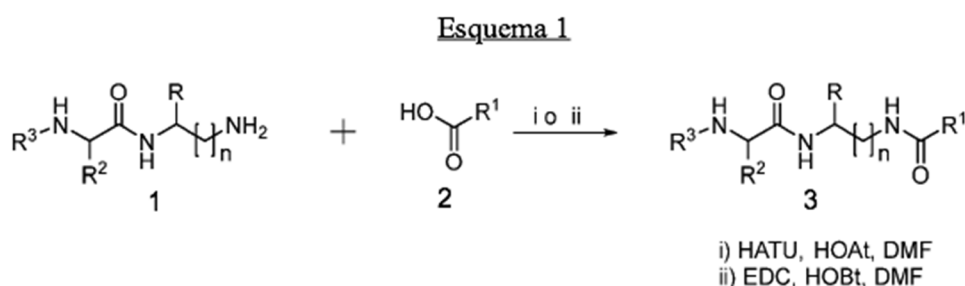
10 El término "formas de dosificación farmacéuticamente aceptables" significa formas de dosificación del compuesto de la invención e incluye, por ejemplo, comprimidos, grageas, polvos, elixires, jarabes, preparaciones líquidas, incluidas suspensiones, aerosoles, comprimidos para inhalantes, pastillas, emulsiones, soluciones, gránulos, cápsulas y supositorios, así como preparaciones líquidas para inyecciones, incluidas preparaciones de liposomas. Las técnicas y formulaciones generalmente se pueden encontrar en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., última edición.

15 Los compuestos descritos en el presente documento pueden contener uno o más centros asimétricos y, por tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereoisómeros y otras formas estereoisoméricas. Cada centro quiral puede definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-. Se pretende que esta tecnología incluya todos estos posibles isómeros, así como mezclas de los mismos, incluidas las formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros ópticamente activos (R)- y (S)-, (-)- y (+)-, o (D)- y (L)- pueden prepararse usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales. Cuando los compuestos descritos en este documento contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan tanto isómeros geométricos E como Z. Asimismo, también se pretende que estén incluidas todas las formas tautoméricas.

20 Esta tecnología también prevé la "transformación en cuaternario" de cualquier grupo básico que contenga nitrógeno, de los compuestos divulgados en este documento. El nitrógeno básico se puede transformar en cuaternario con cualquier agente conocido por aquellos de destreza ordinaria en la técnica, incluidos, por ejemplo, haluros de alquilo inferior, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo que incluyen sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; y haluros de aralquilo que incluyen bromuros de bencilo y fenetilo. Pueden obtenerse productos solubles o dispersables en agua o en aceite, mediante tal transformación en cuaternario.

25 En la caracterización de algunos de los sustituyentes, se menciona que ciertos sustituyentes pueden combinarse para formar anillos. A menos que se indique de otro modo, se pretende que tales anillos puedan exhibir varios grados de insaturación (desde completamente saturados hasta completamente insaturados), puedan incluir heteroátomos y puedan estar sustituidos con alquilo o alcoxi inferiores.

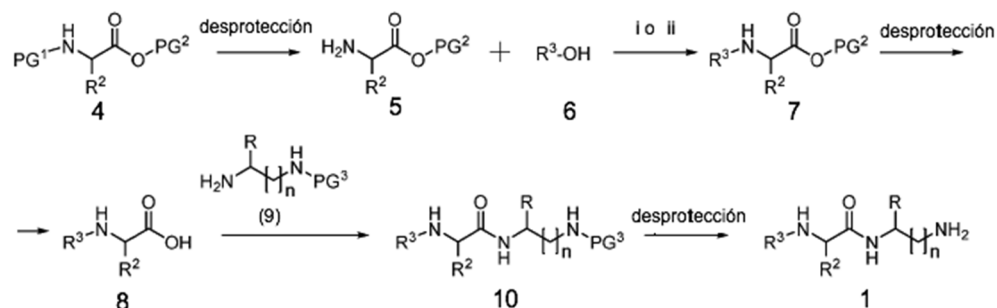
30 Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden producir de acuerdo con métodos conocidos. Por ejemplo, los compuestos de la Fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 1 que se delinea a continuación.



35 El acoplamiento de la amina (1) con el ácido carboxílico (2) conduce a la formación del compuesto (3). La reacción de acoplamiento se puede llevar a cabo en una variedad de disolventes, por ejemplo en cloruro de metileno (CH₂Cl₂), tetrahidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF) u otros disolventes de este tipo o en la mezcla de dichos disolventes. Durante el proceso de acoplamiento, los ácidos carboxílicos o aminas no participantes del conjunto de aminoácidos o fragmentos de péptidos que reaccionan, pueden protegerse mediante un grupo protector adecuado que puede eliminarse selectivamente en un momento posterior, si se desea. Una descripción detallada de estos grupos y su selección y química, están contenidas en "The Peptides, vol. 3", Gross y Meinenhofer, Eds., Academic Press, Nueva York, 1981. Por tanto, los grupos protectores útiles para el grupo amino son benciloxicarbonilo (Cbz), t-butiloxicarbonilo (t-BOC), 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo (Troc), t-amiloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 2-(triclorosilil) etoxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), ftaloilo, acetilo (Ac), formilo, trifluoroacetilo y similares.

45 La amina (1) se puede preparar de acuerdo con el esquema general que se delinea a continuación (Esquema 2).

Esquema 2



i) HATU, HOAT, DMF

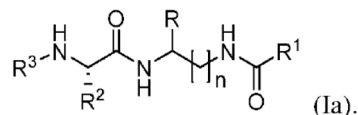
ii) EDC, HOBt, DMF PG¹, PG² y PG³ son grupo protector

5 La amina (5) se puede preparar mediante la desprotección del compuesto (4). El acoplamiento de la amina (5) con el ácido carboxílico (6) conduce a la formación del compuesto (7). Las reacciones de acoplamiento se llevan a cabo en disolventes como el cloruro de metileno (CH₂Cl₂), tetrahidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF) u otros disolventes similares. Durante el proceso de acoplamiento, los ácidos carboxílicos o aminas no participantes del conjunto de aminoácidos o fragmentos de péptidos que reaccionan, pueden protegerse mediante un grupo protector adecuado, que puede eliminarse selectivamente en un momento posterior, si se desea. Una descripción detallada de estos grupos y su selección y química, están contenidas en "The Peptides, vol. 3 ", Gross y Meinenhofer, Eds., Academic Press, Nueva York, 1981. Por tanto, los grupos protectores útiles para el grupo amino son benciloxicarbonilo (Cbz), t-butiloxicarbonilo (t-BOC), 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo (Troc), t-amiloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 2-(triclorosilil) etoxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), ftaloilo, acetilo (Ac), formilo, trifluoroacetilo y similares.

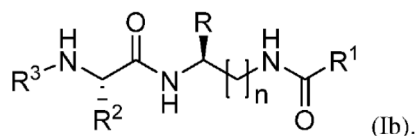
10 Después de la reacción de desprotección, el compuesto (8) se acopla con la amina (9) para formar el compuesto (10). La amina (1) se puede preparar mediante la desprotección del compuesto (10).

15

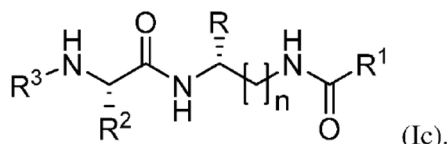
En una realización, el compuesto tiene la fórmula (Ia):



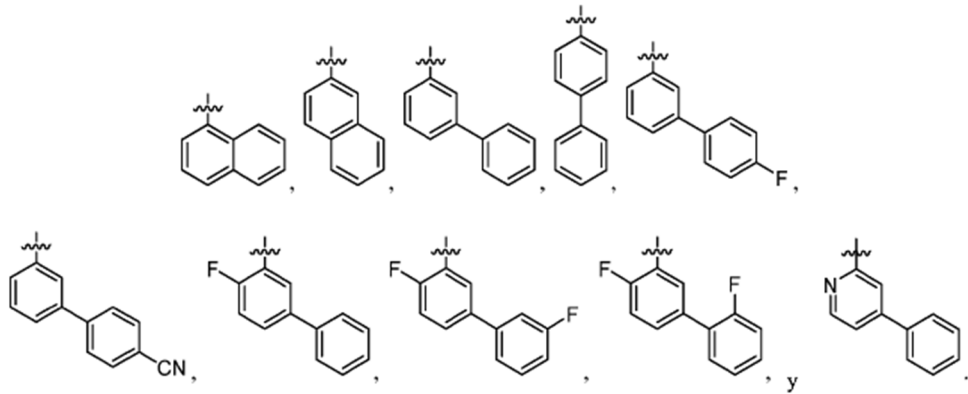
En otra realización, el compuesto tiene la Fórmula (Ib):



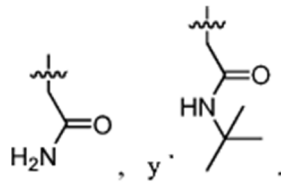
20 En otra realización más, el compuesto tiene la fórmula (Ic):



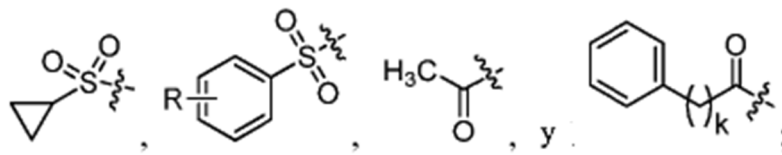
Otra realización se refiere al compuesto de la Fórmula (I) donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en



Otra realización más se refiere al compuesto de la Fórmula (I) donde R² se selecciona del grupo que consiste en CH₃,

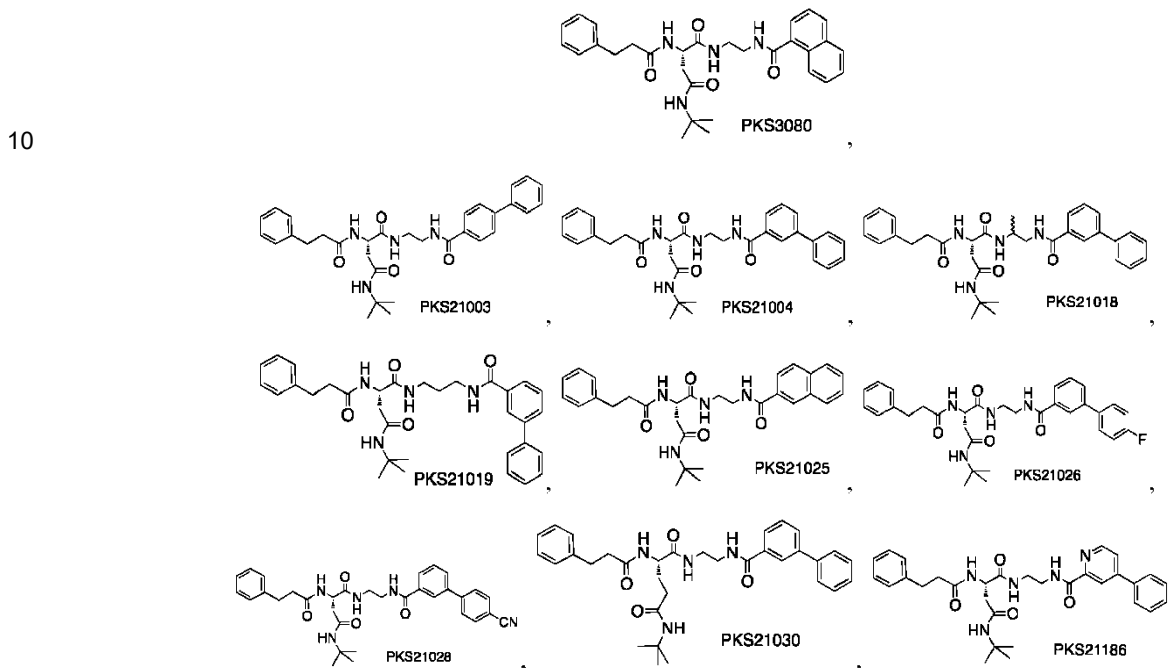


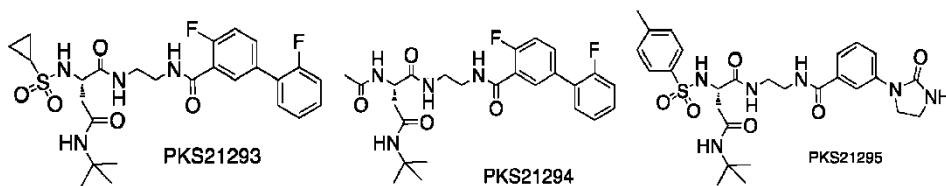
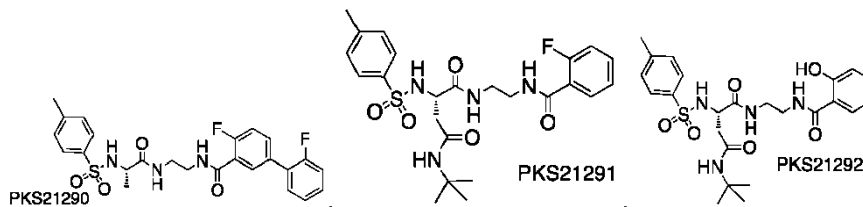
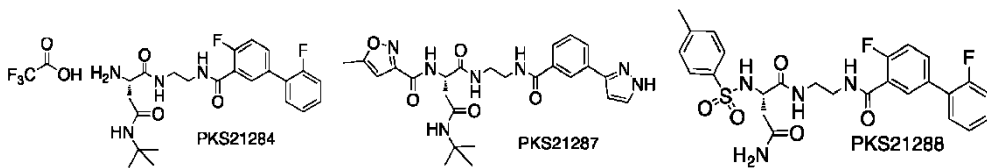
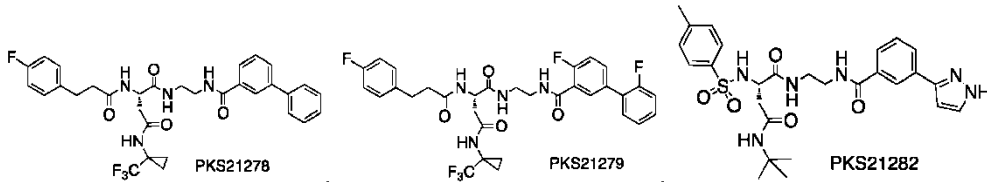
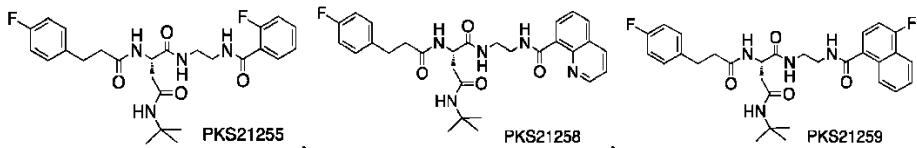
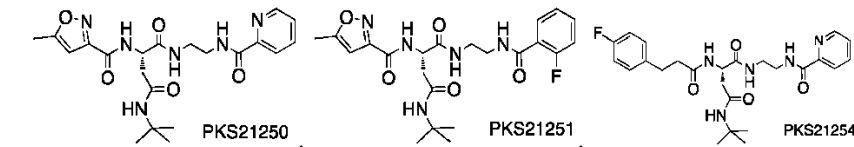
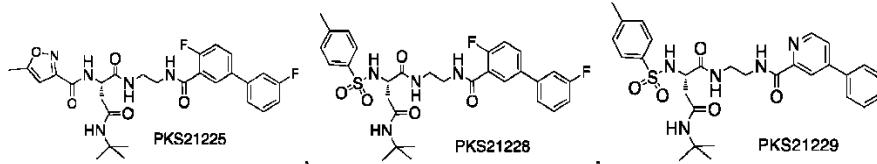
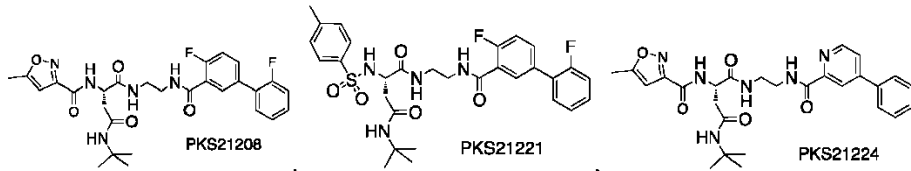
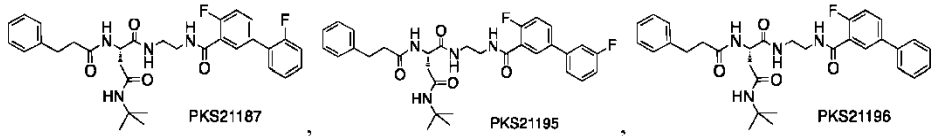
5 Otra realización se refiere al compuesto de la Fórmula (I) donde R³ se selecciona del grupo que consiste en H, alquiloC₁₋₆.

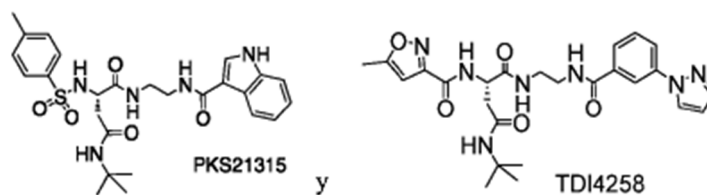


y R es

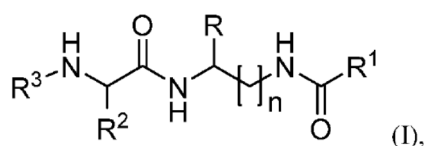
Otra realización se refiere al compuesto de la Fórmula (I) donde el compuesto tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste en:







Un segundo aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I) para uso en el tratamiento de cáncer, trastornos inmunológicos, trastornos autoinmunitarios, trastornos neurodegenerativos o trastornos inflamatorios en un sujeto, o para proporcionar inmunosupresión para órganos o tejidos trasplantados en un sujeto:



5

en donde

R es H o alquilo C₁₋₆;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, n-pentil 3-pentilo, alqueniilo C₂₋₆, arilo monocíclico y bicíclico, bifenilo, heteroarilo y bi-heteroarilo monocíclico y bicíclico, heterociclilo y bi-heterociclilo monocíclico y bicíclico, y heterociclo no aromático monocíclico y bicíclico, en donde etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, n-pentil 3-pentilo, alqueniilo C₂₋₆, arilo monocíclico y bicíclico, bifenilo, heteroarilo y bi-heteroarilo monocíclico y bicíclico, heterociclilo y bi-heterociclilo monocíclico y bicíclico, y heterociclo no aromático monocíclico y bicíclico, pueden estar opcionalmente sustituidos de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente en cada aparición de los mismos, del grupo que consiste en halógeno, ciano, -OH, -NO₂, -CF₃, -O alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, heterociclo no aromático y heterociclo no aromático sustituido con =O;

15

R² se selecciona independientemente en cada aparición del mismo, del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, arilo monocíclico y bicíclico, heteroarilo monocíclico y bicíclico, heterociclilo monocíclico y bicíclico, y -(CH₂)_mC(O)NHR⁴, en donde alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, arilo monocíclico y bicíclico, heteroarilo monocíclico y bicíclico, heterociclilo monocíclico y bicíclico pueden estar opcionalmente sustituidos de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente en cada aparición de los mismos, del grupo que consiste en halógeno, ciano, -OH, -NO₂, -CF₃, -O alquilo C₁₋₆, alquilo, alqueniilo, arilo monocíclico y bicíclico, heteroarilo monocíclico y bicíclico y heterociclilo monocíclico y bicíclico;

20

R³ se selecciona del grupo que consiste en H, -SO_pR⁵, -C(O)R⁵, -C(O)(CH₂)_kAr, -SO₂Ar, -SO₂ cicloalquilo C₃₋₈, -C(O)(CH₂)_kHet y -C(O) alquilo C₁₋₆, en donde arilo (Ar) y heteroarilo (Het) pueden estar opcionalmente sustituidos de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente en cada aparición de los mismos, entre halógeno o alquilo C₁₋₆;

25

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₈, en donde el cicloalquilo C₃₋₈ puede estar opcionalmente sustituido con -CF₃;

30

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, arilo monocíclico y bicíclico, heteroarilo monocíclico y bicíclico y heterociclilo monocíclico y bicíclico, en donde alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, arilo monocíclico y bicíclico, heteroarilo monocíclico y bicíclico y heterociclilo monocíclico y bicíclico pueden estar opcionalmente sustituidos de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente en cada aparición de los mismos, del grupo que consiste en halógeno, ciano, -OH, -NO₂, -CF₃, -O alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, arilo monocíclico y bicíclico, heteroarilo monocíclico y bicíclico y heterociclilo monocíclico y bicíclico;

35

k es 0 o 2;

m es 1 o 2;

n es 1, 2 o 3; y

p es 1 o 2;

o un óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo

Las diferentes formas de la Fórmula (I) discutidas anteriormente son todas aplicables a esta realización de la presente invención.

40

En una realización, se trata un trastorno autoinmune. El trastorno autoinmune se selecciona del grupo que consiste en artritis, colitis, esclerosis múltiple, lupus, esclerosis sistémica y síndrome de Sjögren.

En otra realización, se proporciona inmunosupresión para órganos o tejidos trasplantados. La inmunosupresión se usa para prevenir el rechazo del trasplante y la enfermedad injerto-verso-huésped.

- 5 En otra realización, se trata un trastorno inflamatorio. El trastorno inflamatorio es la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.

En otra realización más, se trata el cáncer. El cáncer se selecciona del grupo que consiste en mieloma múltiple, linfoma y otros cánceres hematológicos.

- 10 Si bien puede ser posible que los compuestos de la Fórmula (I) se administren como productos químicos en bruto, a menudo será preferible presentarlos como parte de una composición farmacéutica. Por consiguiente, otro aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo tiene que ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la formulación y no perjudicial para el receptor del mismo.

- 15 Al poner en práctica la presente invención, los agentes para uso en el tratamiento de un sujeto se pueden administrar usando cualquier método estándar en la técnica. Los agentes, en su forma de suministro apropiada, se pueden administrar por vía oral, intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea o intranasal. Las composiciones de la presente invención pueden administrarse solas o con vehículos farmacéuticos adecuados y pueden estar en forma sólida o líquida, como comprimidos, cápsulas, polvos, soluciones, suspensiones o emulsiones.

- 20 Los agentes de la presente invención pueden administrarse por vía oral, por ejemplo, con un diluyente inerte, o con un vehículo comestible asimilable, o pueden estar encerrados en cápsulas de cáscara dura o blanda, o pueden comprimirse hasta dar comprimidos, o pueden ser incorporados directamente con el alimento de la dieta. Los agentes de la presente invención también se pueden administrar de una manera de liberación en el tiempo incorporados dentro de dispositivos tales como cápsulas de liberación prolongada o nanotubos. Dichos dispositivos ofrecen flexibilidad en
 25 relación con el tiempo y la dosis. Para la administración terapéutica oral, los agentes de la presente invención pueden incorporarse con excipientes y usarse en forma de comprimidos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes y similares. Tales composiciones y preparaciones deberían contener al menos 0.1 % del agente, aunque pueden ser eficaces y de hecho óptimas, concentraciones más bajas. El porcentaje del agente en estas composiciones, por supuesto, puede variarse y puede estar convenientemente entre aproximadamente 2 % y aproximadamente 60 % del peso de la unidad.
 30 La cantidad de un agente de la presente invención en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosis adecuada.

- También se contemplan específicamente las formas de dosificación oral de los agentes de la presente invención. Los agentes pueden modificarse químicamente para que la administración oral del derivado sea eficaz. Generalmente, la
 35 modificación química contemplada es la unión de al menos un fragmento a la propia molécula del componente, donde dicho fragmento permite (a) la inhibición de la proteólisis; y (b) captación en el torrente sanguíneo desde el estómago o el intestino. También se desea el aumento de la estabilidad general del componente o componentes y el aumento del tiempo de circulación en el cuerpo. Ejemplos de tales fragmentos incluyen: Polietilenglicol, copolímeros de etilenglicol y propilenglicol, carboximetilcelulosa, dextrano, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona y poliprolina. (Abuchowski y Davis, "Soluble Polymer-Enzyme Adducts", en: Enzymes as Drugs, Hocenberg y Roberts, eds., Wiley-Interscience, Nueva York, NY, págs. 367-383 (1981)). Otros polímeros que podrían usarse son el poli-1,3-dioxolano y el poli-1,3,6-tioxocano. Se prefieren para uso farmacéutico, como se indicó anteriormente, los fragmentos de polietilenglicol.

- Los comprimidos, cápsulas y similares también pueden contener un aglutinante tal como goma de tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente desintegrante como almidón
 45 de maíz, almidón de patata, ácido algínico; un lubricante como estearato de magnesio; y un agente edulcorante como sacarosa, lactosa, sucrosa o sacarina. Cuando la forma de unidad de dosificación es una cápsula, puede contener, además de los tipos de materiales anteriores, un vehículo líquido tal como un aceite graso.

- Pueden estar presentes varios otros materiales, como recubrimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos pueden recubrirse con goma laca, azúcar o ambos. Un jarabe puede
 50 contener, además del ingrediente activo, sacarosa como agente edulcorante, metil y propilparabenos como conservantes, un tinte y aromatizantes tales como sabor a cereza o naranja.

- Los agentes de la presente invención también se pueden administrar por vía parenteral. Pueden prepararse soluciones o suspensiones del agente, en agua mezcladas de forma adecuada con un tensioactivo tal como hidroxipropilcelulosa. También se pueden preparar dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites.
 55 Los aceites ilustrativos son los de origen petrolífero, animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja o aceite mineral. En general, el agua, la solución salina, la dextrosa acuosa y la solución de azúcar relacionada, y los glicoles, tales como propilenglicol o polietilenglicol, son vehículos líquidos preferidos, particularmente

para soluciones inyectables. En condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

5 Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles, para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma tiene que ser estéril y tiene que ser fluida en la medida en que exista una posibilidad de ser inyectada fácilmente. Tiene que ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento, y tiene que preservarse contra la acción contaminante de microorganismos, como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales.

10 Cuando sea deseable administrar los agentes de la presente invención de forma sistémica, se pueden formular para la administración parenteral mediante inyección, por ejemplo, mediante inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en envases multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como
15 agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes.

La administración intraperitoneal o intratecal de los agentes de la presente invención también se puede lograr usando dispositivos de bomba de infusión, tales como los descritos por Medtronic, Northridge, CA. Dichos dispositivos permiten la infusión continua de los compuestos deseados, evitando múltiples inyecciones y múltiples manipulaciones.

20 Además de las formulaciones descritas anteriormente, los agentes también se pueden formular como preparación de depósito. Tales formulaciones de acción prolongada se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados ligeramente solubles, por ejemplo, como una sal ligeramente soluble.

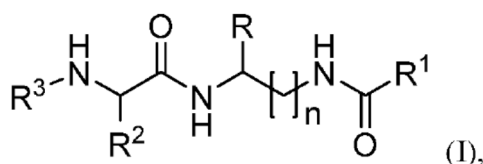
Los agentes de la presente invención también se pueden administrar directamente a las vías respiratorias en forma de aerosol. Para uso como aerosoles, el agente de la presente invención en solución o suspensión se puede empacar
25 en un recipiente de aerosol presurizado junto con propelentes adecuados, por ejemplo, propelentes de hidrocarburos como propano, butano o isobutano, con adyuvantes convencionales. El agente de la presente invención también se puede administrar en forma no presurizada, como en un nebulizador o atomizador.

Las dosis efectivas de las composiciones de la presente invención para el tratamiento del cáncer o la infección por patógenos varían dependiendo de muchos factores diferentes, incluido el tipo y estadio del cáncer o el tipo de infección por patógenos, los medios de administración, el sitio objetivo, el estado fisiológico del paciente, otros medicamentos o terapias administrados y el estado físico del paciente en relación con otras complicaciones médicas. Se necesita
30 titular las dosis de tratamiento, para optimizar la seguridad y la eficacia.

El porcentaje de ingrediente activo en las composiciones de la presente invención puede variar, siendo necesario que constituya una proporción tal que se obtenga una dosis adecuada. Obviamente, se pueden administrar varias formas de dosificación unitaria aproximadamente al mismo tiempo. La dosis empleada será determinada por el médico, y depende del efecto terapéutico deseado, la vía de administración y la duración del tratamiento, y el estado del paciente. En el adulto, las dosis son generalmente de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día por inhalación, de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente 0.1 a 70 mg/kg de peso corporal, más especialmente de 0.1 a 10 mg/kg de peso corporal por día por administración oral, y de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de 0.01 a 10 mg/kg de peso corporal por día por vía intravenosa de administración. En cada caso particular, las dosis se determinarán de acuerdo con los factores distintivos del sujeto a tratar, como la edad, el peso, el estado general de salud y otras características que pueden influir en la eficacia del medicamento.
40

Los productos de acuerdo con la presente invención pueden administrarse con tanta frecuencia como sea necesario, para obtener el efecto terapéutico deseado. Algunos pacientes pueden responder rápidamente a una dosis más alta o más baja y pueden encontrar adecuadas dosis de mantenimiento mucho más débiles. Para otros pacientes, puede ser necesario tener tratamientos de largo plazo, a razón de 1 a 4 dosis por día, de acuerdo con los requerimientos fisiológicos de cada paciente en particular. Generalmente, el producto activo se puede administrar por vía oral de 1 a
50 4 veces al día. No hace falta decir que, para otros pacientes, será necesario prescribir no más de una o dos dosis por día.

Un tercer aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I) para uso en el tratamiento de una enfermedad infecciosa en un sujeto:



en donde

R es H o alquilo C₁₋₆;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, n-pentil 3-pentilo, C₂₋₆ alqueniilo, arilo monocíclico y bicíclico, bifeniilo, heteroarilo y bi-heteroarilo monocíclico y bicíclico, heterociclilo y bi-heterociclilo monocíclico y bicíclico, y heterociclo no aromático monocíclico y bicíclico, en donde etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, n-pentil 3-pentilo, alqueniilo C₂₋₆, arilo monocíclico y bicíclico, bifeniilo, heteroarilo y bi-heteroarilo monocíclico y bicíclico, heterociclilo y bi-heterociclilo monocíclico y bicíclico, y heterociclo no aromático monocíclico y bicíclico, pueden estar opcionalmente sustituidos de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente en cada aparición de los mismos, del grupo que consiste en halógeno, ciano, -OH, -NO₂, -CF₃, —O alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, heterociclo no aromático y heterociclo no aromático sustituido con = O;

R² se selecciona independientemente en cada aparición del mismo, del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, arilo monocíclico y bicíclico, heteroarilo monocíclico y bicíclico, heterociclilo monocíclico y bicíclico, y - (CH₂)_mC(O)NHR⁴, en donde alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, arilo monocíclico y bicíclico, heteroarilo monocíclico y bicíclico, heterociclilo monocíclico y bicíclico pueden estar opcionalmente sustituidos de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente en cada aparición de los mismos, del grupo que consiste en halógeno, ciano, -OH, -NO₂, —CF₃, —O alquilo C₁₋₆, alquilo, alqueniilo, arilo monocíclico y bicíclico, heteroarilo monocíclico y bicíclico y heterociclilo monocíclico y bicíclico;

R³ se selecciona del grupo que consiste en H, —SO_pR⁵, —C(O)R⁵, -C(O)(CH₂)_kAr, —SO₂Ar, —SO₂ cicloalquilo C₃₋₈, -C(O)(CH₂)_kHet y —C(O) alquilo C₁₋₆, en donde arilo (Ar) y heteroarilo (Het) pueden estar opcionalmente sustituidos de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente en cada aparición de los mismos, entre halógeno o alquilo C₁₋₆;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₈, en donde el cicloalquilo C₃₋₈ puede estar opcionalmente sustituido con -CF₃;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, arilo monocíclico y bicíclico, heteroarilo monocíclico y bicíclico y heterociclilo monocíclico y bicíclico, en donde alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, arilo monocíclico y bicíclico, heteroarilo monocíclico y bicíclico y heterociclilo monocíclico y bicíclico pueden estar opcionalmente sustituidos de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente en cada aparición de los mismos, del grupo que consiste en halógeno, ciano, -OH, -NO₂, —CF₃, —O alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, arilo monocíclico y bicíclico, heteroarilo monocíclico y bicíclico y heterociclilo monocíclico y bicíclico;

k es 0 o 2;

m es 1 o 2;

n es 1, 2 o 3; y

p es 1 o 2;

o un óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

Las diferentes formas de la Fórmula (I) discutidas anteriormente son todas aplicables a esta realización de la presente invención.

Asimismo, los modos de formulación y administración de los compuestos de la Fórmula (I) discutidos anteriormente pueden usarse para llevar a cabo este aspecto de la presente invención.

En una realización, la enfermedad infecciosa es causada por agentes infecciosos bacterianos y virales.

En una realización, la enfermedad infecciosa es causada por una bacteria seleccionada del grupo que consiste en *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Yersinia*, *Francisella*, *Pasteurella*, *Brucella*, *Clostridia*, *Bordetella pertussis*, Bacteroides, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus neumonia*, estreptococo B-hemolítico, *Corynebacteria*, *Legionella*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, *Chlamydia*, *Neisseria gonorrhoea*, *Neisseria meningitides*, *Hemophilus influenza*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Helicobacter pylori*, *Treponema palladium*, *Borrelia burgdorferi*, *Borrelia recurrentis*, *Rickettsial pathogens*, *Nocardia*, y *Actinomycetes*.

En otra realización, la enfermedad infecciosa es causada por un agente infeccioso viral seleccionado del grupo que consiste en virus de inmunodeficiencia humana, virus linfocitotrófico de células T humanas, virus de la hepatitis, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, virus del papiloma humano, virus ortomixto, virus paramixto, adenovirus, coronavirus, virus rabdo, virus polio, virus toga, virus bunya, virus arena, virus rubéola y virus reo.

5 Párrafo en blanco.

En una realización, la enfermedad infecciosa es malaria.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar realizaciones de la presente invención, pero de ninguna manera pretenden limitar su alcance.

10 Ejemplo 1: Productos químicos y espectroscopia

A menos que se indique de otro modo, todos los materiales disponibles comercialmente se compraron a Bachem, Aldrich, P3 BioSystems u otros proveedores y se usaron tal como se recibieron. Todas las reacciones no acuosas se realizaron bajo argón en cristalería secada al horno. La monitorización de rutina de las reacciones se realizó mediante cromatografía líquida Waters Acquity Ultra Performance (UPLC). Todas las purificaciones por HPLC se realizaron mediante el sistema de HPLC Varian PrepStar o Waters Autopure (sistema de purificación dirigida por masas) usando una columna OBD Prep C18 de 5 μm (19 x 150 mm). Los espectros de ^1H y ^{13}C -RMN se adquirieron en un espectrómetro Bruker DRX-500. Los desplazamientos químicos δ se expresan en partes por millón, con la resonancia del disolvente como patrón interno (cloroformo- d , ^1H : 7.26; ^{13}C : 77.16 ppm; DMSO- d_6 , ^1H : 2.50 ppm; ^{13}C : 39.52 ppm). Se utilizó hexafluorobenceno como patrón interno para ^{19}F RMN. Los datos de RMN se informan como sigue: desplazamiento químico, multiplicidad (s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, m = multiplete, br = ancho), constante de acoplamiento e integración.

Ejemplo 2: Procedimiento general para la formación de enlaces amida mediada por HATU

A una solución de ácido carboxílico (1 equivalente), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N, N'-tetrametiluronio (HATU, 1,2 equivalentes) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt; 0,6 M en DMF) en DMF, se añadió gota a gota base de Hunig (3-5 equivalentes) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 minutos y se añadió amina (1 equivalente). La mezcla de reacción se agitó a 0°C hasta el consumo completo del material de partida (controlado por LCMS). Una vez completada la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y se agitó durante 30 minutos. El producto se aisló mediante filtración o extracción con acetato de etilo.

Ejemplo 3 - Procedimiento general para la desprotección de Boc

30 La solución de sustrato en diclorometano se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (20 % v/v con respecto al diclorometano) a la solución a 0 °C con agitación constante. Se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente lentamente (durante un período de 1 hora) y se agitó hasta que se completó la reacción (controlado por LCMS). Se evaporaron el exceso de ácido trifluoroacético y diclorometano y se secó al vacío el producto crudo.

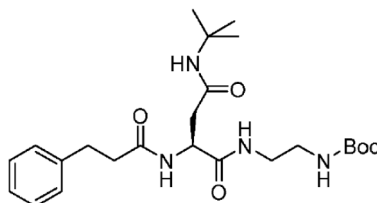
35 Ejemplo 4: Procedimiento general para la O-desbencilación

Se añadió cuidadosamente paladio sobre carbono (10 %) a una solución de sustrato en metanol. Se eliminó el aire residual del matraz y se purgó abundantemente con hidrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3-4 horas bajo atmósfera de hidrógeno usando un globo de hidrógeno. Una vez completada la reacción, la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se evaporó y se secó al vacío, para dar el producto.

40 Ejemplo 5 - Procedimiento general para síntesis de N-sulfonamida con aminas

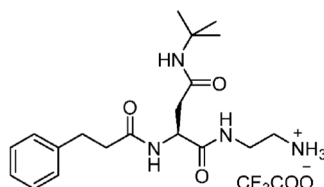
Se añadió trietilamina (2.0 - 3.0 eq.) a una solución de sustrato (amina, generalmente sal de TFA) en diclorometano a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente (25 °C) y se añadió cloruro de sulfonilo (1.5 eq.) en una porción. Una vez completada la reacción (2-3 horas), se evaporó el diclorometano y se aisló el producto bruto mediante extracción con acetato de etilo.

45 Ejemplo 6 - Síntesis de PKS3070



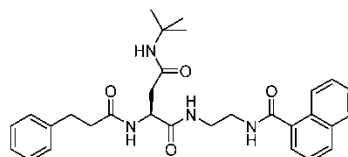
El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general de acoplamiento mediado por HATU, de *N*-*tert*-butil-*N*²-(1-oxo-3-fenilpropil)-*L*-aspargina (778 mg, 2.43 mmol) y *N*-Boc-etilendiamina (428 mg, 2.67 mmol). Una vez completada la reacción, se añadió agua. Se formó un precipitado blanco, se filtró y se secó al aire para dar el producto (955 mg, 85 %) como un sólido blanco. El producto se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.32 - 7.27 (m, 3H), 7.24 - 7.18 (m, 3H), 6.92 (br, 1H), 5.72 (br, 1H), 5.01 (br, 1H), 4.65 - 4.56 (m, 1H), 3.29 - 3.14 (m, 4H), 3.05 - 2.92 (m, 2H), 2.70 (dd, *J* = 15.0. 3.7 Hz, 1 H), 2.60 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 2.31 (dd, *J* = 15.0. 6.1 Hz, 1 H), 1.44 (s, 9 H), 1.31 (s, 9 H).

Ejemplo 7 - Síntesis de PKS3072



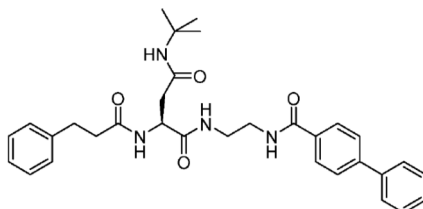
El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general para la desprotección de Boc de PKS3070 (953 mg, 2.06 mmol). Una vez completada la reacción, se evaporaron el exceso de ácido trifluoroacético y diclorometano. El producto crudo se secó y se trituró con éter dietílico para dar un sólido blanco. Se decantó el éter dietílico y se secó un sólido blanco al vacío, para dar el producto (980 mg, cuant.). El producto se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.08 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 8.05 (t, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 7.80 (br, 3 H), 7.56 (s, 1 H), 7.30 - 7.23 (m, 2 H), 7.22 - 7.14 (m, 3 H), 4.50 - 4.42 (m, 1 H), 3.42 - 3.31 (m, 1 H), 3.29 - 3.19 (m, 1 H), 2.92 - 2.82 (m, 2 H), 2.80 (t, *J* = 7.9 Hz, 2 H), 2.48 - 2.34 (m, 4 H), 1.22 (s, 9 H).

Ejemplo 8 - Síntesis de PKS3080



El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU, de ácido 1-naftoico (20.7 mg, 0.12 mmol) y PKS3072 (47.6 mg, 0.1 mmol). Una vez completada la reacción, la mezcla se purificó por HPLC para dar el producto (30.2 mg, 58 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.47 (t, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 8.25 - 8.18 (m, 1 H), 8.03 - 7.92 (m, 4 H), 7.66 (dd, *J* = 7.1. 1.3 Hz, 1H), 7.60 - 7.48 (m, 3H), 7.38 (s, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 7.19 - 7.12 (m, 3H), 4.57 - 4.46 (m, 1H), 3.45 - 3.37 (m, 2H), 3.32 - 3.21 (m, 2H), 2.77 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 2.46 (dd, *J* = 14.6. 6.0 Hz, 1H), 2.43 - 2.37 (m, 2H), 2.32 (dd, *J* = 14.6. 7.9 Hz, 1 H), 1.19 (s, 9 H). ¹³C RMN (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 171.3. 171.2. 168.9. 168.7. 141.3. 134.7. 133.1. 129.8. 129.7. 128.3. 128.1. 128.1. 126.7. 126.2. 125.8. 125.5. 125.3. 124.9. 50.2. 50.0. 38.9. 38.7. 38.7. 36.9. 30.9. 28.4. HRMS calc. para C₃₀H₃₆N₄O₄Na [M+Na]⁺: 539.2634. Hallado: 539.2637.

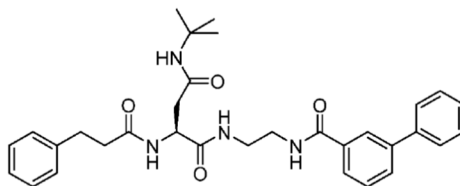
Ejemplo 9 - Síntesis de PKS21003



El compuesto del título se sintetizó mediante acoplamiento mediado por HATU, de ácido 4-fenilbenzoico (104.0 mg, 524.7 μmol) y PKS3072 (250.0 mg, 524.7 μmol). Una vez completada la reacción (1 hora), se añadió agua. El precipitado blanco obtenido se filtró, se lavó con agua y se secó al aire para dar 284.0 mg de un sólido blanco. El sólido blanco se trituró con acetato de etilo y se aisló por centrifugación (4700 rpm, 10 min). El sólido blanco aislado (235 mg, 82 %) era un producto puro (por LCMS & RMN). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.51 - 8.44 (m, 1H), 8.00 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 7.99 - 7.89 (m, 3 H), 7.76 - 7.72 (m, 2 H), 7.72 - 7.67 (m, 2 H), 7.52 - 7.45 (m, 2 H), 7.43 - 7.36 (m, 2 H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 7.20 - 7.12 (m, 3H), 4.54 - 4.45 (m, 1H), 3.36 - 3.33 (m, 2H), 3.29 - 3.14 (m, 2H), 2.78 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 2.48 - 2.38 (m, 3 H), 2.32 (dd, *J* = 15.0. 8.0 Hz, 1 H), 1.21 (s, 9 H); ¹³C RMN (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 171.3. 171.2. 168.9. 166.1. 142.7. 141.3. 139.2. 133.3. 129.0. 128.3. 128.1. 128.0. 127.9. 126.8. 126.4. 125.9. 50.2. 50.1. 38.9. 38.7. 38.6. 36.9. 31.0. 28.4. HRMS calc. para C₃₂H₃₈N₄O₄Na [M+Na]⁺: 565.2791. Hallado: 565.2786.

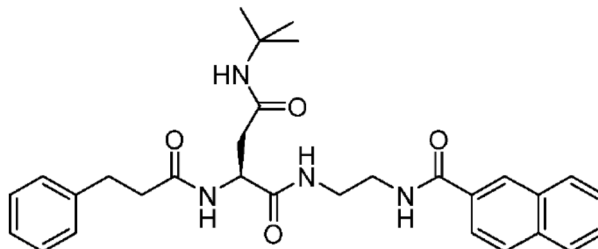
40

Ejemplo 10 - Síntesis de PKS21004



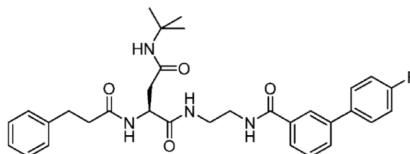
El compuesto del título se sintetizó mediante acoplamiento mediado por HATU, de ácido 3-fenilbenzoico (396.8 mg, 2.00 mol) y PKS3072 (867.2 mg, 1.82 mmol). Una vez completada la reacción (2 horas), se añadió agua a la mezcla de reacción. Apareció un precipitado blancuzco. El precipitado se filtró y se recristalizó en etanol para dar un producto puro como un sólido blanco (905 mg, 92 %). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.57 (t, *J* = 5.5 Hz, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 8.01 —7.93 (m, 2 H), 7.87 - 7.79 (m, 2 H), 7.76 - 7.70 (m, 2 H), 7.54 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 2H), 7.43 - 7.35 (m, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 7.19 - 7.13 (m, 3H), 4.54 - 4.46 (m, 1H), 3.38 - 3.15 (m, 4H), 2.77 (t, *J* = 7.9 Hz, 2 H), 2.48 - 2.36 (m, 3 H), 2.32 (dd, *J* = 14.7. 7.9 Hz, 1 H), 1.20 (s, 9 H); ¹³C RMN (126 MHz, DMSO-d₆) δ 171.3. 171.2. 168.9. 166.3. 141.3. 140.1. 139.6. 135.1. 129.3. 129.0. 129.0. 128.3. 128.1. 127.7. 126.8. 126.4. 125.8. 125.4. 50.2. 50.0. 38.9. 38.7. 38.6. 36.9. 30.9. 28.4. HRMS calc. para C₃₂H₃₈N₄O₄Na [M+Na]⁺: 565.2791. Hallado: 565.2774.

Ejemplo 11 - Síntesis de PKS21025



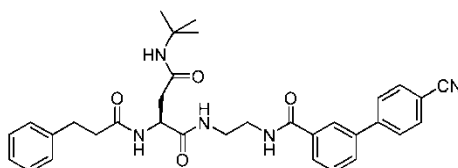
El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU, de ácido 2-naftoico (5.2 mg, 30 μmol) y PKS3072 (11.9 mg, 25 μmol). Una vez completada la reacción (1 hora), la mezcla se purificó por HPLC para dar el producto (11.5 mg, 89 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.61 (t, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.03 - 7.95 (m, 5 H), 7.92 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 7.65 - 7.53 (m, 2 H), 7.40 (s, 1 H), 7.29 - 7.20 (m, 2 H), 7.20 - 7.10 (m, 3 H), 4.55 - 4.46 (m, 1 H), 3.44 - 3.34 (m, 2H), 3.32 - 3.18 (m, 2H), 2.77 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 2.49 - 2.37 (m, 3 H), 2.32 (dd, *J* = 14.6. 7.9 Hz, 1 H), 1.19 (s, 9 H); ¹³C RMN (126 MHz, DMSO-d₆) δ 171.6. 171.6. 169.1. 166.9. 141.4. 134.3. 132.3. 131.9. 129.0. 128.5. 128.3. 128.0. 127.8. 127.8. 127.6. 126.9. 126.1. 124.3. 50.4. 50.3. 39.2. 38.9. 38.8. 37.1. 31.1. 28.6. HRMS calc. para C₃₀H₃₆N₄O₄Na [M+Na]⁺: 539.2634. Hallado: 539.2617.

Ejemplo 12 - Síntesis de PKS21026



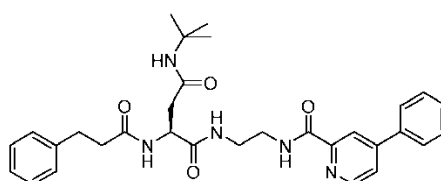
El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU, de ácido 3-(4-fluorofenil) benzoico (6.49 mg, 30 μmol) y PKS3072 (11.9 mg, 25 μmol). Una vez completada la reacción (1 hora), la mezcla se purificó por HPLC para dar el producto (11.0 mg, 78 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.57 (t, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 8.12 - 8.07 (m, 1 H), 7.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.96 (t, *J* = 5.7 Hz, 1 H), 7.85 - 7.72 (m, 4 H), 7.57 - 7.50 (m, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.35 - 7.26 (m, 2 H), 7.28 - 7.21 (m, 2 H), 7.19 - 7.13 (m, 3H), 4.49 (td, *J* = 7.9. 5.9 Hz, 1 H), 3.37 - 3.14 (m, 4 H), 2.76 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 2.49 - 2.35 (m, 3 H), 2.32 (dd, *J* = 14.6. 7.9 Hz, 1 H), 1.19 (s, 9 H); ¹³C RMN (126 MHz, DMSO-d₆) δ 171.5. 171.5. 169.0. 166.6. 162.2 (d, *J* = 244.8 Hz), 141.3. 139.2. 136.1. 135.2. 129.4. 129.1. 129.0 (d, *J* = 9.6 Hz), 128.4. 128.2. 126.5. 126.0. 125.4. 115.9 (d, *J* = 21.5 Hz), 50.4. 50.2. 39.1. 38.8. 38.7. 37.0. 31.1. 28.5; ¹⁹F RMN (471 MHz, DMSO-d₆) δ -117.4 (m). HRMS calc. para C₃₂H₃₇FN₄O₄Na [M+Na]⁺: 583.2697. Hallado: 583.2701.

Ejemplo 13 - Síntesis de PKS21028



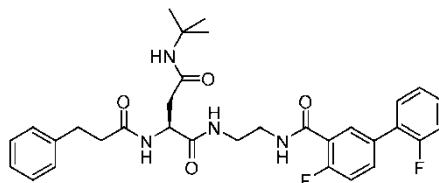
El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU, de ácido 3-(4-cianofenil) benzoico (6.7 mg, 30 μ mol) y PKS3072 (11.9 mg, 25 μ mol). Una vez completada la reacción, la mezcla se purificó por HPLC para dar el producto (11.0 mg, 78 %) como un sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.61 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.19 (t, J = 1.9 Hz, 1 H), 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.99 - 7.93 (m, 5 H), 7.91 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 7.59 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.28 - 7.21 (m, 2 H), 7.19 - 7.13 (m, 3 H), 4.54 - 4.46 (m, 1 H), 3.45 - 3.15 (m, 4 H), 2.76 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 2.45 (dd, J = 14.5, 5.9 Hz, 1 H), 2.42 - 2.38 (m, 2H), 2.32 (dd, J = 14.5, 7.9 Hz, 1 H), 1.19 (s, 9 H); ^{13}C RMN (126 MHz, DMSO- d_6) δ 171.3. 171.2. 168.9. 166.1. 144.0. 141.3. 138.2. 135.4. 132.9. 129.7. 129.2. 128.3. 128.1. 127.7. 127.7. 125.8. 125.7. 118.8. 110.4. 50.2. 50.0. 38.9. 38.7. 38.6. 36.9. 30.9. 28.4.

10 Ejemplo 14 - Síntesis de PKS21186



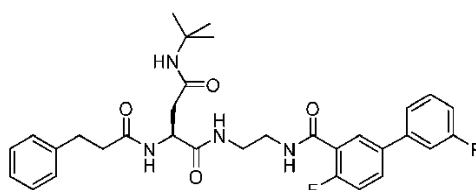
El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU, de ácido 4-fenilpicolínico (10.0 mg, 50 μ mol) y PKS3072 (23.8 mg, 50 μ mol). Una vez completada la reacción, la mezcla se purificó por HPLC para dar el producto (21.5 mg, 79 %) como un sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.96 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 8.69 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 8.28 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.97 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.95 - 7.90 (m, 2 H), 7.83 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 7.58 - 7.48 (m, 3 H), 7.34 (s, 1 H), 7.27 - 7.21 (m, 2 H), 7.19 - 7.13 (m, 3 H), 4.54 - 4.44 (m, 1 H), 3.43 - 3.38 (m, 2H), 3.28 - 3.18 (m, 2H), 2.77 (t, J = 7.9 Hz, 2 H), 2.46 - 2.35 (m, 3 H), 2.29 (dd, J = 14.6, 8.1 Hz, 1 H), 1.20 (s, 9 H); ^{13}C RMN (126 MHz, DMSO- d_6) δ 171.2. 171.1. 168.8. 164.2. 150.8. 149.1. 148.6. 141.3. 136.7. 129.6. 129.3. 128.3. 128.1. 126.9. 125.8. 123.7. 119.0. 50.1. 50.0. 38.9. 38.7. 38.7. 36.9. 31.0. 28.4. HRMS calc. para $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 566.2743. Hallado: 566.2736.

Ejemplo 15 - Síntesis de PKS21187



El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU, de ácido 2-fluoro-5-(2-fluorofenil) benzoico (11.7 mg, 50 μ mol) y PKS3072 (23.8 mg, 50 μ mol). Una vez completada la reacción, la mezcla se purificó por HPLC para dar el producto (24.8 mg, 86 %) como un sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.38 (t, J = 4.6 Hz, 1 H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.92 (t, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.82 - 7.78 (m, 1 H), 7.71 - 7.66 (m, 1 H), 7.58 - 7.53 (m, 1 H), 7.47 - 7.41 (m, 1 H), 7.41 - 7.28 (m, 4 H), 7.27 - 7.22 (m, 2H), 7.19 - 7.13 (m, 3H), 4.53 - 4.42 (m, 1H), 3.38 - 3.29 (m, 2H), 3.29 - 3.23 (m, 1H), 3.22 - 3.15 (m, 1 H), 2.76 (t, J = 7.9 Hz, 2 H), 2.46 - 2.36 (m, 3 H), 2.30 (dd, J = 14.6, 7.9 Hz, 1 H), 1.18 (s, 9 H); ^{13}C RMN (126 MHz, DMSO- d_6) δ 171.3. 171.2. 168.8. 163.6. 159.0 (d, J = 247.4 Hz), 158.8 (d, J = 251.0 Hz), 141.3. 132.8 - 132.6 (m), 131.4 - 131.1 (m), 130.8. 130.3. 130.0 (d, J = 7.9 Hz), 128.2. 128.1. 126.7. 125.8. 125.0 (d, J = 2.9 Hz), 124.2 (d, J = 14.5 Hz), 116.5 (d, J = 22.1 Hz), 116.1 (d, J = 23.1 Hz), 50.1. 50.0. 39.0. 38.6. 38.5. 36.9. 30.9. 28.4; ^{19}F RMN (471 MHz, DMSO- d_6) δ -117.8 (m), -120.8 (m). HRMS calc. para $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 601.2602. Hallado: 601.2601.

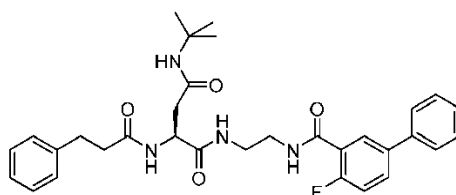
Ejemplo 16 - Síntesis de PKS21195



35

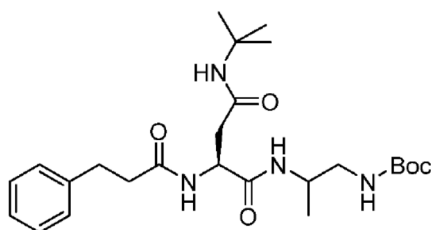
El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU, de ácido 2-fluoro-5-(3-fluorofenil) benzoico (14.3 mg, 61 μ mol) y PKS3072 (29.0 mg, 61 μ mol). Una vez completada la reacción, la mezcla se purificó por HPLC para dar el producto (28.5 mg, 81 %) como un sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.41 (t, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 8.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.97 - 7.89 (m, 2 H), 7.88 - 7.79 (m, 1 H), 7.59 - 7.53 (m, 2 H), 7.53 - 7.46 (m, 1 H), 7.41 - 7.32 (m, 2 H), 7.27 - 7.18 (m, 3H), 7.17 - 7.12 (m, 3H), 4.54 - 4.44 (m, 1H), 3.40 - 3.15 (m, 4H), 2.76 (t, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 2.45 (dd, $J = 14.5$, 6.0 Hz, 1H), 2.42 - 2.36 (m, 2H), 2.32 (dd, $J = 14.5$, 7.9 Hz, 1 H), 1.18 (s, 9 H); ^{13}C RMN (126 MHz, DMSO- d_6) δ 171.3, 171.2, 168.8, 163.7, 162.7 (d, $J = 243.3$ Hz), 159.1 (d, $J = 250.7$ Hz), 141.3, 141.0 (d, $J = 7.7$ Hz), 135.0, 130.9 (d, $J = 8.0$ Hz), 130.5 (d, $J = 8.9$ Hz), 128.3, 128.2, 128.1, 125.8, 124.5 (d, $J = 14.5$ Hz), 122.8, 116.8 (d, $J = 21.9$ Hz), 114.4 (d, $J = 21.6$ Hz), 113.4, 50.2, 50.0, 38.9, 38.6, 38.6, 36.9, 30.9, 28.4; ^{19}F RMN (471 MHz, DMSO- d_6) δ -114.7 (m), -117.9 (m). HRMS calc. para $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 601.2602. Hallado: 601.2600.

Ejemplo 17 - Síntesis de PKS21196



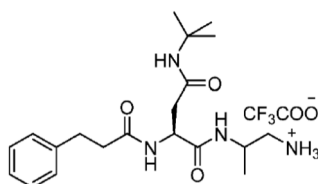
El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU, de ácido 2-fluoro-5-fenil-benzoico (13.2 mg, 61 μ mol) y PKS3072 (29.0 mg, 61 μ mol). Una vez completada la reacción, la mezcla se purificó por HPLC para dar el producto (30.0 mg, 88 %) como un sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.40 (t, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 8.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.94 (t, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 7.90 (dd, $J = 6.9$, 2.4 Hz, 1 H), 7.82 - 7.77 (m, 1 H), 7.69 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.49 - 7.44 (m, 2 H), 7.40 - 7.33 (m, 3 H), 7.27 - 7.21 (m, 2 H), 7.18 - 7.13 (m, 3 H), 4.54 - 4.45 (m, 1 H), 3.39 - 3.15 (m, 4H), 2.76 (t, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 2.45 (dd, $J = 14.5$, 5.9 Hz, 1 H), 2.42-2.37 (m, 2 H), 2.32 (dd, $J = 14.5$, 7.9 Hz, 1 H), 1.18 (s, 9 H); ^{13}C RMN (126 MHz, DMSO- d_6) δ 171.3, 171.2, 168.8, 163.8, 158.8 (d, $J = 250.7$ Hz), 141.3, 138.5, 136.4, 130.3 (d, $J = 8.9$ Hz), 129.0, 128.3, 128.1 (d, $J = 3.1$ Hz), 128.1, 127.7, 126.7, 125.8, 124.4 (d, $J = 14.5$ Hz), 116.7 (d, $J = 23.0$ Hz), 50.2, 50.0, 38.9, 38.6, 38.6, 36.9, 30.9, 28.4; ^{19}F RMN (471 MHz, DMSO- d_6) δ -119.2 (m). HRMS calc. para $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{FN}_4\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 583.2697. Hallado: 583.2697.

Ejemplo 18 - Síntesis de PKS3086



El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general de acoplamiento mediado por HATU, de *N*-tert-butil-*N*²-(1-oxo-3-fenilpropil)-L-aspargina (32.0 mg, 0.1 mmol) y (2-aminopropil) carbamato de *tert*-butilo (17.4 mg, 0.1 mmol). Una vez completada la reacción, se añadió agua. El precipitado blanco formado, se filtró y se secó al aire para dar el producto (44.9 mg, 94 %) como un sólido blanco. El producto se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 ; una mezcla de diastereoisómeros) δ 7.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.56 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.30 - 7.23 (m, 2 H), 7.22 - 7.13 (m, 3 H), 6.70 (t, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 4.50 - 4.41 (m, 1 H), 3.81 - 3.70 (m, 1 H), 2.94 (t, $J = 6.1$ Hz, 2 H), 2.79 (t, $J = 7.9$ Hz, 2 H), 2.45 - 2.34 (m, 3 H), 2.30 (dd, $J = 14.7$, 7.5 Hz, 1 H), 1.37 (s, 9 H), 1.22 (s, 9 H), 0.96 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H).

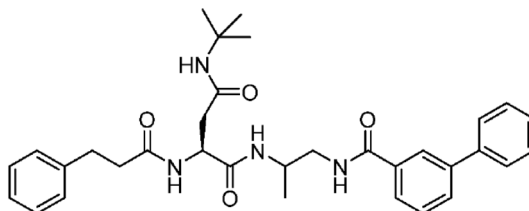
Ejemplo 19 - Síntesis de PKS21006



El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general para la desprotección con Boc de PKS3086 (40.0 mg, 84 μ mol). El producto crudo aislado se secó al vacío y se trituró con éter dietílico para dar un sólido blanco. Se decantó el éter dietílico y se secó al vacío el sólido blanco para dar el producto (40 mg, 97 %) en forma de un sólido

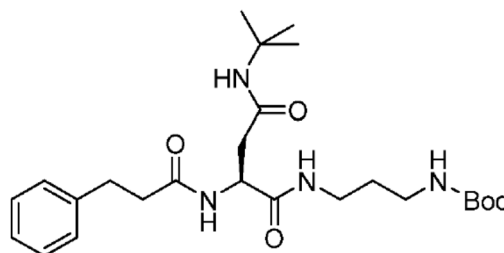
blanco. El producto se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 ; una mezcla de diastereoisómeros) δ 8.11 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 7.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.30 - 7.24 (m, 2 H), 7.22 - 7.15 (m, 3 H), 4.46 - 4.32 (m, 1 H), 4.09 - 3.93 (m, 1 H), 2.87 (dd, $J = 13.4$, 5.1 Hz, 1 H), 2.84 - 2.72 (m, 3 H), 2.47 - 2.39 (m, 4 H), 1.23 (s, 9 H), 1.11 - 1.03 (m, 3 H).

5 Ejemplo 20 - Síntesis de PKS21018



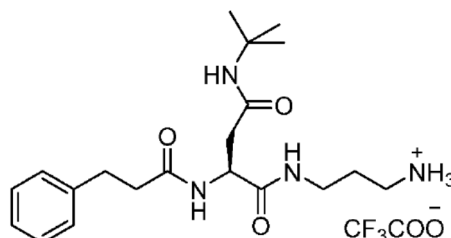
10 El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU, de ácido 3-fenil-benzoico (4.8 mg, 24 μmol) y PKS21006 (9.8 mg, 20 μmol). Una vez completada la reacción, la mezcla se purificó por HPLC para dar el producto (6.2 mg, 56 %) como un sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 ; una mezcla de diastereoisómeros) δ 8.51 (t, $J = 5.9$ Hz, 1 H), 8.12 (t, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 7.94 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.86 - 7.79 (m, 2 H), 7.77 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.74 - 7.69 (m, 2 H), 7.53 (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.43 - 7.34 (m, 2H), 7.27 - 7.21 (m, 2H), 7.19 - 7.12 (m, 3H), 4.52 - 4.44 (m, 1H), 4.00 - 3.91 (m, 1 H), 3.44 - 3.36 (m, 1 H), 3.30 - 3.24 (m, 1 H), 2.75 (t, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 2.46 - 2.35 (m, 3 H), 2.32 (dd, $J = 14.7$, 7.6 Hz, 1 H), 1.20 (s, 9 H), 1.06 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H); ^{13}C RMN (126 MHz, DMSO- d_6) δ 171.2. 170.6. 168.8. 166.6. 141.2. 140.2. 139.6. 135.1. 129.3. 129.0. 128.9. 128.9. 128.2. 128.1. 127.7. 126.8. 126.4. 125.8. 125.4. 50.3. 50.0. 45.1. 43.9. 38.6. 36.8. 30.9. 28.4. 17.7. HRMS calc. para $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 579.2947. Hallado: 579.2958.

Ejemplo 21 - Síntesis de PKS3087



20 El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general de acoplamiento mediado por HATU, de *N*-tert-butilo-*N*²-(1-oxo-3-fenilpropil)-L-asparagina (32.0 mg, 0.1 mmol) y *tert*-butil *N*-(3-aminopropil)carbamato (17.4 mg, 0.1 mmol). Una vez completada la reacción, se añadió agua. El precipitado blanco formado, se filtró y se secó al aire para dar el producto (44.3 mg, 93 %) como un sólido blanco. El producto se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.99 - 7.94 (m, 1 H), 7.69 (t, $J = 5.9$ Hz, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.29 - 7.23 (m, 2 H), 7.21 - 7.14 (m, 3 H), 6.74 (t, $J = 5.9$ Hz, 1 H), 4.52 - 4.42 (m, 1 H), 3.03 - 2.98 (m, 2 H), 2.92 - 2.86 (m, 2 H), 2.82 - 2.77 (m, 2 H), 2.46 - 2.36 (m, 3 H), 2.28 (dd, $J = 14.6$, 8.0 Hz, 1 H), 1.50 - 1.41 (m, 2 H), 1.37 (s, 9 H), 1.21 (s, 9 H).

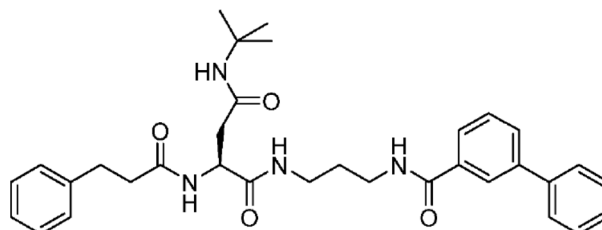
Ejemplo 22 - Síntesis de PKS21007



30 El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general para la desprotección de Boc de PKS3087 (44.3 mg, 93 μmol). Una vez completada la reacción (3 horas), se evaporaron el exceso de ácido trifluoroacético y diclorometano. El producto crudo se secó al vacío y se trituró con éter dietílico para dar un sólido blanco. Se decantó el éter dietílico y se secó el sólido blanco al vacío, para dar el producto (41.0 mg, 90 %) como un sólido blanco. El producto se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.04 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.91 (t, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 7.73 (br, 3 H), 7.41 (s, 1 H), 7.33 - 7.22 (m, 2 H), 7.23 - 7.11 (m, 3 H), 4.52 - 4.40 (m, 1

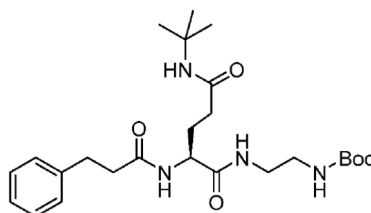
H), 3.15 - 3.02 (m, 2H), 2.84 - 2.68 (m, 4H), 2.46 - 2.37 (m, 3H), 2.32 (dd, $J = 14.7, 8.0$ Hz, 1 H), 1.72 - 1.59 (m, 2 H), 1.22 (s, 9 H).

Ejemplo 23 - Síntesis de PKS21019



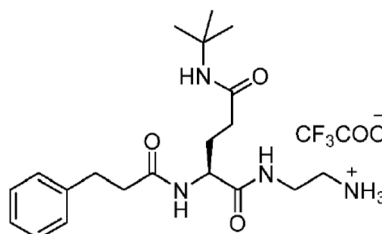
5 El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU, de ácido 3-fenil-benzoico (4.8 mg, 24 μ mol) y PKS21007 (9.8 mg, 20 μ mol). Una vez completada la reacción, la mezcla se purificó por HPLC para dar el producto (11.1 mg, 72 %) como un sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.57 (t, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 8.11 (t, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 8.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.86 - 7.78 (m, 3 H), 7.75 - 7.69 (m, 2 H), 7.58 - 7.53 (m, 1 H), 7.53 - 7.47 (m, 2 H), 7.43 - 7.38 (m, 1 H), 7.35 (s, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 2H), 7.21 - 7.12 (m, 3H),
10 4.50 (td, $J = 8.0, 5.8$ Hz, 1H), 3.31 - 3.26 (m, 2H), 3.15 - 3.08 (m, 2H), 2.84 - 2.77 (m, 2H), 2.47 - 2.38 (m, 3H), 2.31 (dd, $J = 14.6, 8.0$ Hz, 1 H), 1.67 - 1.61 (m, 2 H), 1.21 (s, 9 H); ^{13}C RMN (126 MHz, DMSO- d_6) δ 171.2. 171.0. 168.8. 166.1. 141.3. 140.2. 139.6. 135.2. 129.3. 129.0. 129.0. 128.3. 128.1. 127.7. 126.8. 126.3. 125.8. 125.3. 50.2. 50.0. 38.6. 36.9. 36.6. 36.3. 31.0. 29.1. 28.4. HRMS calc. para $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 579.2947. Hallado: 579.2953.

Ejemplo 24 - Síntesis de PKS21017



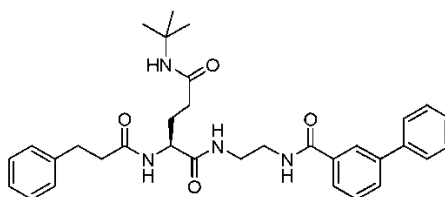
15 El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general de acoplamiento mediado por HATU, de *N*-tert-butilo-*N*²-(1-oxo-3-fenilpropil)-L-glutamina (100.3 mg, 0.30 mmol) y *N*-boc-etilendiamina (53.95 mg, 0.33 mmol). Una vez completada la reacción, se añadió agua. El precipitado blanco formado, se filtró y se secó al aire para dar el producto (105.0 mg, 73 %) como un sólido blanco. El producto se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.
20 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.85 (t, $J = 5.4$ Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.30 - 7.23 (m, 2 H), 7.23 - 7.14 (m, 3 H), 6.77 (t, $J = 5.0$ Hz, 1 H), 4.18 - 4.09 (m, 1 H), 3.13 - 3.00 (m, 2 H), 3.00 - 2.93 (m, 2 H), 2.80 (t, $J = 7.9$ Hz, 2 H), 2.48 - 2.40 (m, 2 H), 1.97 (t, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 1.80 (dt, $J = 13.9, 7.8, 7.2$ Hz, 1 H), 1.71 - 1.58 (m, 1 H), 1.37 (s, 9 H), 1.23 (s, 9 H).

Ejemplo 25 - Síntesis de PKS21021



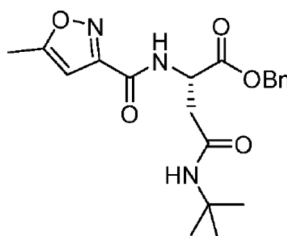
25 El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general para la desprotección de Boc de PKS21017 (98.0 mg, 0.206 mmol). Una vez completada la reacción (3 horas), se evaporaron el exceso de ácido trifluoroacético y diclorometano. El producto crudo se secó al vacío y se trituroó con éter dietílico para dar un sólido blanco. El éter dietílico se decantó y el sólido blanco se secó al vacío, para dar el producto (100.0 mg, 99 %) como un sólido blanco.
30 El producto se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.09 - 8.01 (m, 2H), 7.76 (s, 3H), 7.37 (s, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 7.22 - 7.14 (m, 3H), 4.16 - 4.08 (m, 1H), 3.32 - 3.25 (m, 2H), 2.89 - 2.77 (m, 4H), 2.48 - 2.38 (m, 2H), 2.01 (t, $J = 7.9$ Hz, 2 H), 1.90 - 1.79 (m, 1 H), 1.73 - 1.62 (m, 1 H), 1.23 (s, 9 H).

Ejemplo 26 - Síntesis de PKS21030



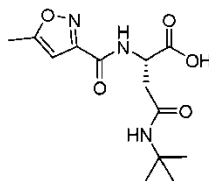
El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU, de ácido 3-fenil-benzoico (7.1 mg, 36 μ mol) y PKS21021 (11.3 mg, 30.0 μ mol). Una vez completada la reacción, la mezcla se purificó mediante HPLC para dar el producto (10.0 mg, 60 %) como un sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.61 (t, J = 5.5 Hz, 1 H), 8.13 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.05 - 7.98 (m, 2H), 7.86 - 7.79 (m, 2H), 7.76 - 7.70 (m, 2H), 7.54 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.52 - 7.45 (m, 2 H), 7.42 - 7.37 (m, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.29 - 7.22 (m, 2 H), 7.20 - 7.12 (m, 3 H), 4.16 (td, J = 8.2, 5.6 Hz, 1 H), 3.44 - 3.19 (m, 4 H), 2.78 (t, J = 7.9 Hz, 2 H), 2.47 - 2.40 (m, 2 H), 1.99 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 1.89 - 1.78 (m, 1 H), 1.74 - 1.63 (m, 1 H), 1.21 (s, 9 H); ^{13}C RMN (126 MHz, DMSO- d_6) δ 171.7, 171.4, 171.1, 166.4, 141.3, 140.2, 139.6, 135.1, 129.3, 129.0, 129.0, 128.2, 128.1, 127.8, 126.8, 126.4, 125.8, 125.4, 52.5, 49.8, 39.1, 38.5, 36.8, 32.5, 31.0, 28.5, 28.1.

Ejemplo 27 - Síntesis de PKS21176



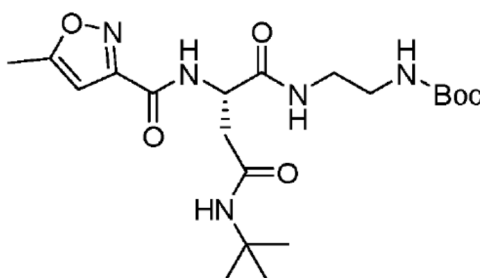
El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU, de ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico (139.8 mg, 1.10 mmol) y *N*-*tert*-butil-L-asparagina bencil éster (sal de TFA; 431.0 mg, 1.10 mmol). Una vez completada la reacción, se añadió agua. El precipitado blanco formado, se filtró, se lavó con agua y se secó al aire para dar el producto (395 mg, 93 %) como un sólido blanco. El producto era puro (por RMN) y se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. ^1H RMN (500 MHz, cloroformo- d) δ 8.00 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.37 - 7.26 (m, 5 H), 6.40 (d, J = 1.1 Hz, 1 H), 5.30 (br, 1 H), 5.25 (d, J = 12.4 Hz, 1 H), 5.19 (d, J = 12.4 Hz, 1 H), 4.97 (dt, J = 8.7, 4.5 Hz, 1 H), 2.89 (dd, J = 15.6, 4.6 Hz, 1 H), 2.71 (dd, J = 15.6, 4.5 Hz, 1 H), 2.47 (s, 3 H), 1.28 (s, 9 H).

Ejemplo 28 - Síntesis de PKS21178



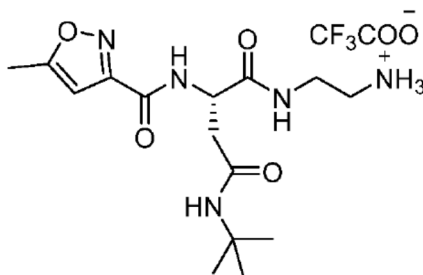
El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general para *O*-desbencilación de PKS21176 (195.0 mg, 0.503 mmol). Una vez completada la reacción, la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se evaporó y se secó para dar un producto (146 mg, 98 %) como una goma incolora. El producto se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. ^1H RMN (500 MHz, cloroformo- d) δ 8.04 (d, J = 6.5 Hz, 1 H), 6.46 (s, 1 H), 6.37 (s, 1 H), 4.83 - 4.75 (m, 1 H), 2.93 (dd, J = 15.6, 3.6 Hz, 1 H), 2.78 (dd, J = 15.6, 8.1 Hz, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 1.32 (s, 9 H).

Ejemplo 29 - Síntesis de PKS21184



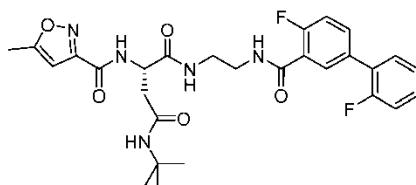
El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general de acoplamiento mediado por HATU, de PKS21178 (145.0 mg, 0.488 mmol) y *tert*-butil *N*-(2-aminoetil carbamato) (78.1 mg, 0.488 mmol). Una vez completada la reacción, se añadió agua. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con una solución acuosa de NaHCO₃, agua, HCl 1 N, salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó para dar el producto (210.0 mg, 98 %) como un sólido blancuzco. El producto se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.32 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 7.44 (br, 1 H), 6.41 (s, 1 H), 6.05 - 5.82 (m, 1 H), 5.13 (br, 1 H), 4.90 - 4.80 (m, 1 H), 3.41 - 3.29 (m, 2H), 3.28 - 3.18 (m, 2H), 2.86 - 2.76 (m, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.32 (s, 9 H).

Ejemplo 30 - Síntesis de PKS21185



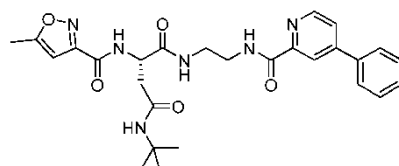
El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general para la desprotección de Boc de PKS21184 (210.0 mg, 0.478 mmol). El producto crudo aislado se secó al vacío y se trituró con éter dietílico para dar un sólido blanco. Se decantó el éter dietílico y se secó al vacío el sólido blanco para dar el producto (197.0 mg, 91 %) en forma de un sólido blanco. El producto se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 8.25 - 8.16 (m, 1 H), 7.78 (br, 3 H), 7.60 (s, 1 H), 6.56 (d, *J* = 1.0 Hz, 1 H), 4.73 - 4.62 (m, 1 H), 3.35 - 3.23 (m, 2 H), 2.89 - 2.81 (m, 2 H), 2.59 (dd, *J* = 13.3, 5.9 Hz, 1 H), 2.55 (dd, *J* = 13.3, 4.8 Hz, 1 H), 2.47 (s, 3 H), 1.20 (s, 9 H).

Ejemplo 31 - Síntesis de PKS21208



El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU, de ácido 2-fluoro-5-(2-fluorofenil) benzoico (11.7 mg, 50 μmol) y PKS21185 (22.7 mg, 50 μmol). Una vez completada la reacción, la mezcla se purificó mediante LCMS preparativa, para dar el producto (21.0 mg, 76 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 8.38 (d, *J* = 5.9 Hz, 1 H), 8.16 (t, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 7.78 (d, *J* = 6.7 Hz, 1 H), 7.72 - 7.67 (m, 1 H), 7.60 - 7.54 (m, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.47 - 7.42 (m, 1 H), 7.42 - 7.36 (m, 1 H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 4.69 - 4.61 (m, 1H), 3.43 - 3.15 (m, 4H), 2.56 (dd, *J* = 14.4, 8.2 Hz, 1 H), 2.52 - 2.46 (m, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 1.17 (s, 9 H); ¹³C RMN (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 171.2, 170.4, 168.9, 163.5, 159.0 (d, *J* = 247.1 Hz), 158.8 (d, *J* = 251.1 Hz), 158.6, 158.3, 132.8 - 132.5 (m), 131.3, 130.8 (d, *J* = 3.3 Hz), 130.4, 130.0 (d, *J* = 7.4 Hz), 126.6 (d, *J* = 12.7 Hz), 125.0 (d, *J* = 2.7 Hz), 124.1 (d, *J* = 14.6 Hz), 116.5 (d, *J* = 23.0 Hz), 116.1 (d, *J* = 21.8 Hz), 101.3, 50.5, 50.1, 39.0, 38.5, 38.1, 28.3, 11.8; ¹⁹F RMN (471 MHz, DMSO-*d*₆) δ - 117.8 (m), -120.8 (m). HRMS calc. para C₂₈H₃₁F₂N₅O₅Na [M+Na]⁺: 578.2191. Hallado: 578.2177.

Ejemplo 32 - Síntesis de PKS21224

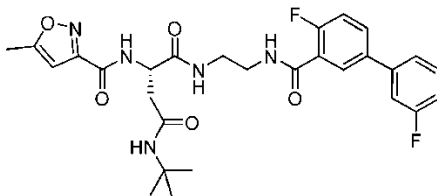


El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU, de ácido 4-fenilpiridin-2-carboxílico (10.0 mg, 50 μmol) y PKS21185 (22.7 mg, 50 μmol). Una vez completada la reacción, la mezcla se purificó mediante LCMS preparativa, para dar el producto (18.2 mg, 70 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.95 (t, *J* = 6.0 Hz, 1 H), 8.68 (d, *J* = 5.0 Hz, 1 H), 8.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H),

8.18 (t, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 7.94 - 7.90 (m, 1 H), 7.84 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.59 - 7.46 (m, 4H), 6.51 (s, 1H), 4.70 - 4.62 (m, 1H), 3.49 - 3.19 (m, 4H), 2.55 (dd, $J = 14.5, 8.3$ Hz, 1 H), 2.50 - 2.45 (m, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 1.17 (s, 9 H); ^{13}C RMN (126 MHz, DMSO- d_6) δ 171.1. 170.4. 168.9. 164.2. 158.6. 158.2. 150.7. 149.1. 148.6. 136.7. 129.6. 129.3. 126.9. 123.7. 119.0. 101.3. 50.4. 50.1. 38.9. 38.7. 38.1. 28.3. 11.8. HRMS calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 543.2332. Hallado: 543.2315.

5

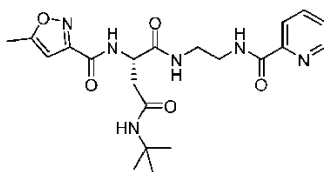
Ejemplo 33 - Síntesis de PKS21225



El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU, de ácido 2-fluoro-5-(3-fluorofenil) benzoico (11.7 mg, 50 μmol) y PKS21185 (22.7 mg, 50 μmol). Una vez completada la reacción, la mezcla se purificó mediante LCMS preparativa, para dar el producto (24.4 mg, 88 %) como un sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 8.41 (t, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 8.18 (t, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 7.93 - 7.89 (m, 1 H), 7.87 - 7.82 (m, 1 H), 7.59 - 7.47 (m, 4 H), 7.42 - 7.31 (m, 1 H), 7.24 - 7.18 (m, 1 H), 6.49 (s, 1H), 4.71 - 4.62 (m, 1H), 3.42 - 3.17 (m, 4H), 2.57 (dd, $J = 14.4, 8.2$ Hz, 1 H), 2.53 - 2.46 (m, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 1.17 (s, 9 H). HRMS calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 578.2191. Hallado: 578.2183.

10

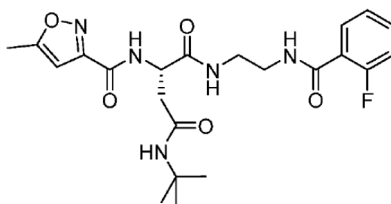
15 Ejemplo 34 - Síntesis de PKS21250



El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento de ácido picolínico mediado por HATU (6.2 mg, 50 μmol) y PKS21185 (22.7 mg, 50 μmol). Una vez completada la reacción, la mezcla se purificó mediante LCMS preparativa, para dar el producto (20.4 mg, 92 %) como un sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.88 (t, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 8.62 (d, $J = 4.7$ Hz, 1 H), 8.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.21 - 8.11 (m, 1H), 8.04—7.93 (m, 2H), 7.59 (dd, $J = 7.0, 4.6$ Hz, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 6.52 (s, 1 H), 4.70 - 4.59 (m, 1 H), 3.43 - 3.29 (m, 2 H), 3.29 - 3.16 (m, 2 H), 2.54 (dd, $J = 14.3, 8.3$ Hz, 1 H), 2.49 - 2.43 (m, 4 H), 1.17 (s, 9 H); ^{13}C RMN (126 MHz, DMSO- d_6) δ 171.2. 170.4. 168.9. 164.2. 158.6. 158.2. 149.9. 148.3. 137.7. 126.4. 121.89. 101.3. 50.4. 50.1. 38.9. 38.6. 38.1. 28.3. 11.8. HRMS calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 467.2019. Hallado: 467.2003.

20

25 Ejemplo 35 - Síntesis de PKS21251

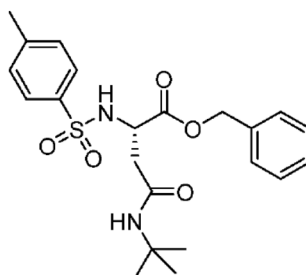


El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU, de ácido 2-fluorobenzoico (7.0 mg, 50 μmol) y PKS21185 (22.7 mg, 50 μmol). Una vez completada la reacción, la mezcla se purificó mediante LCMS preparativa, para dar el producto (19.8 mg, 86 %) como un sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.53 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 8.26 (t, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 8.14 (t, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 7.66 - 7.59 (m, 1 H), 7.56 - 7.46 (m, 2 H), 7.30 - 7.21 (m, 2 H), 6.52 (s, 1 H), 4.70 - 4.60 (m, 1 H), 3.39 - 3.14 (m, 4H), 2.56 (dd, $J = 14.5, 8.1$ Hz, 1 H), 2.49 - 2.44 (m, 4 H), 1.18 (s, 9 H); ^{13}C RMN (126 MHz, DMSO- d_6) δ 171.2. 170.4. 168.9. 163.8. 159.1 (d, $J = 250.8$ Hz), 158.6. 158.3. 132.4 (d, $J = 7.8$ Hz), 130.2. 124.4. 123.9 (d, $J = 14.4$ Hz), 116.0 (d, $J = 23.4$ Hz), 101.3. 50.4. 50.1. 38.9. 38.5. 38.1. 28.3. 11.8; ^{19}F RMN (471 MHz, DMSO- d_6) δ - 116.5 (m). HRMS calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{FN}_5\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 484.1972. Hallado: 484.1969.

30

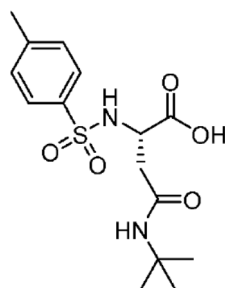
35

Ejemplo 36 - Síntesis de PKS21212



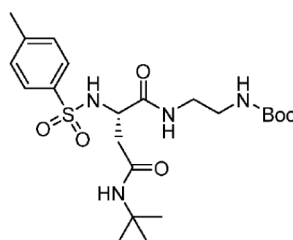
Se disolvió éster bencílico de *N*-*tert*-butil-*N*²-Boc-*L*-aspargina (1.60 g, 4.23 mmol) en agua: mezcla de tetrahidrofurano (1:1, 20 ml) y se añadió 5 ml de HCl (12 *N*). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se evaporó el tetrahidrofurano y la solución resultante se diluyó con 10 ml de agua y se llevó a pH básico, con la adición de pizcas de bicarbonato de sodio sólido (aproximadamente 12 g). Se añadieron cloruro de 4-toluenosulfonilo (1.61 g, 8.46 mmol) y 50 ml de acetato de etilo. La mezcla bifásica se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 2 horas. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con acetato de etilo. La capa combinada de acetato de etilo se evaporó y se purificó mediante Combi-Flash para dar el producto (1.37 g, 75 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.75 - 7.68 (m, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 3H), 7.22 (d, *J* = 7.9 Hz, 5 H), 5.90 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 5.31 (s, 1 H), 5.04 (d, *J* = 12.2 Hz, 1 H), 5.00 (d, *J* = 12.2 Hz, 1 H), 4.10 (dt, *J* = 8.3, 4.3 Hz, 1 H), 2.80 (dd, *J* = 15.3, 4.1 Hz, 1 H), 2.62 (dd, *J* = 15.3, 4.6 Hz, 1 H), 2.39 (s, 3 H), 1.29 (s, 9 H).

Ejemplo 37 - Síntesis de PKS21241



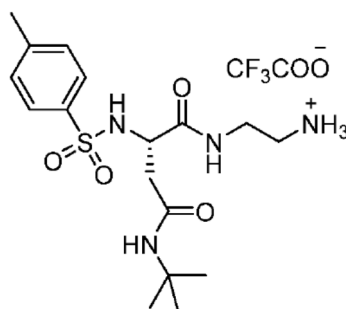
El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general para *O*-desbencilación de PKS21212 (1.37 g, 3.17 mmol) en tetrahidrofurano (15.00 ml). Una vez completada la reacción, la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se evaporó y se secó para dar un producto (1.06 g, 98 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.55 (s, 1 H), 7.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 7.66 (d, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 7.41 (s, 1 H), 7.33 (d, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 4.09 - 4.02 (m, 1 H), 2.42 (dd, *J* = 15.1, 6.8 Hz, 1 H), 2.36 (s, 3 H), 2.24 (dd, *J* = 15.1, 6.5 Hz, 1 H), 1.17 (s, 9 H).

Ejemplo 38 - Síntesis de PKS21177



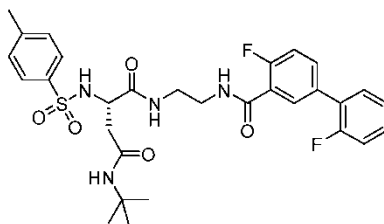
El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general de acoplamiento mediado por HATU, de Ts-Asp (CONHtBu)-OH (342.4 mg, 1.00 mmol) y *N*-Boc-etilendiamina (176.2 mg, 1.10 mmol). Una vez completada la reacción, se añadió agua y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El precipitado blanco formado, se filtró, se lavó con agua y se secó al aire para dar el producto (441.0 mg, 91 %) como un sólido blanco. El producto se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.34 - 7.30 (m, 3 H), 6.71 (br, 1 H), 5.51 (br, 1 H), 4.98 (br, 1 H), 3.93 - 3.84 (m, 1 H), 3.34 - 3.26 (m, 2H), 3.23 - 3.15 (m, 2H), 2.67 (dd, *J* = 15.1, 4.2 Hz, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.16 - 2.04 (m, 1 H), 1.45 (s, 9 H), 1.27 (s, 9 H).

Ejemplo 39 - Síntesis de PKS21183



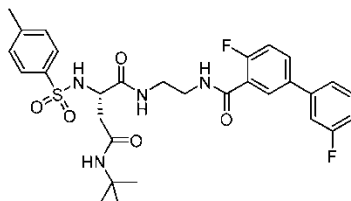
El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general para la desprotección de Boc de PKS21177 (431.0 mg, 0.889 mmol). Una vez completada la reacción (3 horas), se evaporaron el exceso de ácido trifluoroacético y diclorometano. El producto crudo se secó al vacío y se trituró con éter dietílico para dar un sólido blanco. Se decantó el éter dietílico y se secó un sólido blanco al vacío, para dar el producto (440.0 mg, 99 %) como un sólido blanco. El producto se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.07 (t, *J* = 5.9 Hz, 1 H), 7.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.69 (s, 3 H), 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 3.96 - 3.87 (m, 1 H), 3.21 - 3.11 (m, 1 H), 3.10 - 3.00 (m, 1 H), 2.80 - 2.64 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 2.34 (dd, *J* = 14.8, 7.9 Hz, 1 H), 2.27 (dd, *J* = 14.8, 6.1 Hz, 1 H), 1.18 (s, 9 H).

10 Ejemplo 40 - Síntesis de PKS21221



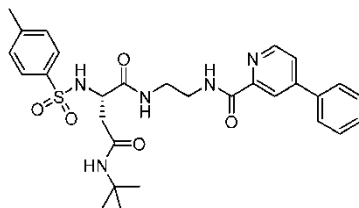
El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU, de ácido 2-fluoro-5-(2-fluorofenil) benzoico (11.7 mg, 50 μmol) y PKS21183 (24.9 mg, 50 μmol). Una vez completada la reacción, la mezcla se purificó mediante LCMS preparativa, para dar el producto (25.0 mg, 83 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.27 (t, *J* = 5.7 Hz, 1 H), 7.95 (t, *J* = 5.8 Hz, 1 H), 7.80 - 7.74 (m, 2 H), 7.72 - 7.67 (m, 1 H), 7.64 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 7.59 - 7.53 (m, 1 H), 7.48 - 7.28 (m, 7 H), 4.02 - 3.91 (m, 1 H), 3.24 - 3.11 (m, 2 H), 3.09 - 2.93 (m, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 2.31 (dd, *J* = 14.7, 7.0 Hz, 1 H), 2.20 (dd, *J* = 14.7, 6.9 Hz, 1 H), 1.14 (s, 9 H); ¹³C RMN (126 MHz, DMSO-d₆) δ 170.1, 168.1, 163.4, 159.0 (d, *J* = 247.2 Hz), 158.8 (d, *J* = 251.2 Hz), 142.5, 138.1, 132.8 - 132.6 (m), 131.3 (d, *J* = 2.5 Hz), 130.8, 130.3, 130.0 (d, *J* = 7.5 Hz), 129.2, 126.6, 126.6, 125.0 (d, *J* = 2.8 Hz), 124.1 (d, *J* = 14.7 Hz), 116.5 (d, *J* = 23.5 Hz), 116.2 (d, *J* = 23.1 Hz), 53.7, 50.1, 39.4, 38.8, 38.2, 28.3, 20.9; ¹⁹F RMN (471 MHz, DMSO-d₆) δ -117.8 (m), -120.9 (m). HRMS calc. para C₃₀H₃₄F₂N₄O₅SNa [M+Na]⁺: 623.2116. Hallado: 623.2107.

Ejemplo 41 - Síntesis de PKS21228



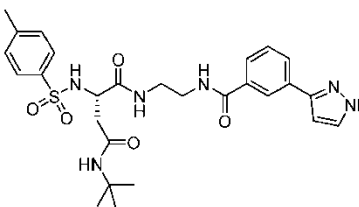
El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU, de ácido 2-fluoro-5-(3-fluorofenil) benzoico (11.7 mg, 50 μmol) y PKS21183 (24.9 mg, 50 μmol). Una vez completada la reacción, la mezcla se purificó mediante LCMS preparativa, para dar el producto (24.5 mg, 82 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.31 (t, *J* = 5.7 Hz, 1 H), 7.98 (t, *J* = 5.9 Hz, 1 H), 7.91 (dd, *J* = 6.7, 2.3 Hz, 1 H), 7.87 - 7.82 (m, 1 H), 7.78 (br, 1 H), 7.65 (d, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 7.59 - 7.46 (m, 3 H), 7.41 - 7.35 (m, 2 H), 7.31 (d, *J* = 7.9 Hz, 2 H), 7.25 - 7.18 (m, 1 H), 4.02 - 3.92 (m, 1 H), 3.26 - 3.12 (m, 2 H), 3.11 - 2.93 (m, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 2.34 - 2.29 (m, 1 H), 2.20 (dd, *J* = 14.7, 6.8 Hz, 1 H), 1.14 (s, 9 H); ¹³C RMN (126 MHz, DMSO-d₆) δ 170.2, 168.1, 163.5, 162.7 (d, *J* = 243.9 Hz), 159.1 (d, *J* = 252.7 Hz), 142.5, 140.9 (d, *J* = 7.3 Hz), 138.1, 135.0, 130.9 (d, *J* = 8.9 Hz), 130.6 (d, *J* = 8.9 Hz), 129.2, 128.3, 126.6, 124.5 (d, *J* = 14.5 Hz), 122.8, 116.8 (d, *J* = 21.8 Hz), 114.4 (d, *J* = 20.2 Hz), 113.5 (d, *J* = 21.9 Hz), 53.7, 50.1, 39.3, 38.7, 38.3, 28.3, 20.9; ¹⁹F RMN (471 MHz, DMSO-d₆) δ -114.9 (m), -118.2 (m). HRMS calc. para C₃₀H₃₄F₂N₄O₅SNa [M+Na]⁺: 623.2116. Hallado: 623.2117.

Ejemplo 42 - Síntesis de PKS21229



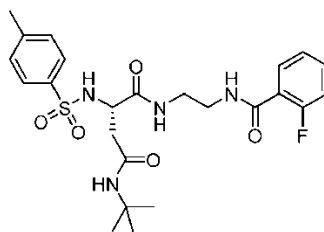
El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU, de ácido 4-fenilpiridin-2-carboxílico (10.0 mg, 50 μ mol) y PKS21183 (24.9 mg, 50 μ mol). Una vez completada la reacción, la mezcla se purificó mediante LCMS preparativa, para dar el producto (16.0 mg, 57 %) como un sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.91 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 8.73 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 8.03 (t, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.96 (dd, J = 4.9; 2.3 Hz, 1 H), 7.88 (d, J = 7.4 Hz, 2 H), 7.79 (br, 1 H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 7.62 - 7.50 (m, 3 H), 7.38 (s, 1 H), 7.30 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 4.06 - 3.95 (m, 1 H), 3.34 - 3.22 (m, 2 H), 3.14 - 2.99 (m, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 2.34 - 2.30 (m, 1 H), 2.22 (dd, J = 14.6; 7.1 Hz, 1 H), 1.18 (s, 9 H); ^{13}C RMN (126 MHz, DMSO- d_6) δ 170.1; 168.0; 164.0; 150.8; 149.1; 148.6; 142.4; 138.1; 136.7; 129.7; 129.4; 129.2; 126.9; 126.6; 123.7; 119.0; 53.7; 50.1; 39.5; 38.6; 38.4; 28.4; 20.9. HRMS calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_5\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 588.2257. Hallado: 588.2238.

Ejemplo 43 - Síntesis de PKS21282



El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU, de ácido 3-(1H-pirazol-3-il) benzoico (6.2 mg, 33 μ mol) y PKS21183 (15.0 mg, 30 μ mol). Una vez completada la reacción, la mezcla se purificó mediante LCMS preparativa, para dar el producto (10.6 mg, 64 %) como un sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.40 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.27 - 8.22 (m, 1 H), 8.00 (t, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.95 (dt, J = 7.7; 1.4 Hz, 1 H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.77 - 7.75 (m, 1 H), 7.74 (dt, J = 7.7; 1.4 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.49 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 6.76 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 4.04 - 3.96 (m, 1 H), 3.23 - 3.15 (m, 2 H), 3.11 - 2.95 (m, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 2.33 (dd, J = 14.6; 7.23 Hz, 1 H), 2.21 (dd, J = 14.6; 6.8 Hz, 1 H), 1.16 (s, 9 H); ^{13}C RMN (126 MHz, DMSO- d_6) δ 170.2; 168.1; 166.2; 148.0; 142.5; 138.1; 134.9; 133.0; 131.9; 129.3; 128.7; 127.7; 126.6; 126.1; 124.0; 102.2; 53.7; 50.1; 39.5; 38.8; 38.4; 28.4; 21.0.

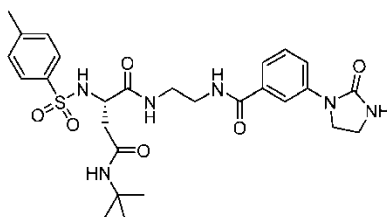
Ejemplo 44 - Síntesis de PKS21291



El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU, de ácido 2-fluorobenzoico (4.6 mg, 33 μ mol) y PKS21183 (15.0 mg, 30 μ mol). Una vez completada la reacción, la mezcla se purificó mediante LCMS preparativa, para dar el producto (13.9 mg, 91 %) como un sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.22 - 8.13 (m, 1 H), 7.95 (t, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.78 (br, 1 H), 7.68 - 7.60 (m, 3 H), 7.57 - 7.47 (m, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.35 - 7.23 (m, 4 H), 4.03 - 3.92 (m, 1 H), 3.24 - 3.08 (m, 2 H), 3.08 - 2.92 (m, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 2.31 (dd, J = 14.6; 7.1 Hz, 1 H), 2.19 (dd, J = 14.6; 6.8 Hz, 1 H), 1.15 (s, 9 H); ^{13}C RMN (126 MHz, DMSO- d_6) δ 170.1; 168.1; 163.7; 159.1 (d, J = 249.0 Hz), 142.5; 138.1; 132.4 (d, J = 8.8 Hz), 130.2; 129.2; 126.6; 124.4 (d, J = 2.5 Hz), 123.9 (d, J = 14.5 Hz), 116.1 (d, J = 21.8 Hz), 53.7; 50.1; 39.4; 38.7; 38.2; 28.4; 20.9; ^{19}F RMN (471 MHz, DMSO- d_6) δ -116.5 (m).

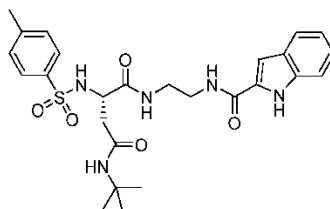
ES 2 905 008 T3

Ejemplo 45 - Síntesis de PKS21295



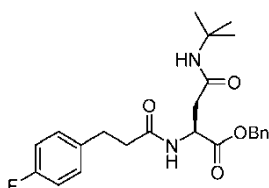
El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU, de ácido 3-(2-oxoimidazolidin-1-il) benzoico (6.80 mg, 33 μ mol) y PKS21183 (15.0 mg, 30 μ mol). Una vez completada la reacción, la mezcla se purificó mediante LCMS preparativa, para dar el producto (14.1 mg, 82 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.29 (t, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 7.99 (t, *J* = 5.7 Hz, 1 H), 7.86 - 7.80 (m, 2 H), 7.79 (br, 1 H), 7.64 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.45 - 7.39 (m, 2 H), 7.37 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.29 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.03 (s, 1 H), 3.99 (t, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 3.91 - 3.84 (m, 2 H), 3.45 - 3.39 (m, 2 H), 3.20 - 3.12 (m, 2 H), 3.08 - 2.92 (m, 2 H), 2.38 - 2.28 (m, 1 H), 2.33 (s, 3 H), 2.20 (dd, *J* = 14.5, 6.9 Hz, 1 H), 1.16 (s, 9 H). ¹³C RMN (126 MHz, DMSO-d₆) δ 170.2, 168.1, 166.4, 158.9, 142.5, 140.8, 138.1, 135.0, 129.2, 128.4, 126.6, 120.0, 119.7, 115.6, 53.7, 50.1, 44.5, 39.5, 38.8, 38.4, 36.5, 28.4, 20.9.

Ejemplo 46 - Síntesis de PKS21315



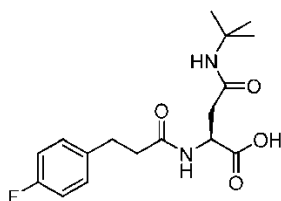
El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU, de ácido 1*H*-indol-2-carboxílico (4.83 mg, 30.00 μ mol) y PKS21183 (15.0 mg, 30 μ mol). Una vez completada la reacción, la mezcla se purificó mediante LCMS preparativa, para dar el producto (9.9 mg, 63 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.58 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 8.36 (t, *J* = 5.7 Hz, 1 H), 8.02 (t, *J* = 5.8 Hz, 1 H), 7.81 (br, 1 H), 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.59 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 7.45 - 7.39 (m, 2 H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.08 (d, *J* = 1.9 Hz, 1 H), 7.03 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 4.04 - 3.96 (m, 1 H), 3.22 - 3.15 (m, 2 H), 3.09 - 2.93 (m, 2 H), 2.38 - 2.29 (m, 4 H), 2.22 (dd, *J* = 14.5, 6.8 Hz, 1 H), 1.18 (s, 9 H). ¹³C RMN (126 MHz, DMSO-d₆) δ 170.2, 168.1, 161.1, 142.5, 138.1, 136.4, 131.7, 129.2, 127.1, 126.6, 123.2, 121.4, 119.7, 112.3, 102.4, 53.8, 50.1, 39.5, 38.5, 38.2, 28.4, 21.0.

Ejemplo 47 - Síntesis de PKS21242



El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU, de ácido 3-(4-fluorofenil) propanoico (223.7 mg, 1.33 mmol) y bencil éster de *N*-*tert*-butil-L-aspargina (sal de TFA; 521.9 mg, 1.33 mmol). Una vez completada la reacción, se añadió agua. El precipitado blanco formado, se filtró, se lavó con agua y se secó al aire para dar el producto (515.0 mg, 90 %) como un sólido blanco. El producto era puro (por RMN) y se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7.37 - 7.28 (m, 5 H), 7.18 - 7.09 (m, 2 H), 6.98 - 6.90 (m, 2 H), 6.88 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 5.28 (s, 1 H), 5.20 (d, *J* = 12.3 Hz, 1 H), 5.14 (d, *J* = 12.3 Hz, 1 H), 4.84 - 4.76 (m, 1 H), 2.92 (t, *J* = 7.9 Hz, 2 H), 2.80 (dd, *J* = 15.8, 3.8 Hz, 1 H), 2.56 - 2.44 (m, 3 H), 1.27 (s, 9 H).

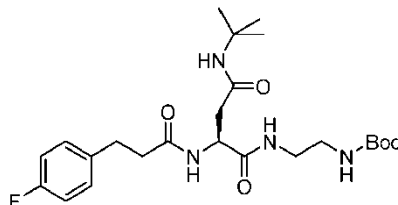
Ejemplo 48 - Síntesis de PKS21243



El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general para O-desbencilación de PKS21242 (515.0 mg, 1.20 mmol). Una vez completada la reacción, la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se evaporó y se secó para dar el producto (405.0 mg, cuant.) como un sólido blanco. El producto se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.50 (s, 1 H), 8.04 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.27 - 7.16 (m, 2 H), 7.10 - 7.01 (m, 2 H), 4.52 - 4.41 (m, 1 H), 2.78 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H), 2.49 - 2.44 (m, 1 H), 2.42 - 2.34 (m, 3 H), 1.22 (s, 9 H).

5

Ejemplo 49 - Síntesis de PKS21246

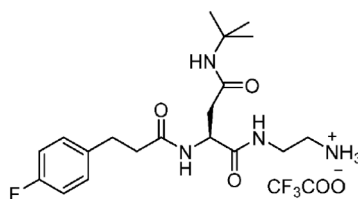


El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general de acoplamiento mediado por HATU, de PKS21243 (310.0 mg, 0.916 mmol) y N-Boc-etilendiamina (146.8 mg, 0.916 mmol). Una vez completada la reacción, se añadió agua. El precipitado blanco formado, se filtró, se lavó con agua y se secó al aire para dar el producto (393.0 mg, 89 %) como un sólido blanco. El producto se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.80 (t, *J* = 5.9 Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.27 - 7.18 (m, 2 H), 7.11 - 7.02 (m, 2 H), 6.75 (t, *J* = 5.7 Hz, 1 H), 4.51 - 4.39 (m, 1 H), 3.13 - 2.90 (m, 4 H), 2.78 (t, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 2.43 - 2.36 (m, 3 H), 2.29 (dd, *J* = 14.7, 7.8 Hz, 1 H), 1.37 (s, 9 H), 1.21 (s, 9 H).

10

15

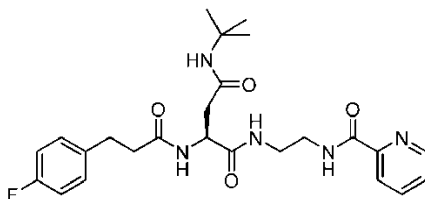
Ejemplo 50 - Síntesis de PKS21249



El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general para la desprotección de Boc de PKS21246 (390.0 mg, 0.812 mmol). el producto crudo aislado se secó al vacío y se trituró con éter dietílico. Se decantó el éter dietílico y se secó el sólido blanco para dar el producto (400 mg, cuant.). El producto se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.08 - 8.03 (m, 2H), 7.76 (br, 3H), 7.56 (s, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 2H), 7.10 - 7.02 (m, 2H), 4.50 - 4.38 (m, 1H), 3.40 - 3.30 (m, 1H), 3.28 - 3.16 (m, 1H), 2.92 - 2.81 (m, 2H), 2.78 (t, *J* = 7.9 Hz, 2 H), 2.47 - 2.31 (m, 4 H), 1.22 (s, 9 H).

20

Ejemplo 51 - Síntesis de PKS21254



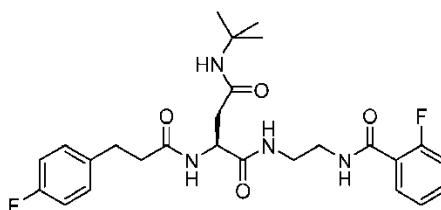
25

El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU, de ácido picolínico (6.2 mg, 51 μmol) y PKS21249 (25.0 mg, 51 μmol). Una vez completada la reacción, la mezcla se purificó mediante LCMS preparativa, para dar el producto (19.5 mg, 79 %) como un sólido blancuzco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.90 (t, *J* = 6.1 Hz, 1 H), 8.62 (d, *J* = 4.5 Hz, 1 H), 8.02 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 8.00 - 7.90 (m, 3 H), 7.63 - 7.54 (m, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.26 - 7.16 (m, 2 H), 7.13 - 7.01 (m, 2 H), 4.54 - 4.43 (m, 1H), 3.41 - 3.34 (m, 2H), 3.29 - 3.15 (m, 2H), 2.76 (t, *J* = 7.9 Hz, 2 H), 2.45 - 2.32 (m, 3 H), 2.28 (dd, *J* = 14.5, 8.0 Hz, 1 H), 1.19 (s, 9 H); ¹³C RMN (126 MHz, DMSO-d₆) δ 171.2, 171.0, 168.8, 164.2, 160.6 (d, *J* = 240.0 Hz), 149.9, 148.3, 137.7, 137.4 (d, *J* = 2.7 Hz), 129.9 (d, *J* = 8.7 Hz), 126.5, 121.9, 114.9 (d, *J* = 21.0 Hz), 50.1, 50.0, 38.8, 38.7, 38.6, 36.9, 30.1, 28.4. HRMS calc. para C₂₅H₃₂FN₅O₄Na [M+Na]⁺: 508.2336. Hallado: 508.2324.

30

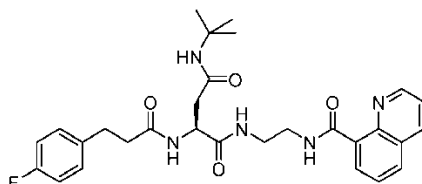
35

Ejemplo 52 - Síntesis de PKS21255



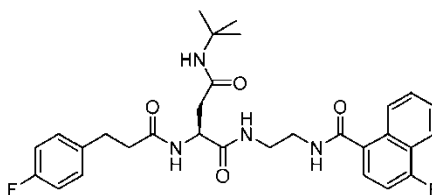
El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU, de ácido 2-fluorobenzoico (7.1 mg, 51 μmol) y PKS21249 (25.0 mg, 51 μmol). Una vez completada la reacción, la mezcla se purificó mediante LCMS preparativa, para dar el producto (20.8 mg, 82 %) como un sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (t, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 7.97 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.95 - 7.90 (m, 1 H), 7.65 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.56 - 7.46 (m, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.30 - 7.23 (m, 2 H), 7.23 - 7.17 (m, 2 H), 7.10 - 7.03 (m, 2 H), 4.52 - 4.41 (m, 1H), 3.32 - 3.28 (m, 2H), 3.27 - 3.13 (m, 2H), 2.76 (t, $J = 7.9$ Hz, 2 H), 2.46 - 2.35 (m, 3 H), 2.29 (dd, $J = 14.8$, 7.8 Hz, 1 H), 1.22 - 1.13 (m, 9 H); ^{13}C RMN (126 MHz, DMSO-d_6) δ 171.3. 171.1. 168.8. 163.9. 160.6 (d, $J = 240.3$ Hz), 159.1 (d, $J = 249.3$ Hz), 137.4. 132.4 (d, $J = 9.0$ Hz), 130.2 (d, $J = 1.6$ Hz), 129.9. 124.4 (d, $J = 2.7$ Hz), 123.9 (d, $J = 14.4$ Hz), 116.1 (d, $J = 23.4$ Hz), 114.9 (d, $J = 21.4$ Hz), 50.1. 50.0. 38.9. 38.6. 38.5. 36.9. 30.1. 28.4; ^{19}F RMN (471 MHz, DMSO-d_6) δ -116.5 (m), -119.8 (m). HRMS calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 521.2289. Hallado: 521.2311.

Ejemplo 53 - Síntesis de PKS21258



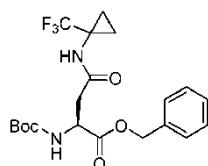
El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU, de ácido quinolina-8-carboxílico (8.8 mg, 51 μmol) y PKS21249 (25.0 mg, 51 μmol). Una vez completada la reacción, la mezcla se purificó mediante LCMS preparativa, para dar el producto (18.8 mg, 69 %) como un sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.91 (t, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 9.07 (dd, $J = 4.3$; 2.1 Hz, 1 H), 8.59 - 8.50 (m, 2 H), 8.19 (dd, $J = 8.1$, 2.1 Hz, 1 H), 8.01 (t, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 7.97 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.76 - 7.71 (m, 1 H), 7.69 - 7.65 (m, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.22 - 7.14 (m, 2 H), 7.09 - 7.01 (m, 2 H), 4.59 - 4.45 (m, 1H), 3.55 - 3.46 (m, 2H), 3.33 - 3.23 (m, 2H), 2.74 (t, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 2.42 (dd, $J = 14.4$, 5.2 Hz, 1 H), 2.37 (t, $J = 7.7$ Hz, 2 H), 2.29 (dd, $J = 14.4$, 8.3 Hz, 1 H), 1.18 (s, 9 H); ^{13}C RMN (126 MHz, DMSO-d_6) δ 171.3. 171.0. 168.8. 165.4. 160.6 (d, $J = 241.1$ Hz), 150.4. 144.7. 137.9. 137.4. 132.4. 132.1. 129.9 (d, $J = 8.2$ Hz), 129.2. 128.2. 126.3. 121.5. 114.9 (d, $J = 20.1$ Hz), 50.1. 50.0. 38.9. 38.8. 38.7. 36.9. 30.1. 28.4. ^{19}F RMN (471 MHz, DMSO-d_6) δ -119.8 (m). HRMS calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{FN}_5\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 558.2493. Hallado: 558.2484.

Ejemplo 54 - Síntesis de PKS21259



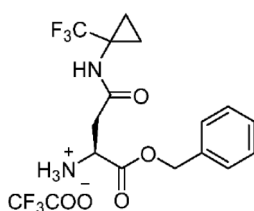
El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU, de ácido 4-fluoronaftalen-1-carboxílico (9.6 mg, 51 μmol) y PKS21249 (25.0 mg, 51 μmol). Una vez completada la reacción, la mezcla se purificó mediante LCMS preparativa, para dar el producto (22.4 mg, 80 %) como un sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (t, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 8.34 - 8.27 (m, 1 H), 8.12 - 8.06 (m, 1 H), 8.04 - 7.97 (m, 2 H), 7.71 - 7.62 (m, 3 H), 7.41 - 7.31 (m, 2 H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 7.09 - 7.00 (m, 2H), 4.55 - 4.45 (m, 1H), 3.44 - 3.36 (m, 2H), 3.33 - 3.19 (m, 2H), 2.74 (t, $J = 7.9$ Hz, 2 H), 2.44 (dd, $J = 14.7$, 6.1 Hz, 1 H), 2.40 - 2.34 (m, 2 H), 2.31 (dd, $J = 14.7$, 7.8 Hz, 1 H), 1.17 (s, 9 H); ^{13}C RMN (126 MHz, DMSO-d_6) δ 171.3. 171.1. 168.9. 168.0. 160.6 (d, $J = 241.5$ Hz), 158.6 (d, $J = 252.5$ Hz), 137.4. 131.5 (d, $J = 4.7$ Hz), 131.2 (d, $J = 3.3$ Hz), 129.9 (d, $J = 7.3$ Hz), 127.9. 127.0. 126.0 (d, $J = 9.1$ Hz), 125.8. 122.8 (d, $J = 16.3$ Hz), 120.0 (d, $J = 5.5$ Hz), 114.9 (d, $J = 20.5$ Hz), 108.7 (d, $J = 19.9$ Hz), 50.2. 50.0. 38.9. 38.7. 38.6. 36.9. 30.1. 28.4; ^{19}F RMN (471 MHz, DMSO-d_6) δ -119.8 (m), -122.6 (m). HRMS calc. para $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 575.2446. Hallado: 575.2437.

Ejemplo 55 - Síntesis de PKS21263



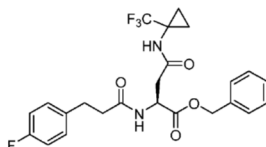
5 El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU, de Boc-Asp-OBn (64.7 mg, 0.20 mmol) y 1-(trifluorometil) ciclopropanamina (25.8 mg, 0.20 mmol). Una vez completada la reacción (2 horas), se añadió agua y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El precipitado blanco formado se filtró, se lavó con agua y se secó al aire para dar el producto (75 mg, 87 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7.40 - 7.28 (m, 5H), 6.19 - 6.07 (m, 1H), 5.79 - 5.61 (m, 1H), 5.19 (d, *J* = 12.3 Hz, 1 H), 5.15 (d, *J* = 12.3 Hz, 1 H), 4.65 - 4.46 (m, 1 H), 2.91 - 2.81 (m, 1 H), 2.72 (dd, *J* = 15.5, 3.9 Hz, 1 H), 1.42 (s, 9 H), 1.32 - 1.25 (m, 2 H), 1.07 - 1.00 (m, 2 H).

Ejemplo 56 - Síntesis de PKS21264



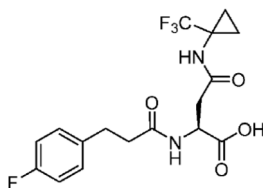
10 El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general para la desprotección de Boc de PKS21263 (70.0 mg, 0.163 mmol). Una vez completada la reacción, se evaporaron el exceso de ácido trifluoroacético y diclorometano. El producto crudo se secó al vacío y se trituró con hexano. Se decantó el hexano y se secó la goma incolora al vacío, para dar el producto (72 mg, cuant.). El producto se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.00 (s, 1 H), 8.39 (br, 3 H), 7.42 - 7.32 (m, 5 H), 5.23 - 5.13 (m, 2 H), 4.45 - 4.30 (m, 1 H), 2.80 - 2.74 (m, 2 H), 1.29 - 1.17 (m, 2H), 1.01 - 0.86 (m, 2H).

Ejemplo 57 - Síntesis de PKS21267



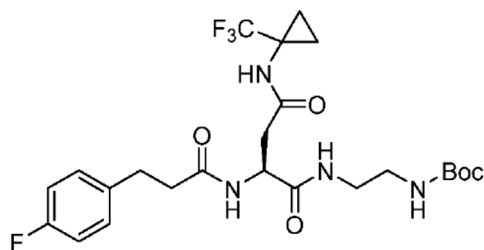
20 El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU, de ácido 3-(4-fluorofenil) propanoico (26.9 mg, 0.160 mmol) y PKS21264 (71.1 mg, 0.160 mmol). Una vez completada la reacción, se añadió agua y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El precipitado blanco formado se filtró, se lavó con agua y se secó al aire para dar el producto (70 mg, 91 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7.41 - 7.27 (m, 5H), 7.17 - 7.08 (m, 2H), 6.99 - 6.87 (m, 2H), 6.70 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 6.12 (s, 1 H), 5.21 - 5.08 (m, 2 H), 4.96 - 4.75 (m, 1 H), 2.95 - 2.82 (m, 3 H), 2.69 - 2.60 (m, 1 H), 2.57 - 2.42 (m, 2 H), 1.33 - 1.21 (m, 2 H), 1.05 - 0.91 (m, 2 H).

Ejemplo 58 - Síntesis de PKS21269



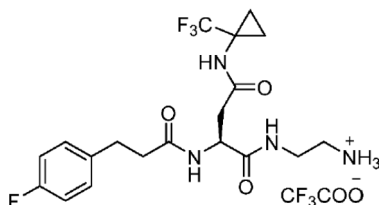
30 El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general para O-desbencilación de PKS21267 (65.0 mg, 0.135 mmol). Una vez completada la reacción, la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se evaporó y se secó para dar el producto (52.8 mg, cuant.) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.60 (br, 1H), 8.78 - 8.64 (m, 1H), 8.14 - 8.02 (m, 1H), 7.29 - 7.16 (m, 2H), 7.11 - 6.99 (m, 2H), 4.57 - 4.38 (m, 1 H), 2.77 (t, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 2.54 (dd, *J* = 15.3, 5.9 Hz, 1 H), 2.45 - 2.33 (m, 3 H), 1.25 - 1.12 (m, 2 H), 1.03 - 0.88 (m, 2 H).

Ejemplo 59 - Síntesis de PKS21273



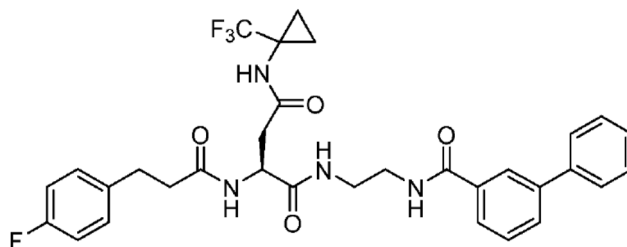
5 El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general de acoplamiento mediado por HATU, de PKS21269 (52.8 mg, 0.135 mmol) y N-Boc-etilendiamina (23.8 mg, 0.149 mmol). Una vez completada la reacción, se añadió agua y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El precipitado blanco formado se filtró, se lavó con agua y se secó al aire para dar el producto (70 mg, 97 %) como un sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.59 (s, 1 H), 8.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.83 (t, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 7.29 - 7.20 (m, 2 H), 7.13 - 7.04 (m, 2 H), 6.78 (t, 1 H), 4.59 - 4.45 (m, 1 H), 3.15 - 2.90 (m, 4 H), 2.79 (t, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 2.56 - 2.48 (m, 1 H), 2.45 - 2.36 (m, 2 H), 2.32 (dd, $J = 15.2, 7.7$ Hz, 1 H), 1.39 (s, 9 H), 1.24 - 1.16 (m, 2 H), 1.02 - 0.93 (m, 2 H).

10 Ejemplo 60 - Síntesis de PKS21275



15 El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general para la desprotección de Boc de PKS21273 (65.0 mg, 0.122 mmol). Una vez completada la reacción (1.5 horas), se evaporaron el exceso de ácido trifluoroacético y diclorometano. El producto crudo se secó al vacío y se trituró con éter dietílico para dar un sólido blanco. Se decantó el éter dietílico y se secó el sólido blanco al vacío, para dar el producto (62.3 mg, 93 %). El producto se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.70 (s, 1 H), 8.10 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 8.02 (t, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 7.70 (br, 3 H), 7.27 - 7.16 (m, 2 H), 7.14 - 7.01 (m, 2 H), 4.55 - 4.42 (m, 1 H), 3.36 - 3.27 (m, 1 H), 3.27 - 3.18 (m, 1H), 2.88 - 2.80 (m, 2H), 2.78 (t, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 2.57 - 2.51 (m, 1 H), 2.44 - 2.32 (m, 3 H), 1.24 - 1.14 (m, 2 H), 1.01 - 0.89 (m, 2 H).

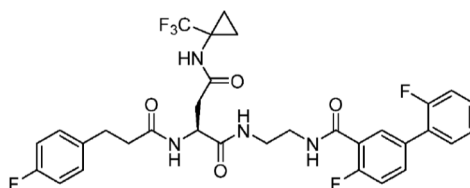
20 Ejemplo 61 - Síntesis de PKS21278



25 El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU, de ácido 3-fenilbenzoico (5.5 mg, 28 μmol) y PKS21275 (13.7 mg, 25 μmol). La mezcla se purificó mediante LCMS preparativa, para dar el producto (12.3 mg, 80 %) como un sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.61 (s, 1 H), 8.58 (t, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 8.15 - 8.10 (m, 1 H), 8.04 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.98 (t, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 7.86 - 7.79 (m, 2 H), 7.72 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.54 (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 7.48 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.39 (t, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 7.18 (dd, $J = 8.5, 5.6$ Hz, 2H), 7.09 - 7.02 (m, 2H), 4.57 - 4.50 (m, 1H), 3.30 - 3.15 (m, 4H), 2.74 (t, $J = 7.9$ Hz, 2 H), 2.55 - 2.50 (m, 1 H), 2.43 - 2.34 (m, 2 H), 2.31 (dd, $J = 16.4, 8.8$ Hz, 1 H), 1.19 - 1.13 (m, 2 H), 0.94 (d, $J = 6.3$ Hz, 2 H); ^{13}C RMN (126 MHz, DMSO- d_6) δ 171.2. 170.9. 170.4. 166.4. 160.6 (d, $J = 241.5$ Hz), 140.2. 139.5. 137.4. 135.1. 129.9 (d, $J = 8.5$ Hz), 129.3. 129.0. 129.0. 127.8. 126.8. 126.4. 125.4 (q, $J = 275.9$ Hz), 125.4. 114.9 (d, $J = 20.1$ Hz), 49.8. 38.9. 38.7. 37.8. 36.9. 31.8 (q, $J = 36.8$ Hz), 30.0. 11.0. 10.9; ^{19}F RMN (471 MHz, DMSO- d_6) δ -74.3 (s), -119.8 (m). HRMS calc. para $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 635.2257. Hallado: 635.2267.

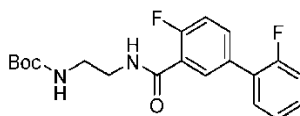
30

Ejemplo 62 - Síntesis de PKS21279



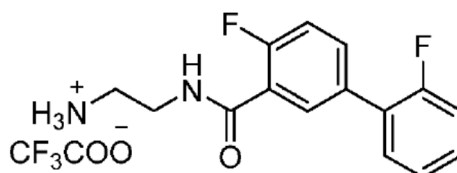
El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU, de ácido 2-fluoro-5-(2-fluorofenil) benzoico (6.4 mg, 28 μmol) y PKS21275 (13.7 mg, 25 μmol). La mezcla se purificó mediante LCMS preparativa, para dar el producto (13.2 mg, 81 %) como un sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.59 (s, 1 H), 8.43 - 8.33 (m, 1 H), 8.02 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.94 (t, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.79 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1 H), 7.72 - 7.66 (m, 1 H), 7.56 (td, J = 7.9; 1.9 Hz, 1 H), 7.48 - 7.36 (m, 2 H), 7.35 - 7.27 (m, 2 H), 7.18 (dd, J = 8.5, 5.6 Hz, 2H), 7.08 - 7.01 (m, 2H), 4.56 - 4.46 (m, 1H), 3.47 - 3.26 (m, 2H), 3.26 - 3.11 (m, 2H), 2.73 (t, J = 7.8 Hz, 2 H), 2.55 - 2.50 (m, 1 H), 2.41 - 2.25 (m, 3 H), 1.19 - 1.10 (m, 2 H), 0.96 - 0.88 (m, 2 H); ^{13}C RMN (126 MHz, DMSO- d_6) δ 171.2, 170.9, 170.3, 163.6, 160.6 (d, J = 241.6 Hz), 159.8 (d, J = 246.4 Hz), 158.8 (d, J = 251.4 Hz), 137.4, 132.7 (d, J = 6.0 Hz), 131.3, 130.8, 130.4, 130.0 (d, J = 8.8 Hz), 129.9 (d, J = 7.2 Hz), 126.6 (d, J = 14.4 Hz), 125.4 (q, J = 275.8 Hz), 125.3 - 124.9 (m), 124.2 (d, J = 14.6 Hz), 116.5 (d, J = 22.1 Hz), 116.2 (d, J = 21.9 Hz), 114.9 (d, J = 21.6 Hz), 49.8, 38.9, 38.5, 37.7, 36.8, 31.7 (q, J = 37.1 Hz), 30.0, 11.0, 10.9; ^{19}F RMN (471 MHz, DMSO- d_6) δ -74.4 (s), -117.8 (m), -119.8 (m), -120.8 (m). HRMS calc. para $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 671.2069. Hallado: 671.2053.

Ejemplo 63 - Síntesis de PKS21270



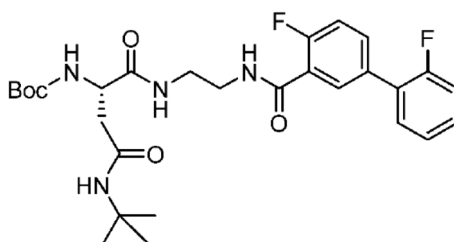
El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU, de ácido 2-fluoro-5-(2-fluorofenil) benzoico (117.10 mg, 500 μmol) y *N*-boc-etilendiamina (88.12 mg, 550 μmol). Una vez completada la reacción, se añadió agua y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El precipitado blanco formado se filtró, se lavó con agua y se secó al aire para dar el producto (160.0 mg, 85 %) como un sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, cloroformo- d) δ 8.22 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.69 - 7.62 (m, 1 H), 7.48 - 7.40 (m, 1 H), 7.36 - 7.29 (m, 1 H), 7.25 - 7.10 (m, 4 H), 4.96 (br, 1 H), 3.64 - 3.58 (m, 2 H), 3.43 - 3.37 (m, 2 H), 1.42 (s, 9 H).

Ejemplo 64 - Síntesis de PKS21274



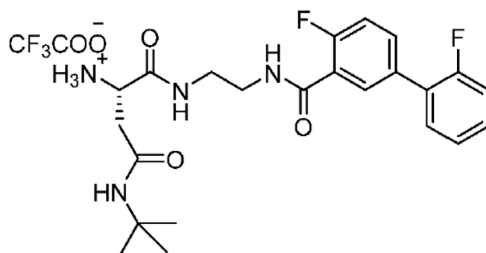
El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general para la desprotección de Boc de PKS21270 (150.0 mg, 399 μmol). Una vez completada la reacción, se evaporaron el exceso de ácido trifluoroacético y diclorometano. El producto crudo se secó al vacío y se trituró con éter dietílico para dar un sólido blanco. Se decantó el éter dietílico y se secó un sólido blanco al vacío, para dar el producto (155 mg, cuant.). El producto se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.61 - 8.50 (m, 1 H), 8.04 - 7.76 (m, 4 H), 7.76 - 7.67 (m, 1 H), 7.61 - 7.51 (m, 1 H), 7.49 - 7.39 (m, 2 H), 7.38 - 7.30 (m, 2 H), 3.59 - 3.46 (m, 2 H), 3.07 - 2.93 (m, 2 H).

Ejemplo 65 [Ejemplo de referencia] - Síntesis de PKS21277



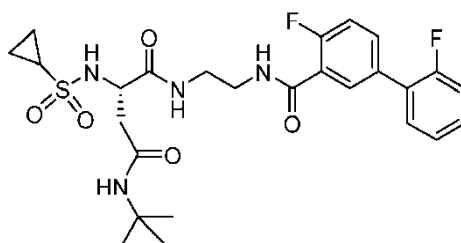
El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU, de ácido (2S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-(*tert*-butilamino)-4-oxo-butanoico (28.8 mg, 100 μ mol) y PKS21274 (39.0 mg, 100 μ mol). Una vez completada la reacción, la mezcla se purificó mediante LCMS preparativa, para dar el producto (43.0 mg, 79 %) como un sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.44 - 8.33 (m, 1H), 7.98 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.83 - 7.75 (m, 1 H), 7.74 - 7.67 (m, 1 H), 7.60 - 7.52 (m, 1 H), 7.48 - 7.42 (m, 1 H), 7.42 - 7.29 (m, 4 H), 6.74 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 4.24 - 4.13 (m, 1 H), 3.40 - 3.24 (m, 3 H), 3.24 - 3.15 (m, 1 H), 2.38 (dd, J = 14.3, 5.4 Hz, 1 H), 2.30 (dd, J = 14.3, 8.4 Hz, 1 H), 1.34 (s, 9 H), 1.19 (s, 9 H). HRMS calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 569.2551. Hallado: 569.2564.

Ejemplo 66 - Síntesis de PKS21284



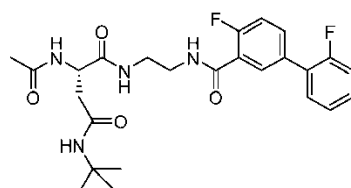
El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general para la desprotección de Boc de PKS21277 (21.0 mg, 38 μ mol). Una vez completada la reacción, se evaporaron el exceso de ácido trifluoroacético y diclorometano. El producto crudo se purificó mediante LCMS preparativa, para dar el producto (19.0 mg, 88 %) como una goma incolora. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.49 (t, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.46 - 8.41 (m, 1 H), 8.10 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 7.82 - 7.78 (m, 2H), 7.73 - 7.69 (m, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 4.00 - 3.94 (m, 1 H), 3.43 - 3.29 (m, 3 H), 3.29 - 3.19 (m, 1 H), 2.65 (dd, J = 16.5, 5.1 Hz, 1 H), 2.55 (dd, J = 16.5, 7.8 Hz, 1 H), 1.22 (s, 9 H).

Ejemplo 67 - Síntesis de PKS21293



A una solución de PKS21284 (10.7 mg, 19 μ mol) en diclorometano (1.00 ml), se añadió trietilamina (5.77 mg, 57.00 μ mol, 7.90 μ l) a 0 $^\circ\text{C}$. La solución se calentó a temperatura ambiente (durante 15 minutos) y se añadió cloruro de ciclopropanosulfonilo (5.3 mg, 38 μ mol) en una porción. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Una vez completada la reacción, se evaporó el diclorometano y se purificó el producto crudo mediante LCMS preparativa, para dar el producto (9.2 mg, 88 %) en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.40 - 8.35 (m, 1H), 8.12 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.80 - 7.76 (m, 1 H), 7.72 - 7.67 (m, 1 H), 7.57 (td, J = 7.9; 1.7 Hz, 1 H), 7.49 - 7.37 (m, 3 H), 7.36 - 7.29 (m, 3 H), 4.14 - 4.03 (m, 1 H), 3.42 - 3.25 (m, 3 H), 3.25 - 3.16 (m, 1H), 2.49 - 2.42 (m, 2H), 2.37 (dd, J = 14.8, 7.4 Hz, 1 H), 1.19 (s, 9 H), 0.89 - 0.78 (m, 4 H). ^{13}C RMN (126 MHz, DMSO- d_6) δ 171.2, 168.4, 163.5, 159.0 (d, J = 247.3 Hz), 158.8 (d, J = 251.1 Hz), 132.9 - 132.5 (m), 131.3 (d, J = 2.6 Hz), 130.8, 130.3, 130.0 (d, J = 7.4 Hz), 126.6 (d, J = 12.8 Hz), 125.1 (d, J = 2.9 Hz), 124.2 (d, J = 14.6 Hz), 116.5 (d, J = 22.9 Hz), 116.2 (d, J = 22.1 Hz), 53.8, 50.1, 39.8, 39.0, 38.4, 30.2, 28.4, 5.0, 4.8. ^{19}F RMN (471 MHz, DMSO- d_6) δ -117.8 (m), -120.8 (m).

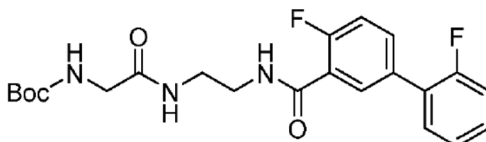
Ejemplo 68 - Síntesis de PKS21294



Se añadieron base de Hunig (8.7 mg, 67 μ mol, 11.7 μ l) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (1.4 mg, 11 μ mol) a una solución de PKS21284 (12.5 mg, 22 μ mol) en diclorometano (1.00 ml) a 0 $^\circ\text{C}$. La solución se agitó durante 5 minutos y se añadió anhídrido acético (2.7 mg, 26.8 μ mol, 2.5 μ l). La mezcla de reacción se agitó a 0 $^\circ\text{C}$ durante 1 hora. Una vez completada la reacción, se evaporó el diclorometano y se purificó el producto crudo mediante LCMS preparativa, para

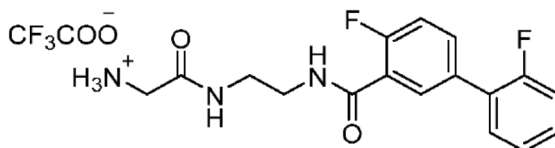
dar el producto (7.1 mg, 65 %) como un sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.43 - 8.33 (m, 1H), 7.98 (t, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.95 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.81 - 7.77 (m, 1 H), 7.72 - 7.67 (m, 1 H), 7.57 (td, J = 7.9, 1.7 Hz, 1 H), 7.48 - 7.42 (m, 1 H), 7.39 (dd, J = 10.2, 8.6 Hz, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 3H), 4.50 - 4.39 (m, 1H), 3.41 - 3.28 (m, 2H), 3.28 - 3.12 (m, 2H), 2.42 (dd, J = 14.5, 5.8 Hz, 1 H), 2.29 (dd, J = 14.5, 8.1 Hz, 1 H), 1.80 (s, 3 H), 1.18 (s, 9 H); ^{13}C RMN (126 MHz, DMSO- d_6) δ 171.4, 169.0, 168.9, 163.6, 159.0 (d, J = 246.9 Hz), 158.8 (d, J = 252.6 Hz), 132.8 - 132.5 (m), 131.4 - 131.2 (m), 130.8, 130.3, 130.0 (d, J = 7.5 Hz), 126.6 (d, J = 12.8 Hz), 125.0 (d, J = 2.5 Hz), 124.2 (d, J = 14.5 Hz), 116.5 (d, J = 22.1 Hz), 116.2 (d, J = 21.9 Hz), 50.2, 50.0, 39.0, 38.7, 38.5, 28.4, 22.6; ^{19}F RMN (471 MHz, DMSO- d_6) δ -117.9 (m), -120.8 (m).

Ejemplo 69 [Ejemplo de referencia] - Síntesis de PKS21276



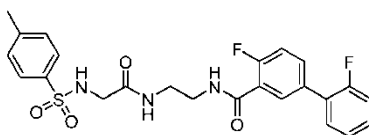
El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento de Boc-glicina mediado por HATU (19.3 mg, 110 μmol) y PKS21274 (39.0 mg, 100 μmol). Una vez completada la reacción, la mezcla se purificó mediante LCMS preparativa, para dar el producto (38.0 mg, 88 %) como un sólido incoloro. ^1H RMN (500 MHz, cloroformo- d) δ 8.23 - 8.16 (m, 1 H), 7.69 - 7.62 (m, 1 H), 7.47 - 7.40 (m, 1 H), 7.37 - 7.31 (m, 1 H), 7.26 - 7.11 (m, 4 H), 6.89 (t, J = 5.7 Hz, 1 H), 5.16 (br, 1 H), 3.80 (d, J = 4.2 Hz, 2 H), 3.67 - 3.61 (m, 2 H), 3.57 - 3.51 (m, 2 H), 1.41 (s, 9 H).

Ejemplo 70 - Síntesis de PKS21285



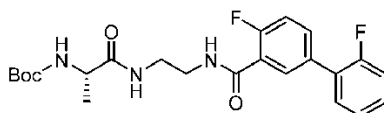
El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general para la desprotección de Boc de PKS21276 (32.0 mg, 74 μmol). Una vez completada la reacción, se evaporaron el exceso de ácido trifluoroacético y diclorometano. El producto crudo se secó al vacío para dar un producto (33 mg, cuant.). El producto se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.52 - 8.43 (m, 2H), 8.09 - 7.98 (m, 3H), 7.82 - 7.77 (m, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.57 (td, J = 7.9; 1.7 Hz, 1 H), 7.48 - 7.38 (m, 2 H), 7.37 - 7.30 (m, 2 H), 3.56 - 3.49 (m, 2 H), 3.41 - 3.34 (m, 2 H), 3.34 - 3.28 (m, 2H).

Ejemplo 71 [Ejemplo de referencia] - Síntesis de PKS21289



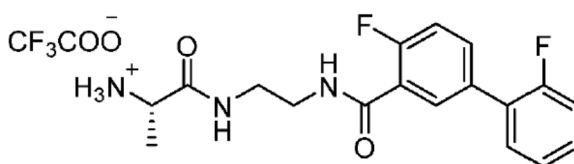
El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general para la preparación de sulfonamida de PKS21285 (16.00 mg, 35.77 μmol) con cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (13.6 mg, 72 μmol). Una vez completada la reacción, se evaporó el diclorometano y se purificó el producto crudo mediante LCMS preparativa, para dar el producto (14.8 mg, 85 %) como un sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.43 - 8.34 (m, 1H), 8.02 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.80 - 7.74 (m, 1 H), 7.73 - 7.69 (m, 1 H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.57 (td, J = 7.9, 1.9 Hz, 1 H), 7.49 - 7.41 (m, 1 H), 7.44 - 7.28 (m, 5 H), 3.43 - 3.31 (m, 2 H), 3.31 - 3.23 (m, 2 H), 3.23 - 3.15 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H). ^{13}C RMN (126 MHz, DMSO- d_6) δ 167.8, 163.5, 159.0 (d, J = 246.9 Hz), 158.8 (d, J = 251.2 Hz), 142.8, 137.1, 132.7 (d, J = 8.7 Hz), 131.3, 130.8, 130.3, 130.0 (d, J = 8.5 Hz), 129.5, 126.7, 126.6 - 126.5 (m), 125.1, 124.2 (d, J = 14.6 Hz), 116.5 (d, J = 22.4 Hz), 116.2 (d, J = 22.1 Hz), 45.3, 39.0, 38.2, 21.0; ^{19}F RMN (471 MHz, DMSO- d_6) δ -117.9 (m), -120.9 (m).

Ejemplo 72 [Ejemplo de referencia] - Síntesis de PKS21280



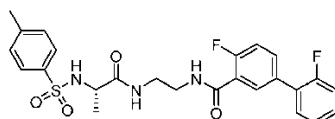
Se añadió trietilamina (75.8 mg, 749 μmol , 104 μl) a una solución de PKS21274 (39.0 mg, 100 μmol) en diclorometano (3.00 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 10 minutos y se añadió Boc-Ala-OSu (31.5 mg, 110 μmol). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción (2 horas), se evaporó el diclorometano y se purificó el producto crudo mediante LCMS preparativa, para dar el producto (36.3 mg, 81 %) como un sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.36 (t, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.92 (t, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.78 (dd, J = 7.2, 2.4 Hz, 1 H), 7.73 - 7.66 (m, 1 H), 7.59 - 7.53 (m, 1 H), 7.48 - 7.42 (m, 1 H), 7.40 (dd, J = 10.3, 8.5 Hz, 1 H), 7.36 - 7.30 (m, 2 H), 6.84 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 3.96 - 3.74 (m, 1 H), 3.46 - 3.13 (m, 4 H), 1.34 (s, 9 H), 1.15 (d, J = 7.2 Hz, 3 H).

10 Ejemplo 73 - Síntesis de PKS21286



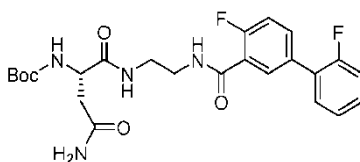
El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general para la desprotección de Boc de PKS21280 (30.0 mg, 67 μmol). Una vez completada la reacción, se evaporaron el exceso de ácido trifluoroacético y diclorometano. El producto crudo se secó al vacío, para dar el producto (31.0 mg, cuant.). El producto se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.50 (t, J = 5.9 Hz, 1 H), 8.45 (t, J = 5.1 Hz, 1 H), 8.20 - 7.99 (m, 3 H), 7.78 (dd, J = 6.8, 2.3 Hz, 1 H), 7.74 - 7.67 (m, 1 H), 7.60 - 7.52 (m, 1 H), 7.49 - 7.38 (m, 2 H), 7.37 - 7.29 (m, 2 H), 3.84 - 3.71 (m, 1H), 3.46 - 3.30 (m, 3H), 3.30 - 3.14 (m, 1H), 1.34 (d, J = 7.0 Hz, 3 H).

Ejemplo 74 - Síntesis de PKS21290



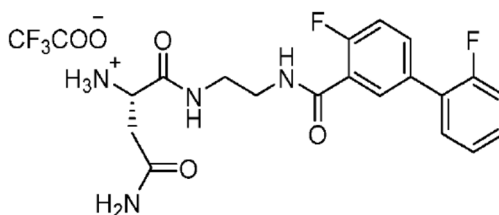
El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general para la preparación de sulfonamida de PKS21286 (16.0 mg, 35 μmol) con cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (9.9 mg, 52 μmol). Una vez completada la reacción, se evaporó el diclorometano y el producto crudo se purificó mediante LCMS preparativa, para dar el producto (12.4 mg, 71 %) como un sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.36 - 8.30 (m, 1 H), 7.99 (t, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.89 (br, 1 H), 7.78 - 7.75 (m, 1 H), 7.72 - 7.68 (m, 1 H), 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.56 (td, J = 7.9, 1.9 Hz, 1 H), 7.48 - 7.38 (m, 2 H), 7.37 - 7.29 (m, 4 H), 3.70 - 3.60 (m, 1 H), 3.27 - 3.01 (m, 4 H), 2.36 (s, 3 H), 1.03 (d, J = 7.1 Hz, 3 H). ^{13}C RMN (126 MHz, DMSO- d_6) δ 171.5, 163.4, 159.0 (d, J = 245.7 Hz), 158.8 (d, J = 252.8 Hz), 142.6, 138.1, 132.7 (d, J = 7.8 Hz), 131.3, 130.8, 130.3, 130.0 (d, J = 8.7 Hz), 129.4, 126.6, 126.6 (d, J = 12.1 Hz), 125.1 (d, J = 2.9 Hz), 124.2 (d, J = 14.6 Hz), 116.5 (d, J = 22.0 Hz), 116.2 (d, J = 23.5 Hz), 52.0, 38.9, 38.1, 21.0, 18.8. ^{19}F RMN (471 MHz, DMSO- d_6) δ -117.8 (m), -120.9 (m).

30 Ejemplo 75 [Ejemplo de referencia] - Síntesis de PKS21281



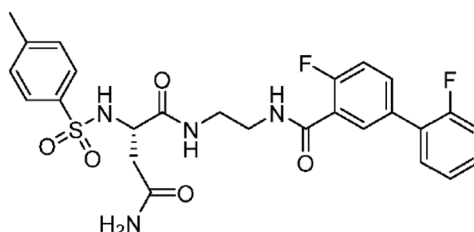
El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general para el acoplamiento mediado por HATU, de Boc-Asn-OH (23.2 mg, 100 μmol) y PKS21274 (39.0 mg, 100 μmol). Una vez completada la reacción, la mezcla se purificó mediante LCMS preparativa, para dar el producto (43.6 mg, 89 %) como un sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.36 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.95 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.79 (dd, J = 7.1, 2.5 Hz, 1 H), 7.70 (ddt, J = 8.7, 4.4, 2.0 Hz, 1H), 7.57 (td, J = 7.9, 1.7 Hz, 1 H), 7.49 - 7.41 (m, 1 H), 7.40 (dd, J = 10.3, 8.6 Hz, 1 H), 7.38 - 7.28 (m, 2 H), 7.28 - 7.21 (m, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 6.81 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.18 (td, J = 8.0, 5.3 Hz, 1H), 3.37 - 3.22 (m, 3H), 3.19 (dq, J = 12.6, 6.3 Hz, 1 H), 2.43 (dd, J = 15.0, 5.3 Hz, 1 H), 2.35 (dd, J = 15.0, 8.1 Hz, 1 H), 1.34 (s, 9 H).

Ejemplo 76 - Síntesis de PKS21283



El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general para la desprotección de Boc de PKS21281 (30.0 mg, 61 μ mol). Una vez completada la reacción, se evaporaron el exceso de ácido trifluoroacético y diclorometano. El producto crudo se secó al vacío y se trituroó con éter dietílico para dar un sólido blanco. Se decantó el éter dietílico y el sólido blanco se secó al vacío, para dar el producto (30.8 mg, cuant.). El producto se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.54 (t, J = 5.3 Hz, 1 H), 8.49 - 8.41 (m, 1 H), 8.11 (d, J = 5.2 Hz, 3 H), 7.84 - 7.76 (m, 1 H), 7.74 - 7.69 (m, 1 H), 7.65 (br, 1 H), 7.57 (td, J = 7.9; 1.7 Hz, 1 H), 7.48 - 7.38 (m, 2 H), 7.37 - 7.28 (m, 2 H), 7.23 (br, 1 H), 4.05 - 3.95 (m, 1 H), 3.43 - 3.29 (m, 3 H), 3.29 - 3.20 (m, 1H), 2.70 (dd, J = 16.8. 4.6 Hz, 1 H), 2.58 (dd, J = 16.8. 8.3 Hz, 1 H).

10 Ejemplo 77 - Síntesis de PKS21288



El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento general para la preparación de sulfonamida de PKS21283 (15.1 mg, 30 μ mol) con cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (11.4 mg, 60 μ mol). Una vez completada la reacción, se evaporó el diclorometano y se purificó el producto crudo mediante LCMS preparativa, para dar el producto (13.6 mg, 83 %) como un sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.33 - 8.24 (m, 1H), 7.97 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.85 (br, 1 H), 7.78 (dd, J = 7.1. 2.4 Hz, 1 H), 7.74 - 7.68 (m, 1 H), 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.57 (td, J = 7.9; 1.9 Hz, 1 H), 7.48 - 7.38 (m, 2 H), 7.36 - 7.28 (m, 4 H), 7.27 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.84 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 4.04 - 3.95 (m, 1 H), 3.25 - 3.09 (m, 2 H), 3.09 - 2.92 (m, 2 H), 2.39 - 2.30 (m, 4 H), 2.21 (dd, J = 15.1. 6.8 Hz, 1 H); ^{13}C RMN (126 MHz, DMSO- d_6) δ 170.7. 170.1. 163.4. 159.0 (d, J = 246.9 Hz), 158.8 (d, J = 251.2 Hz), 142.5. 138.1. 132.7 (d, J = 8.3 Hz), 131.3. 130.8. 130.3. 130.0 (d, J = 7.8 Hz), 129.2. 126.7. 126.6. 125.3 - 124.9 (m), 124.1 (d, J = 14.1 Hz), 116.6 (d, J = 23.4 Hz), 116.2 (d, J = 22.1 Hz), 53.4. 38.8. 38.2. 38.2. 21.0; ^{19}F RMN (471 MHz, DMSO- d_6) δ -117.8 (m), -120.9 (m).

Ejemplo 78 - Determinación de Valores IC_{50} frente a los inmunoproteasomas y proteasomas constitutivos humanos

Se utilizaron ensayos en placa de 96 pozos para determinar la IC_{50} contra las actividades $\beta 5$ quimiopépticas de los proteasomas. Tanto el proteasoma constitutivo humano como el inmunoproteasoma se adquirieron de Boston Biochem Inc. Se aplicó 1 μ l de compuesto 100x en DMSO, a concentraciones designadas en el fondo de los pozos. Se utilizó DMSO como control. Las concentraciones finales de los inhibidores fueron de 100 μM a 0.098 μM . La hidrólisis del sustrato a lo largo del tiempo en cada pozo se controló a una excitación de 360 nm, emisión a 460 nm durante 90 minutos. Los IC_{50} se estimaron ajustando las velocidades de hidrólisis frente a las concentraciones de compuesto, usando PRISM. Para los IC_{50} contra proteasomas humanos, las concentraciones fueron 0.25 nM para el c-20S, 0.4 nM para el i-20S. Se usó Suc-LLVY-AMC para $\beta 5\text{c}$ a una concentración final de 25 μM , y Ac-ANW-AMC para $\beta 5\text{i}$ a una concentración final de 15 μM . Se usó SDS (0.02 %) como activador, y se usó BSA al 0.01 % en el amortiguador de reacción.

Ejemplo 79 - Determinación de valores EC_{50} contra *Plasmodium falciparum*

Se mantuvieron cultivos continuos *in vitro* de *Plasmodium falciparum* en glóbulos rojos humanos (RBC) diluidos a un hematocrito del 5 % en medio RPMI 1640 con HEPES e hipoxantina y se completó con 0.5 % de Albumax II (Invitrogen), bicarbonato de sodio 0.25 % y 0.1 mg/ml de gentamicina. Los parásitos se incubaron a 37 °C en una mezcla de gases de 5 % de oxígeno, 5 % de dióxido de carbono y 90 % de nitrógeno.

La sensibilidad de los parásitos a nuevos compuestos se determinó utilizando un protocolo de ensayo de fármacos SYBR Green (Invitrogen S1046). Se cultivaron *P. falciparum* de varias tinciones clínicas con compuestos a concentraciones en una serie de diluciones en una placa transparente y estéril de 96 pozos, durante 72 horas. Posteriormente, se transfirieron 150 μ l de los cultivos a una placa negra de 96 pozos y se colocaron en el congelador

para la lisis de glóbulos rojos. Las placas se descongelaron y se suspendieron en un amortiguador de Sybr Green Lysis. Se utilizó GraphPad Prism para analizar los datos brutos recopilados, a través del lector de placas súper antiguo en la parte posterior del laboratorio. Las concentraciones de fármaco se convirtieron a logaritmos, se normalizaron y luego se ajustó la curva mediante regresión no lineal para obtener los valores EC_{50} . Los resultados se muestran en las Tablas 1 y 2.

5

Tabla 1. EC_{50} s de compuestos seleccionados contra el crecimiento de *Plasmodium falciparum* en los glóbulos rojos.

ID	EC_{50} (nM) (P.f.) ¹
PKS3080	23
PKS3081	4520
PKS21003	> 2770
PKS21004	4.6
PKS21018	364
PKS21019	30
PKS21025	320
PKS21026	100
PKS21221	0.55
PKS21229	1
PKS21224	11
PKS21291	11
PKS21292	2.9
PKS21287	34
TDI4258	29

¹: P.f.: 3D7, los IC_{50} se determinaron según lo informado (Heinberg et al., "Direct Evidence for the Adaptive Role of Copy Number Variation on Antifolate Susceptibility in *Plasmodium Falciparum*", Mol. Microbiol. 88: 702-712 (2013)).

Tabla 2. EC_{50} s de PKS21004 y PKS21003 contra cepas de *P. falciparum*

P. f. de cepa	Fenotipo	EC_{50} (nM)	
		PKS21004	PKS21003
3D7	SUL - R	0.0046	> 2.77
HB3	PYR - R	0.010	> 2.77
D6	Pan - S	0.004	> 2.77
Sb1-a6	ATOV - R	0.0048	> 2.77
Dd2	MDR	0.0048	> 2.77
V1S	MDR	0.0017	> 2.77
IPC 3663	ART - S	0.006	> 2.77
IPC 5188	ART - S	0.0015	> 2.77
IPC 4884	ART - R	0.0052	> 2.77
IPC 5202	ART - R	0.0046	NT
IPC 4912	ART - R	0.0058	P NT

ART: artemisinina; ATOV: Atovacuona; MDR: resistente a múltiples fármacos; PYR: Pirimetamina; R: resistente; S: sensible; SUL: sulfadoxina.

Ejemplo 80 - Ensayo de viabilidad celular

Para determinar la citotoxicidad de los compuestos se usaron líneas celulares de mieloma múltiple MM.1S (200,000 células/ml) y RPMI 8226 (200,000 células/ml), línea celular de linfoma B Karpas1106P (800,000 células/ml), y línea celular de cáncer de hígado HepG2 (12,000 células/ml). Las células se cultivaron a 37 °C en atmósfera de aire humidificado/5 % de CO₂ en medio suplementado con suero bovino fetal al 10 %, excepto para el medio para células Karpas-1106P que contenía suero bovino fetal al 20 % y 100 unidades/ml de penicilina/100 µg/ml de estreptomycin en medio RPMI 1640. 12,000 células/pozo. Las células sembradas en una placa de 96 pozos se trataron con compuestos a las concentraciones indicadas durante 72 horas a 37 °C, en una incubadora de cultivo de tejidos con 5 % de CO₂. Las células viables se contaron usando kit de ensayo Cell-titer/glo^{MR}. Las EC₅₀ se calcularon usando PRISM (Graphpad). Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Inhibición de las actividades proteasómicas intracelulares y citotoxicidad de PKS21221.

IC ₅₀ (µM)			EC ₅₀ (µM)			
Karpas β5i	Karpas β5	HepG β5c	MM1.S	8226	Karpas	HepG2
0.172	0.118	2.0	0.095	0.075	0.84	3.0
La actividad de β5i se ensayó con (Ac-ANW)2-R110; se ensayó la actividad de β5 y β5c con suc-LLVY-luciferina. Los datos se dieron como media ± SEM.						

Ejemplo 81 - Protocolo de ensayo antipalúdico

Se cultivaron parásitos de *Plasmodium falciparum* en glóbulos rojos humanos. Los ensayos de fármacos se realizaron en placas de 96 pozos a un volumen total de 200 µl. Los ensayos se realizaron con una parasitemia inicial (porcentaje de glóbulos rojos infectados) del 0.5 %. Los compuestos de prueba se sembraron en placas a concentraciones de 2778 nM a 0.4 nM. Las placas de prueba se cultivaron en condiciones estándar de bajo oxígeno, a 37 °C durante 72 horas. En ese momento se prepararon las placas para la determinación del crecimiento, primero se congelaron y descongelaron las placas para lisar los glóbulos rojos, se transfirieron 150 µl del cultivo descongelado lisado, a una placa negra de 96 pozos y se mezclaron en un amortiguador de lisis con tinte de ADNSYBR verde. La fluorescencia de cada pozo se registró en un lector de placas con una longitud de onda de excitación de 490 nm y una longitud de onda de emisión de 530 nm y se normalizó con respecto al control de DMSO. Las EC₅₀ se determinaron utilizando el software Prism.

Se eliminó la replicación asexual de los parásitos NF54 peg4-tdTomato mediante el tratamiento con GlcNAc 50 mM y heparina 20 U/ml durante 3 días. A continuación, se mantuvieron los parásitos NF54 peg4-tdTomato usando técnicas de cultivo estándar. Los gametocitos se indujeron sincrónicamente de acuerdo con Fivelman et al., "Improved Synchronous Production of Plasmodium Falciparum Gametocytes in Vitro", Mol. Biochem. Parasitol. 154 (1): 119-123 (2007). La replicación asexual se eliminó mediante el tratamiento con GlcNAc 50 mM durante 3 días. Los ensayos de destrucción de gametocitos se establecieron los días 5 y 10 en formato de 96 pozos por triplicado al 1 % de hematocrito y al 2 % de gametocitemia. Los compuestos se prepararon por triplicado y se diluyeron en serie 3 veces. Además, se distribuyeron uniformemente 6 controles de disolvente (DMSO) a través de la placa. Después de una incubación de 72 horas, se tiñeron los cultivos de Etapa III-IV (día 5-7) y Etapa IV-V (día 10-12), (inicio de la incubación por la tarde el día 5 y el día 10, retiro de la placa para ensayo el día 8 y el día 13 por la tarde), con Hoechst 33342 16 nM y DilC1 50 nM (5) durante 30 min a 37 °C. Utilizando un citómetro de flujo Cytex DxP12, se determinó la gametocitemia mediante la sincronización del ADN+, células con alto contenido de hemozoína, y se infirió la viabilidad de los gametocitos en función de la acumulación dependiente del potencial de la membrana mitocondrial de DilC1 (5) para 2000-3000 gametocitos (Tanaka et al., "Potent Plasmodium Falciparum Gametocytocidal Activity of Diaminonaphthoquinones, Lead Antimalarial Chemotypes Identified in an Antimalarial Compound Screen", Antimicrob. Agents Chemother. 2015, 59: 1389 (2015)). La señal media de DilC1 (5) se normalizó al control de disolvente y al mínimo general y se usó para calcular la EC₅₀ (Figura 3 y Tabla 4).

Tabla 4. EC₅₀s de compuestos contra gametocitos Pf.

ID compuesto	CE ₅₀
PKS21004	50 nM
PKS21224	162 nM
PKS21287	206 nM

La Figura 4A muestra la acumulación de proteínas poli-ub en esquizontes de *P. falciparum*, 4 horas después del tratamiento con inhibidores a las concentraciones indicadas (BTZ: bortezomib). La Figura 4B muestra que los AsnEDA inhiben específicamente la subunidad β5 activa de Pf20S. Los lisados de Pf se incubaron con inhibidores a las

concentraciones indicadas durante 1 hora antes de la incubación con MV151 (2 μ M) durante una hora adicional. Las páginas SDS se escanearon en un escáner fluorescente Typhoon. Cima: PKS21004 inhibió el marcaje de Pf20S β 5, mientras que PKS21003 no lo hizo. BTZ se utilizó como control positivo. Medio y fondo: PKS21004 y PKS21287 inhibieron de forma dependiente de la dosis, el marcaje del Pf20S β 5. La Figura 4C muestra la muerte dependiente de la dosis de *P. berghei* en la etapa de esporozoitos por PKS21004 (P/T: esporozoitos pretratados con PKS21004 durante 30 minutos en hielo, y agregados a células HepG2 en un volumen de medio 10x y el medio se reemplazó después de 4 horas (triángulo). PKS21004 y esporozoitos se incubaron con HepG2 y el medio se reemplazó después de 6 horas (cuadrado) y 14 horas (círculo). Las EC50 fueron 157 nM, 41 nM y 21 nM, respectivamente.

Ejemplo 82 - Resultados y discusión

10 Para regular las respuestas inmunes a través de la inhibición del proteasoma con menos toxicidad basada en el mecanismo para las células inmunes y poca o ninguna para otras células, sería útil inhibir i-20S de forma selectiva, ahorrando c-20S. De acuerdo con esta noción, y a diferencia de la alteración de los genes que codifican las subunidades c-20S, la alteración de los genes que codifican para β 1i, β 2i y β 5i da como resultado ratones sanos, fértiles e inmunocompetentes (Kincaid et al., "Mice Completely Lacking Immunoproteasomes Show Major Changes in Antigen Presentation", *Nat. Immunol.* 13: 129-135 (2012)). De hecho, la inhibición relativamente selectiva de β 5i sobre β 5c con el compuesto ONX-0914 ha sido eficaz en varios modelos de ratón de enfermedad autoinmune (Kalim et al., "Immunoproteasome Subunit LMP7 Deficiency and Inhibition Suppresses Th1 and Th17 but Enhances Regulatory T Cell Differentiation", *J. Immunol.* 189: 4182-4193 (2012); Basler et al., "Inhibition of the Immunoproteasome Ameliorates Experimental Autoimmune Encephalomyelitis", *EMBO Mol Med* 6: 226-238 (2014); Basler et al., "Prevention of Experimental Colitis by a Selective Inhibitor of the Immunoproteasome", *J. Immunol.* 185: 634-641 (2010); Muchamuel et al., "A Selective Inhibitor of the Immunoproteasome Subunit LMP7 Blocks Cytokine Production and Attenuates Progression of Experimental Arthritis", *Nat. Medicina.* 15: 781-787 (2009); Ichikawa et al., "Beneficial Effect of Novel Proteasome Inhibitors in Murine Lupus via Dual Inhibition of Type I Interferon and Autoantibody-Secreting Cells", *Arthritis Rheum*, 64: 493-503 (2012)). Sin embargo, ONX-0914 pertenece a la clase de inhibidores de péptidos epoxicetonas cuyo mecanismo irreversible implica el reclutamiento de los grupos hidroxilo y amino del sitio activo Thr.^{1N} en la formación de un aducto de morfolina con la ojiva de epoxicetona (Groll et al., "Crystal Structure of Epoxomicin: 20S Proteasome Reveals a Molecular Basis for Selectivity of α' , β' -Epoxyketone Proteasome Inhibitors", *J. Am. Chem. Soc.* 122: 1237-1238 (2000)). El uso prolongado de un inhibidor irreversible presenta un riesgo de toxicidad debido a la inhibición gradual y acumulativa de c-20S y objetivos desconocidos. Por lo tanto, sería deseable desarrollar inhibidores que fueran tanto más altamente selectivos para i-20S, como reversibles. Podría obtenerse un beneficio adicional de un modo de acción no competitivo, de modo que la acumulación progresiva de sustrato no disminuyese el grado de inhibición. La presente solicitud informa del descubrimiento fortuito de una nueva clase de compuestos no covalentes que inhiben de forma no competitiva y selectiva el β 5i quimiotróptico, sobre el β 5c.

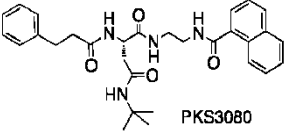
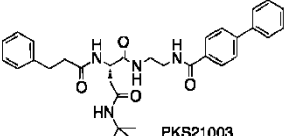
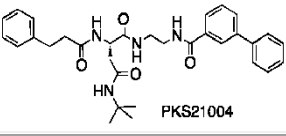
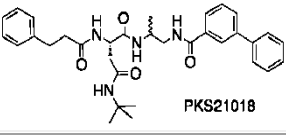
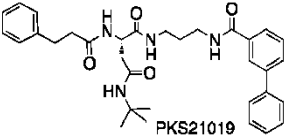
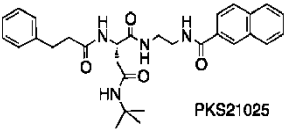
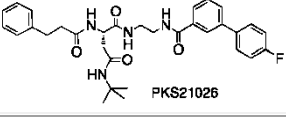
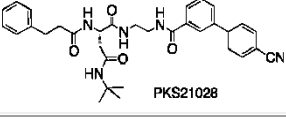
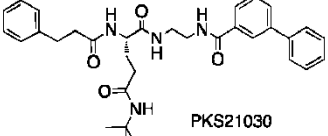
35 Recientemente se reportó una nueva clase de dipéptidos protegidos en N, C que inhiben selectivamente el proteasoma de *Tuberculosis micobacteriana* sobre c-20S humano (Lin et al., "Inhibitors Selective for Mycobacterial Versus Human Proteasomes", *Nature* 461 (7264): 621-626 (2009)). Más tarde se encontró que esta clase de inhibidores también inhibe selectivamente i-20S sobre c-20S (Fan et al., "Oxathiazolones Selectively Inhibit the Human Immunoproteasome over the Constitutive Proteasome", *ACS Med. Chem. Lett.* 5: 405-410 (2014)), lo que refleja que los proteasomas c-20S micobacterianos y humanos comparten un bolsillo S 1 agrandado y sustratos de oligopéptidos preferidos (Lin et al., "Distinct Specificities of Mycobacterium Tuberculosis and Mammalian Proteasomes for N-Acetyl Tripeptide Substrates", *J. Biol. Chem.* 283: 34423-34431 (2008); Blackburn et al., "Characterization of a New Series of Non-Covalent Proteasome Inhibitors with Exquisite Potency and Selectivity for the 20S β 5-Subunit", *Biochem. J.* 430: 461-476 (2010)). Se desarrolló una nueva clase de dipeptidomiméticos protegidos en N, C, mediante la incorporación de β -aminoácidos en los dipéptidos protegidos en N, C con marcada selectividad para i-20S sobre c-20S (Singh et al., "Immunoproteasome β 5i-Selective Dipeptidomimetic Inhibitors", *Chem. Med. Chem.* 11 (19): 2127-2131 (2016)). Por tanto, algunas de las características encontradas en los inhibidores micobacterianos 20S se aprovecharon para el diseño racional de inhibidores selectivos de i-20S. Los enlaces amida en dipéptidos seleccionados protegidos en N, C se reemplazaron sistemáticamente con bioisómeros. La reversión del enlace amida en la protección de C y la sustitución del aminoácido por un ácido carboxílico aromático, dieron como resultado un quimiotipo novedoso: Asn-etilendiamina (AsnEDA). El primer compuesto de esta clase, PKS3080, produjo IC50 modestos de 0.37 y 1.22 μ M contra β 5i y β 5c humanos, respectivamente. El reemplazo del 1-naftoilo por 2-naftoilo (que produce PKS21025) mejoró la potencia contra β 5i en 3 veces con una selectividad incrementada a 26 veces.

A continuación, se variaron las sustituciones de las cadenas laterales de protección de N, protección de C, etileno y Asn. El reemplazo de la protección de N con [1,1'-bifenil]-4-carboxamida (PKS21003) y [1,1'-bifenil]-3-carboxamida (PKS21004) afectó drásticamente la actividad. PKS21003 no tuvo actividad detectable contra β 5i o β 5c (IC50 > 100 μ M para ambos), mientras que PKS21004 fue un potente inhibidor de β 5i y β 5c, con IC50 de 0.058 y 0.326 μ M, respectivamente. La inhibición de las subunidades β 5 fue específica, ya que no se observó inhibición de las actividades β 1 o β 2 ni en i-20S ni en c-20S (Tabla 5).

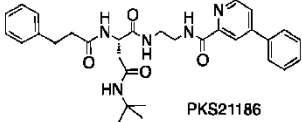
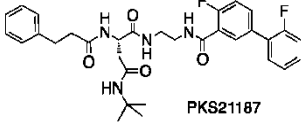
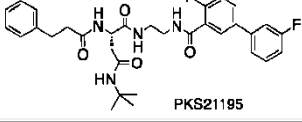
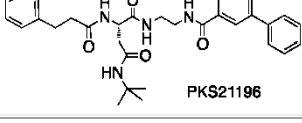
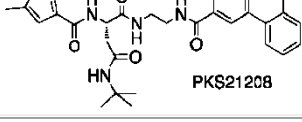
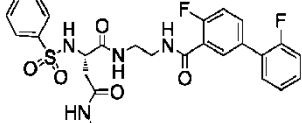
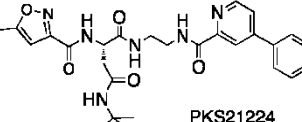
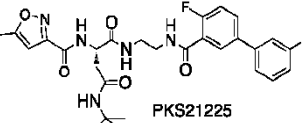
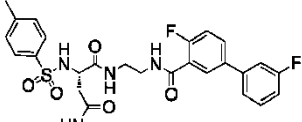
60

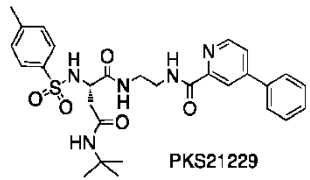
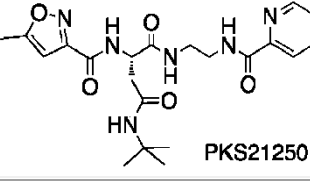
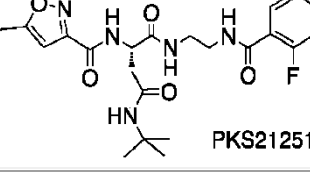
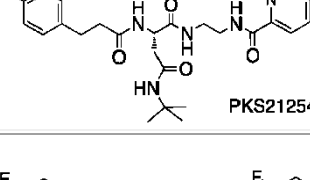
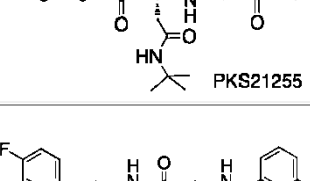
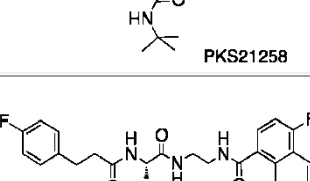
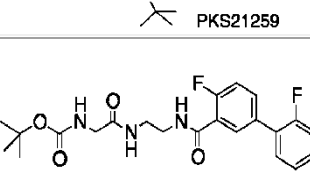

ES 2 905 008 T3

Tabla 5. IC50s de compuestos contra las subunidades β5i del inmunoproteasoma humano y las subunidades β5c del proteasoma constitutivo.

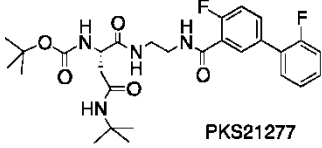
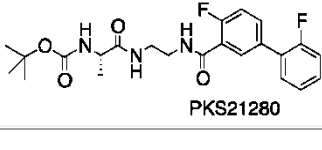
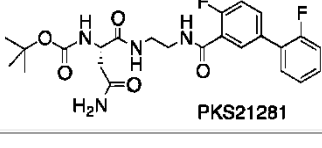
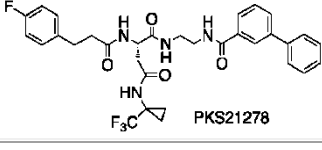
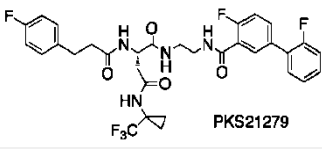
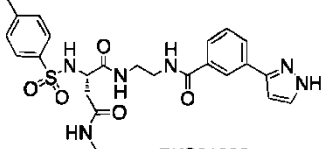
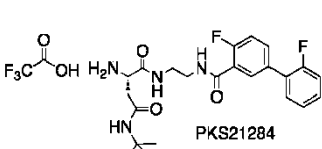
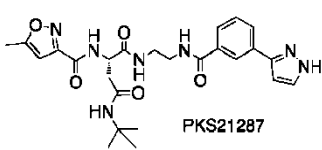
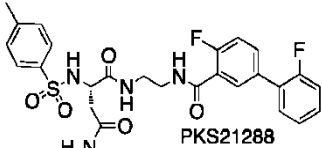
ID	Estructuras	IC50 (μM)	
		Hu i-20S (Ac-ANW-AMC)	Hu c-20S (Suc-LL VY-AMC)
PKS3080	 PKS3080	0.37	1.22
PKS21003	 PKS21003	> 100	> 100
PKS21004	 PKS21004	0.058	0.326
PKS21018	 PKS21018	2.35	14.6
PKS21019	 PKS21019	0.276	3.46
PKS21025	 PKS21025	0.284	3.60
PKS21026	 PKS21026	0.11	1.16
PKS21028	 PKS21028	2.06	7.25
PKS21030	 PKS21030	0.39	0.068

ES 2 905 008 T3

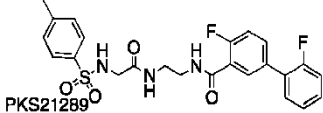
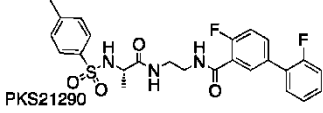
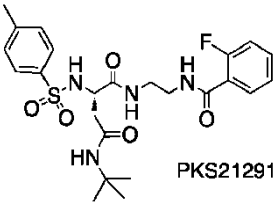
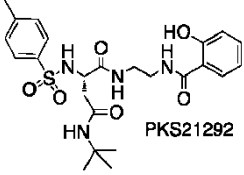
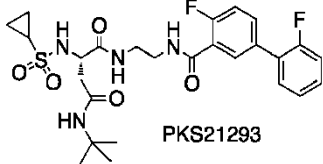
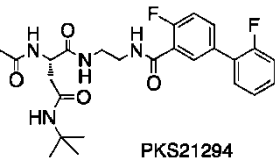
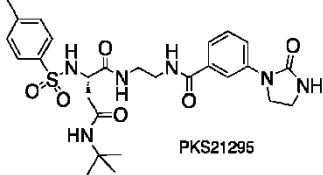
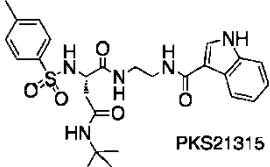
ID	Estructuras	IC50 (µM)	
		Hu i-20S (Ac-ANW-AMC)	Hu c-20S (Suc-LL VY-AMC)
PKS21186	 PKS21186	0.125	2.76
PKS21187	 PKS21187	0.016	0.36
PKS21195	 PKS21195	0.059	1.94
PKS21196	 PKS21196	0.044	0.818
PKS21208	 PKS21208	0.027	1.04
PKS21221	 PKS21221	0.0041	0.106
PKS21224	 PKS21224	0.746	33.74
PKS21225	 PKS21225	0.269	11.76
PKS21228	 PKS21228	0.012	0.42

ID	Estructuras	IC50 (µM)	
		Hu i-20S (Ac-ANW-AMC)	Hu c-20S (Suc-LL VY-AMC)
PKS21229	 PKS21229	0.019	0.51
PKS21250	 PKS21250	65.6	> 100
PKS21251	 PKS21251	6.34	39
PKS21254	 PKS21254	7.77	57.4
PKS21255	 PKS21255	0.74	3.64
PKS21258	 PKS21258	2.41	22.66
PKS21259	 PKS21259	0.158	2.24
PKS21276	 PKS21276	24.25	> 100

ES 2 905 008 T3

ID	Estructuras	IC50 (µM)	
		Hu i-20S (Ac-ANW-AMC)	Hu c-20S (Suc-LL VY-AMC)
PKS21277	 PKS21277	0.112	3.65
PKS21280	 PKS21280	33.23	> 100
PKS21281	 PKS21281	> 100	> 100
PKS21278	 PKS21278	0.080	0.165
PKS21279	 PKS21279	0.037	0.114
PKS21282	 PKS21282	0.069	1.29
PKS21284	 PKS21284	0.626	3.09
PKS21287	 PKS21287	1.15	21.06
PKS21288	 PKS21288	4.14	> 100

ES 2 905 008 T3

ID	Estructuras	IC50 (µM)	
		Hu i-20S (Ac-ANW-AMC)	Hu c-20S (Suc-LL VY-AMC)
PKS21289		40.3	60.8
PKS21290		> 100	> 100
PKS21291		0.055	0.52
PKS21292		0.015	0.187
PKS21293		0.015	0.96
PKS21294		0.62	13.3
PKS21295		0.129	2.39
PKS21315		0.174	N/A

Se utilizó un experimento de lavado para confirmar la reversibilidad de esta clase de inhibidores del proteasoma, como se esperaba a partir de su química no covalente. La diálisis de una mezcla preincubada de c-20S y PKS21004 restauró completamente la actividad de $\beta 5c$ (Figura 1A). El análisis cinético indicó que PKS21004 es un inhibidor no competitivo de $\beta 5i$ y $\beta 5c$ respecto a sus sustratos, respectivamente. Con una concentración creciente de PKS21004, $V_{m\acute{a}x}$ disminuyó y K_M permaneció constante en el caso de la inhibición de $\beta 5c$, y $V_{m\acute{a}x}$ y K_M ambos disminuyeron en el caso de la inhibición de $\beta 5i$ (Figuras 1B-E), lo que indica que la inhibición de $\beta 5i$ y $\beta 5c$ por PKS21004 es de tipo mixto no competitivo con $\alpha_{c-20S} \approx 0.57$ y $\alpha_{i-20S} \approx 0.28$, lo que indica que PKS21004 se une más estrechamente a ($\beta 5c$ y ($\beta 5i$ con sustrato unido que sin sustrato, respectivamente. La $V_{m\acute{a}x}/K_M$ decreciente con el aumento de la concentración de PKS21004 también sugiere que PKS21004 no es un inhibidor no competitivo de ninguno de los 20S (Copeland RA, Evaluation of Enzyme Inhibitors in Drug Discovery: A Guide for Medicinal Chemists and Pharmacologists, 2a ed., John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, Nueva Jersey, págs. 1-538 (2013)).

Las características anteriores de estos AsnEDA alentaron una nueva ronda de estudios de SAR (Tabla 5) basados en la variación del ácido carboxílico en la etilendiamina, la protección de N en el Asn y la cadena lateral del Asn, basado en PKS21004. Todos los compuestos listados en la Tabla 5 se sintetizaron como se describe en los Ejemplos 6-77. Todos los compuestos finales fueron confirmados por RMN y HRMS. Las IC50 de todos los compuestos contra $\beta 5i$ y $\beta 5c$ (Tabla 5), $\beta 1i$, $\beta 2i$, $\beta 1c$ y $\beta 2c$ se determinaron siguiendo un método informado (Lin et al., "N,C-Capped Dipeptides With Selectivity for Mycobacterial Proteasome Over Human Proteasomes: Role of S3 and S1 Binding Pockets" J Am Chem Soc. 135: 9968-9971 (2013)). Todos los compuestos fueron compuestos específicos para la subunidad $\beta 5$; no se observó inhibición de $\beta 1i$, $\beta 1c$, $\beta 2i$ o $\beta 2c$, no se observó inhibición $< 33 \mu M$. La comparación de la etilendiamina con una metilendiamina (PKS21018) y una 1,3-propilidiamina (PKS21019) indicó que la etilendiamina dio la mayor potencia para $\beta 5i$ y selectividad sobre $\beta 5c$. A continuación, se modificó la [1,1'-bifenil]-3-carboxamida de PKS21004, con los siguientes sustituyentes: 4'-fluoro (PKS21026), 4'-ciano (PKS21028), 4-fluoro (PKS21196), 4,3'-difluoro (PKS21195) y 4,2'-difluoro (PKS21187). Las sustituciones 4' disminuyeron la potencia, mientras las sustituciones 4 y 4,3' no lo hicieron. Mejor, 4,2'-difluoro-(PKS21187) mejoró la potencia contra $\beta 5i$ a IC50 0.015 μM y mejoró la selectividad a ~ 20 veces sobre la inhibición de $\beta 5c$.

A continuación, se investigó una sustitución de Asp-'Bu en PKS21277, un intermedio en la síntesis de PKS21187. PKS21277 fue modestamente potente contra $\beta 5i$ con una selectividad 36 veces mayor sobre $\beta 5c$. El reemplazo del Asp-'Bu con Gly (PKS21276), Ala (PKS21280) o Asn (PKS21281) abolió las actividades inhibitoras contra $\beta 5i$ y $\beta 5c$, lo que sugiere que Asp-'Bu es fundamental para una unión óptima a $\beta 5$. El fenilpropionato se reemplazó luego con tosilo en la protección de N del Asn de PKS21187, produciendo PKS21221. Se determinó que las IC50 eran 2.4 nM contra $\beta 5i$ y 70 nM contra $\beta 5c$, lo que representa una selectividad 30 veces mayor. Nuevamente, el reemplazo de Asp-'Bu de PKS21221 con Gly (PKS21289), Ala (PKS21290) o Asn (PKS21288) eliminó la actividad inhibitora contra $\beta 5i$ y $\beta 5c$.

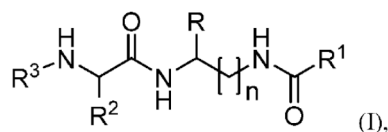
Para corroborar que la modalidad de inhibición no competitiva se compartía entre esta clase de compuestos, se probó PKS21221 contra $\beta 5i$ y se confirmó el mecanismo no competitivo, y se determinó que α era 0.26 (Figura 5), en concordancia con el de PKS21004.

Para determinar si la clase de inhibidores era penetrable en las células, se trató la línea Karpas 1106P de linfoma de células B (Singh et al., "Immunoproteasome $\beta 5i$ -Selective Dipeptidomimetic Inhibitors", Chem. Med. Chem. 11 (19): 2127-2131 (2016))) (que expresa una alta proporción de i-20S sobre c-20S), con PKS21221 antes de la incubación con (Ac-ANW)₂-R110 (un sustrato específico de $\beta 5i$) o suc-LLVY-luciferina (un sustrato de $\beta 5$). Los valores de IC50 con ambos sustratos fueron idénticos e indicaron capacidad de penetración celular. De manera similar, PKS21221 inhibió la actividad de $\beta 5c$ en células de hepatoma HepG2 con una IC50 de 2.0 μM . No se detectó actividad de $\beta 5i$ en células HepG2 usando (Ac-ANW)₂-R110 como sustrato (Figura 2A). Correlación con la variación de inhibición del proteasoma intracelular de PKS21221 en líneas celulares inmunes y regulares, citotoxicidad de PKS21221 contra las líneas celulares MM1.S y 8226 de mieloma múltiple (Figura 2B y Tabla 3).

En resumen, se identificó un nuevo quimiotipo de inhibidores del proteasoma que inhiben de forma no covalente y no competitiva las subunidades quimiotrípticas $\beta 5$ de los proteasomas. Se desarrollaron análogos de AsnEDA como inhibidores selectivos de $\beta 5i$ sobre $\beta 5c$. Este es el primer ejemplo reportado de inhibidores de $\beta 5i$ potentes, no covalentes, no competitivos y selectivos. A diferencia de los inhibidores competitivos, cuya actividad intracelular a menudo disminuye con el tiempo cuando se acumulan sustratos, los inhibidores no competitivos, por otro lado, retienen la actividad inhibitora y, en este caso de la inhibición de $\beta 5i$, la acumulación de sustrato en realidad mejora la unión del inhibidor, que puede ampliar la ventana terapéutica para el tratamiento de trastornos autoinmunitarios e inflamatorios. La versatilidad del quimiotipo AsnEDA para los inhibidores del proteasoma se demostrará más a fondo en un artículo complementario que describe el desarrollo de inhibidores selectivos para el proteasoma de *Plasmodium falciparum* sobre proteasomas del huésped humano.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (I):



en donde

5 R es H o alquilo C₁₋₆

R¹ se selecciona del grupo que consiste en etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, n-pentil 3-pentilo, alqueno C₂₋₆, arilo monocíclico y bicíclico, bifenilo, heteroarilo y bi-heteroarilo monocíclico y bicíclico, heterociclilo y bi-heterociclilo monocíclico y bicíclico, y heterociclo no aromático monocíclico y bicíclico, en donde etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, n-pentil 3-pentilo, alqueno C₂₋₆, arilo monocíclico y bicíclico, bifenilo, heteroarilo y bi-heteroarilo monocíclico y bicíclico, heterociclilo y bi-heterociclilo monocíclico y bicíclico, y heterociclo no aromático monocíclico y bicíclico pueden estar opcionalmente sustituidos de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente en cada aparición del mismo, del grupo que consiste en halógeno, ciano, -OH, -NO₂, -CF₃, -O alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, heterociclo no aromático y heterociclo no aromático sustituido con = O;

15 R² se selecciona independientemente en cada aparición del mismo, del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, arilo monocíclico y bicíclico, heteroarilo monocíclico y bicíclico, heterociclilo monocíclico y bicíclico, y - (CH₂)_mC(O)NHR⁴, en donde alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, arilo monocíclico y bicíclico, heteroarilo monocíclico y bicíclico, heterociclilo monocíclico y bicíclico pueden estar opcionalmente sustituidos de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente en cada aparición de los mismos, del grupo que consiste en halógeno, ciano, -OH, -NO₂, -CF₃, -O alquilo C₁₋₆, alquilo, alqueno, arilo monocíclico y bicíclico, heteroarilo monocíclico y bicíclico y heterociclilo monocíclico y bicíclico;

20 R³ se selecciona del grupo que consiste en H, -SO_pR⁵, -C(O)R⁵, -C(O)(CH₂)_kAr, -SO₂Ar, -SO₂ cicloalquilo C₃₋₈, -C(O)(CH₂)_kHet y -C(O) alquilo C₁₋₆, en donde arilo (Ar) y heteroarilo (Het) pueden estar opcionalmente sustituidos de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente en cada aparición de los mismos, entre halógeno o alquilo C₁₋₆;

25 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₈, en donde C₃₋₈ cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con -CF₃;

30 R⁵ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, arilo monocíclico y bicíclico, heteroarilo monocíclico y bicíclico y heterociclilo monocíclico y bicíclico, en donde alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, arilo monocíclico y bicíclico, heteroarilo monocíclico y bicíclico y heterociclilo monocíclico y bicíclico pueden estar opcionalmente sustituidos de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente en cada aparición de los mismos, del grupo que consiste en halógeno, ciano, -OH, -NO₂, -CF₃, -O alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, arilo monocíclico y bicíclico, heteroarilo monocíclico y bicíclico y heterociclilo monocíclico y bicíclico;

k es 0 o 2;

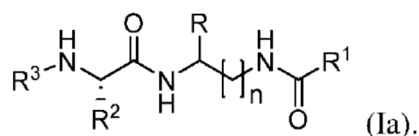
m es 1 o 2;

35 n es 1, 2 o 3; y

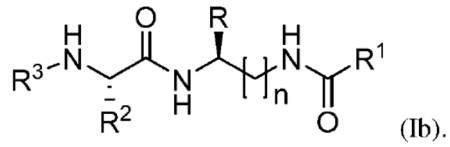
p es 1 o 2;

o un óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

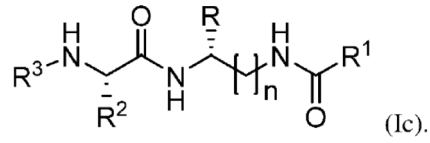
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la Fórmula (Ia):



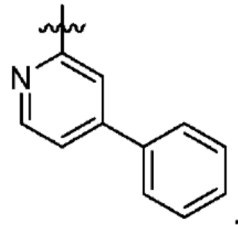
40 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, que tiene la Fórmula (Ib):



4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, que tiene la Fórmula (Ic):

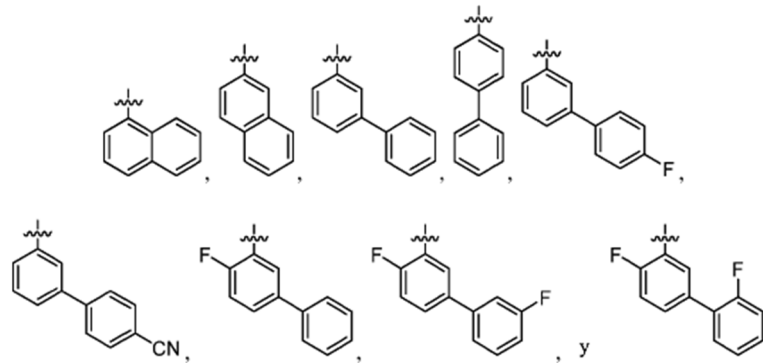


5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹ es

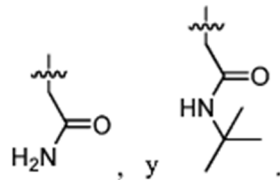


5

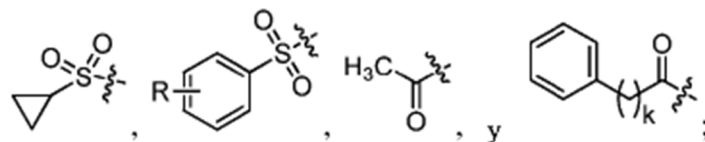
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en



7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R² se selecciona del grupo que consiste en CH₃,

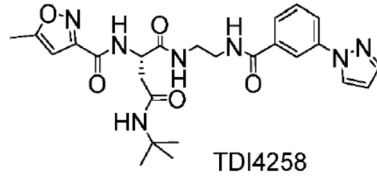


10 8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R³ se selecciona del grupo que consiste en H,

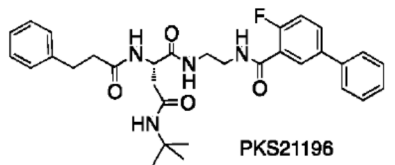
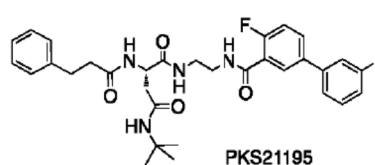
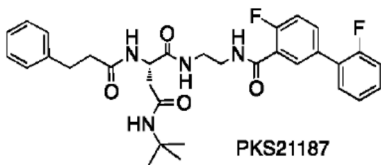
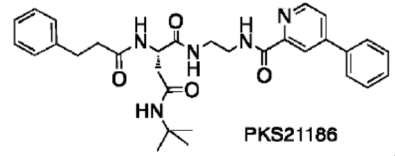
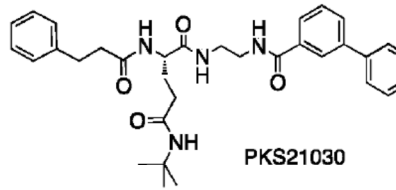
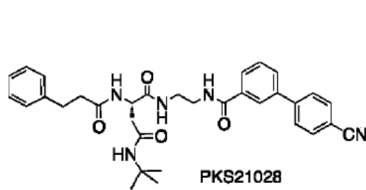
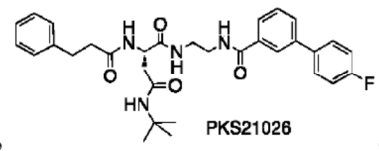
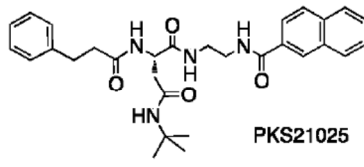
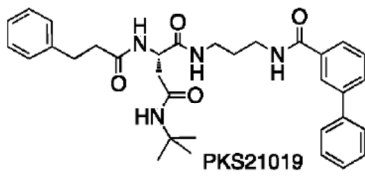
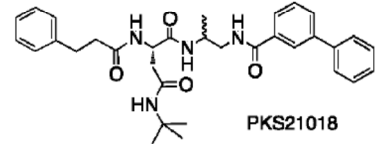
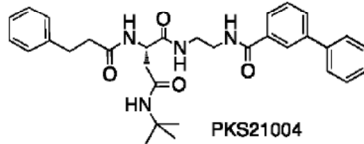
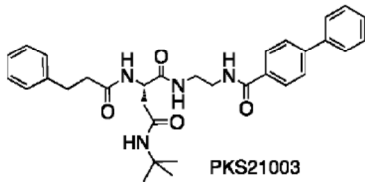
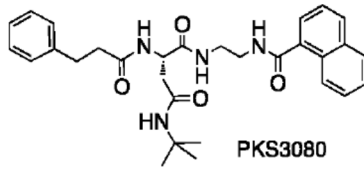


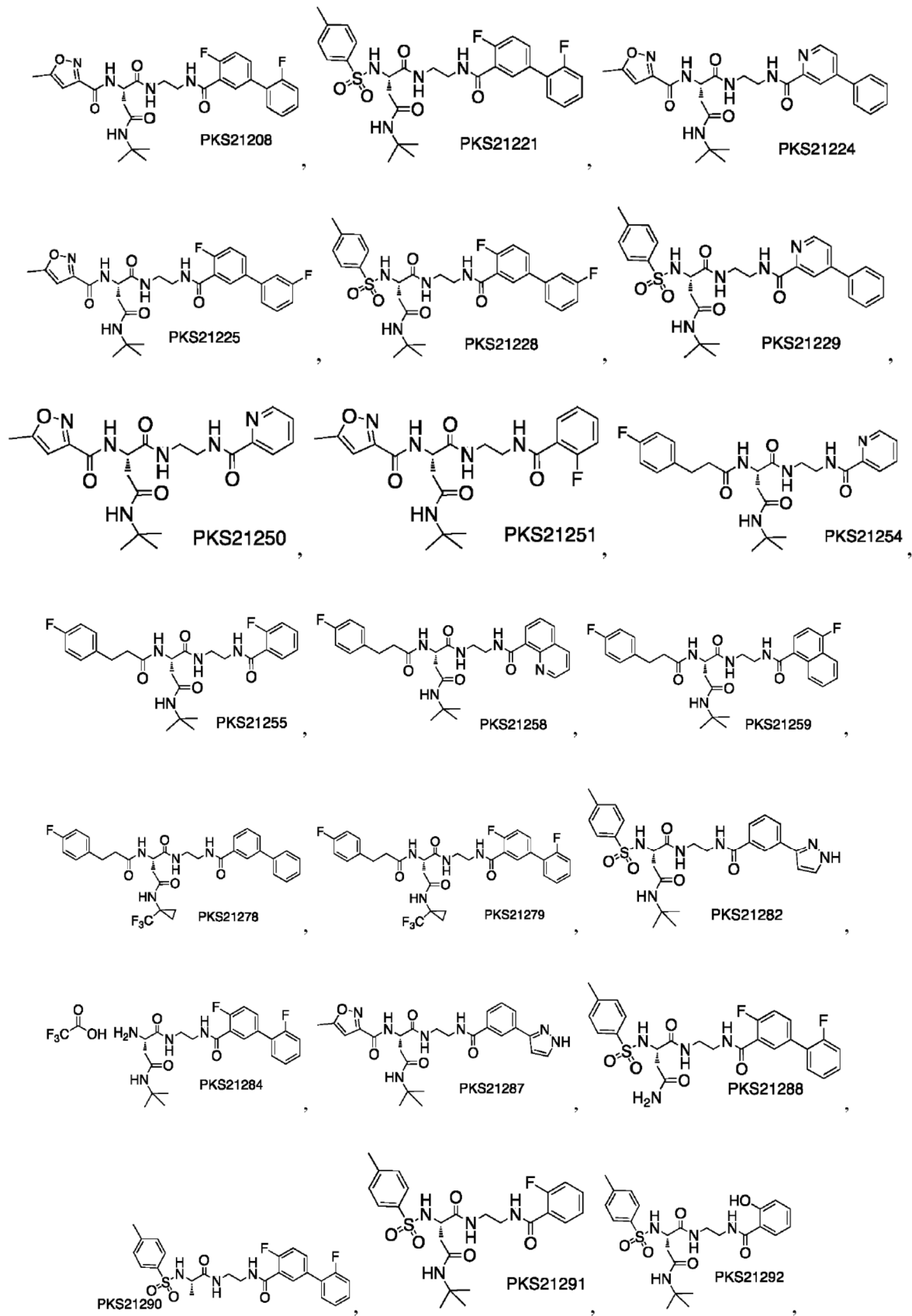
y R es alquilo C₁₋₆.

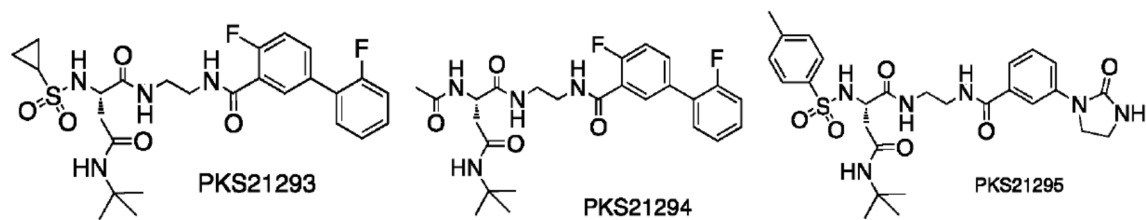
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de la Fórmula (I) es



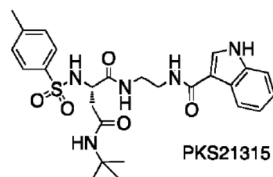
5 10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de la Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:





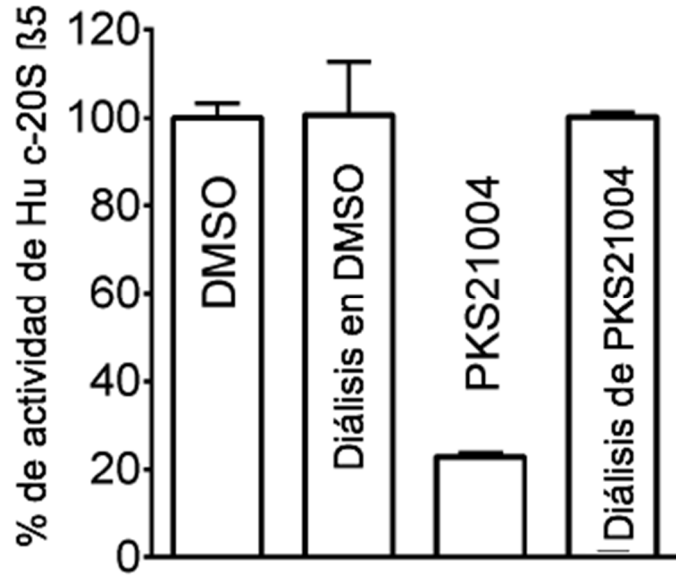


y

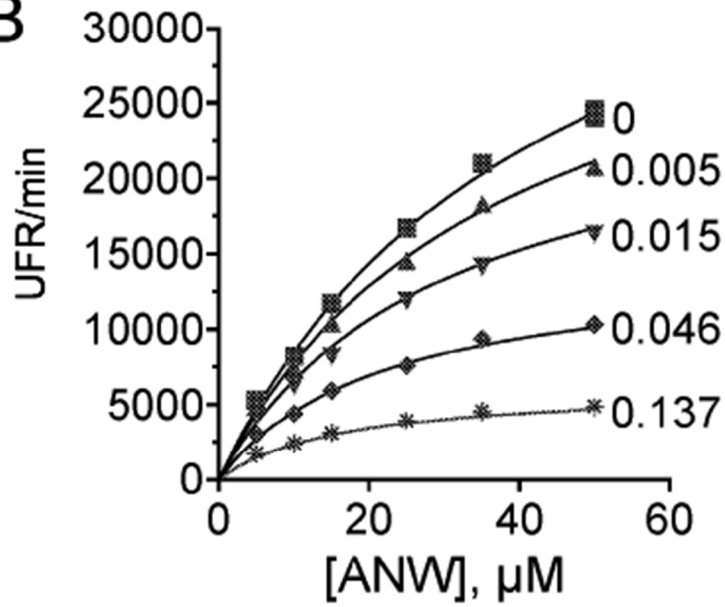


- 5 11. Un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para uso en el tratamiento de cáncer, trastornos inmunológicos, trastornos autoinmunitarios, trastornos neurodegenerativos, o trastornos inflamatorios en un sujeto o para proporcionar inmunosupresión para órganos o tejidos trasplantados en un sujeto.
12. Un compuesto para uso como se reivindica en la reivindicación 11, para uso en el tratamiento de artritis, colitis, esclerosis múltiple, lupus, esclerosis sistémica, síndrome de Sjögren, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, mieloma múltiple, linfoma u otros cánceres hematológicos.
- 10 13. Un compuesto para uso como se reivindica en la reivindicación 11, en donde se proporciona inmunosupresión para órganos o tejidos trasplantados, utilizándose dicha inmunosupresión para prevenir el rechazo del trasplante y la enfermedad injerto-versus-huésped.
14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, para uso en el tratamiento de una enfermedad infecciosa.
- 15 15. Un compuesto para uso como se reivindica en la reivindicación 14, en donde la enfermedad infecciosa es causada por agentes infecciosos bacterianos o virales.
16. Un compuesto según el uso reivindicado en la reivindicación 14, en donde la enfermedad infecciosa es causada por cualquier agente infeccioso seleccionado del grupo que consiste en *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Yersinia*, *Francisella*, *Pasteurella*, *Brucella*, *Clostridia*, *Bordetella pertussis*, *Bacteroides*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *B-Hemolytic strep.*, *Corynebacteria*, *Legionella*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, *Chlamydia*, *Neisseria gonorrhoea*, *Neisseria meningitidis*, *Hemophilus influenzae*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Helicobacter pylori*, *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*, *Borrelia recurrentis*, *Rickettsial pathogens*, *Nocardia*, *Actinomycetes*, virus de inmunodeficiencia humana, virus linfocitotrófico de célula T humana, virus de hepatitis, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, virus de papiloma humano, virus ortomixto, virus paramixto, adenovirus, coronavirus, virus rabdo, virus de polio, virus toga, virus bunya, arena virus, virus de rubeola, reo virus, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Onchocerca volvulus*, *Leishmania*, *Trypanosoma spp.*, *Schistosoma spp.*, *Entamoeba histolytica*, *Cryptosporidium*, *Giardia spp.*, *Trichomonas spp.*, *Balantidium coli*, *Wuchereria bancrofti*, *Toxoplasma spp.*, *Enterobius vermicularis*, *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, *Dracunculus medinensis*, trematodes, *Diphyllobothrium latum*, *Taenia spp.*, y *Necator americanus*.
- 20
- 25
- 30

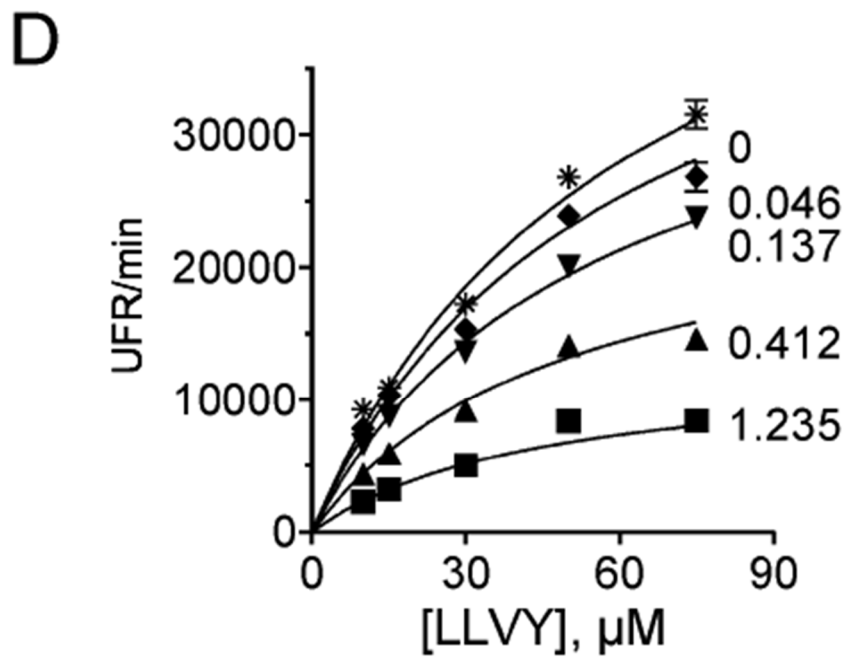
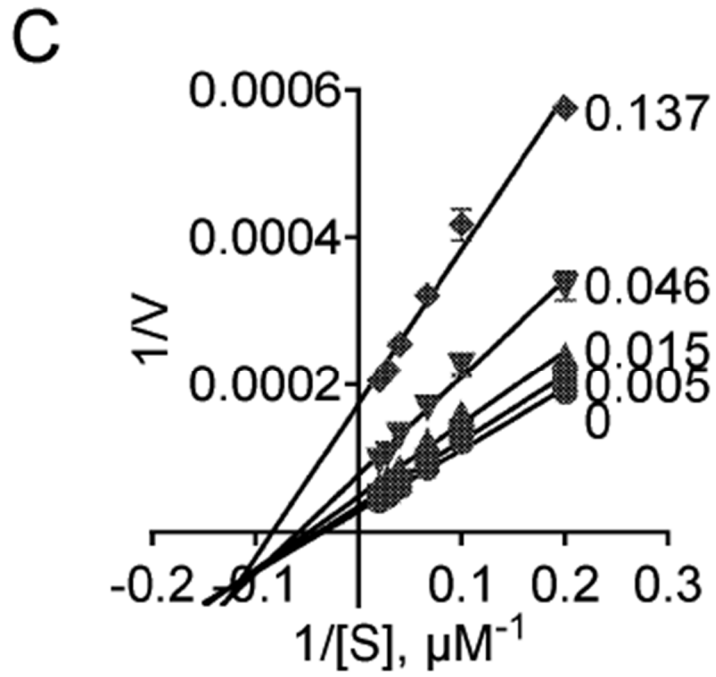
A



B



FIGURAS 1A-1B



FIGURAS 1C-1D

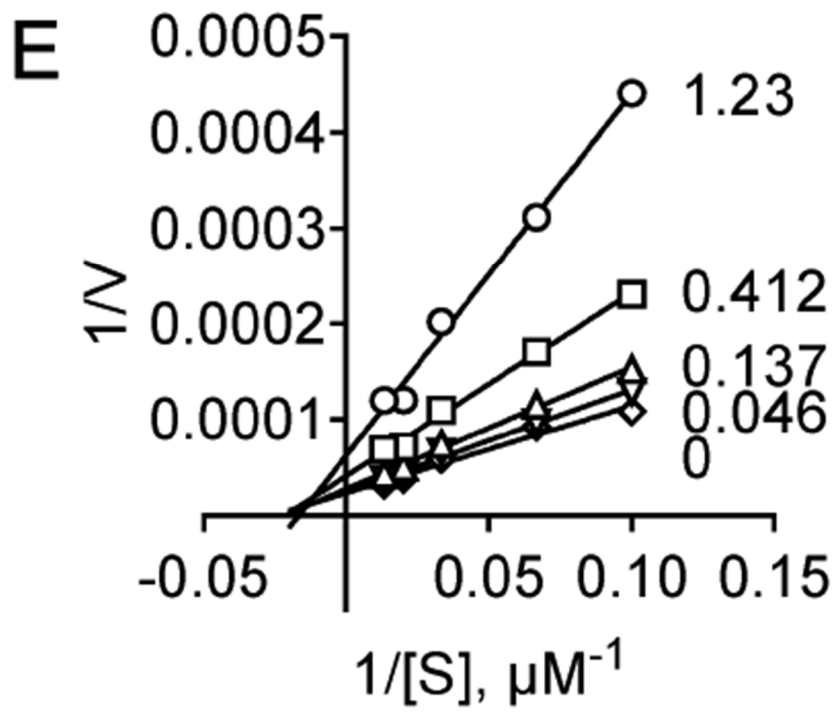
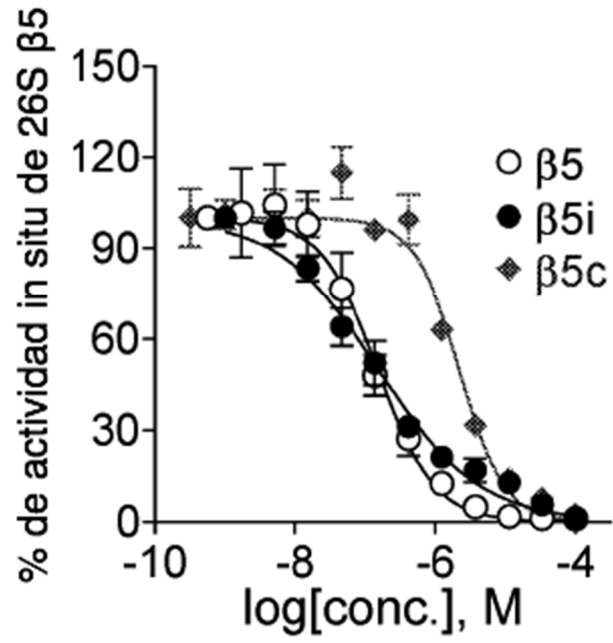
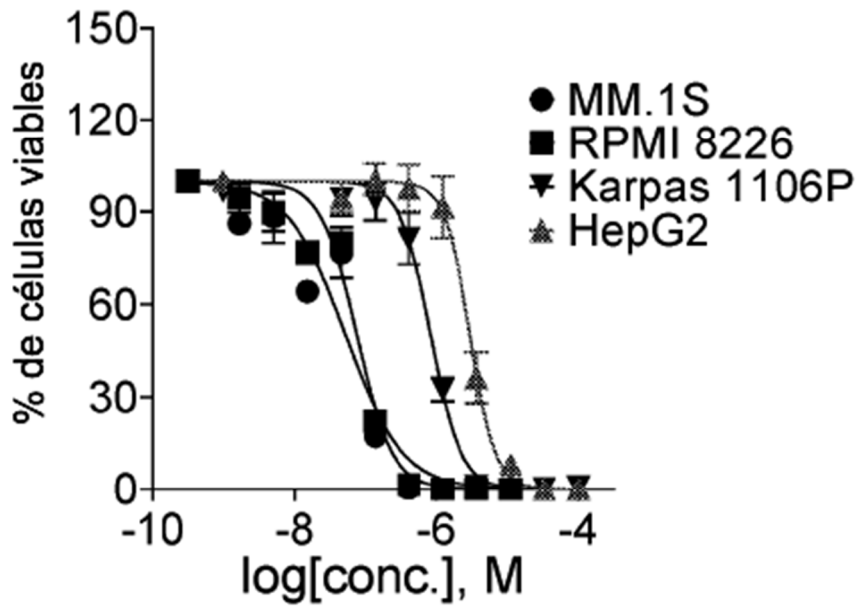


FIGURA 1E

A



B



FIGURAS 2A-2B

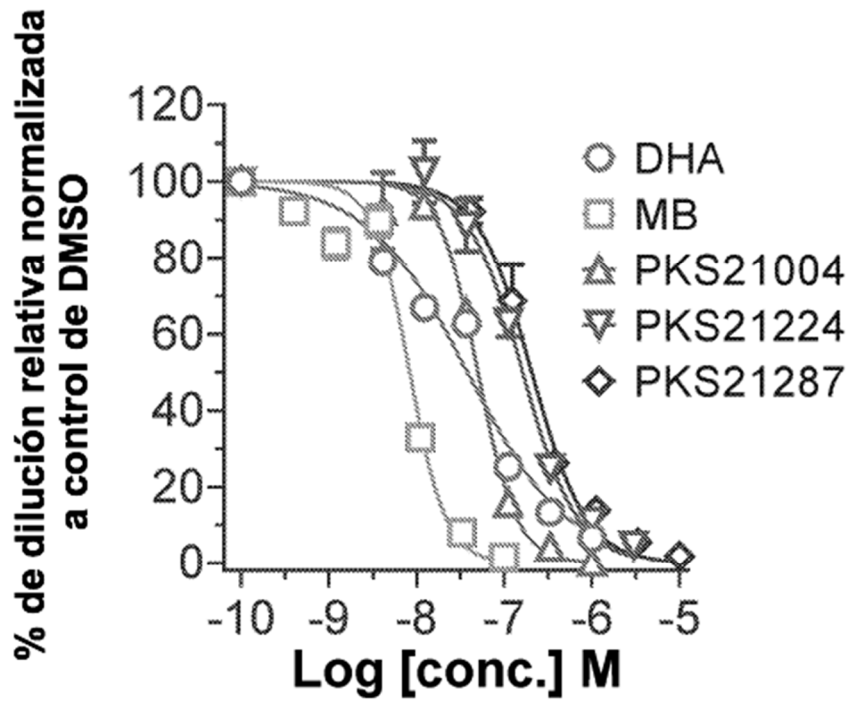


FIGURA 3

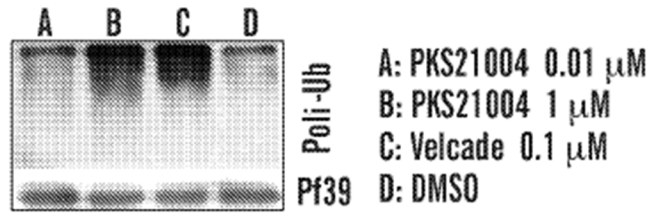


FIG. 4A

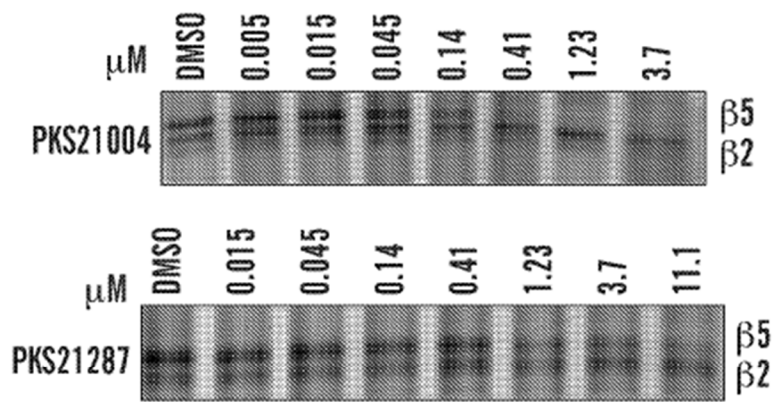


FIG. 4B

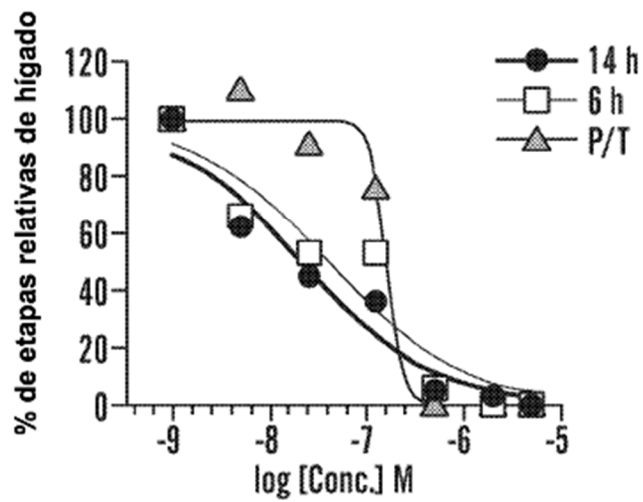


FIG. 4C

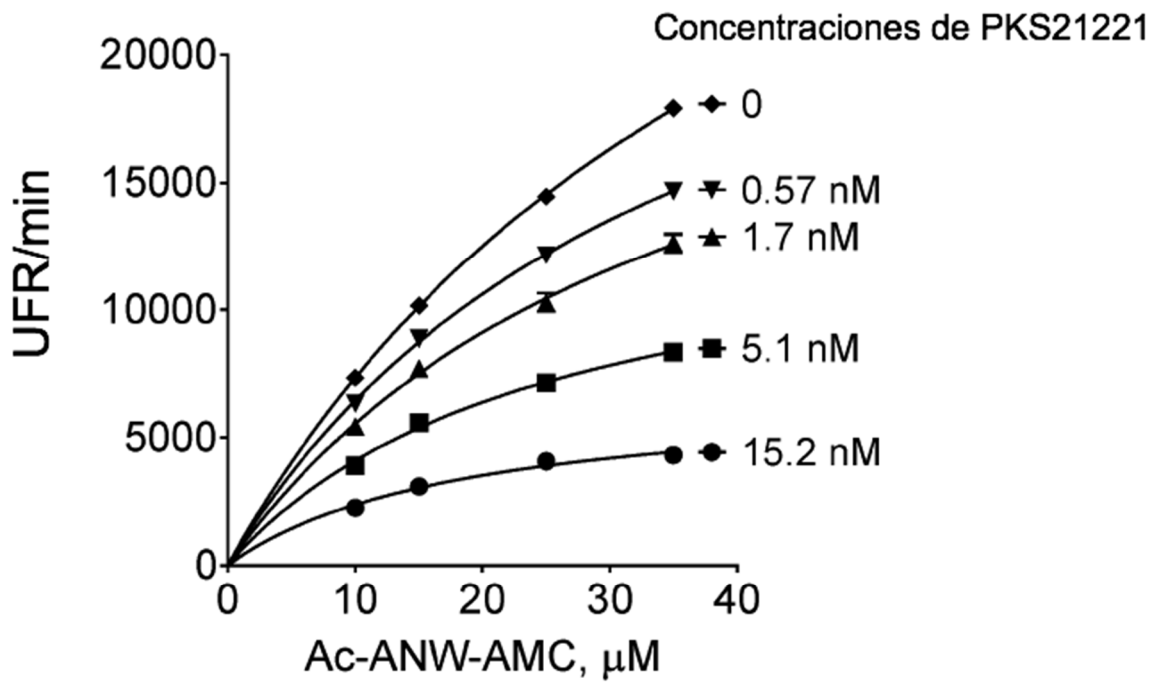


FIGURA 5