



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 293 651**

51 Int. Cl.:

C07D 271/06 (2006.01) **C07C 331/00** (2006.01)
C07C 381/00 (2006.01) **C07C 239/00** (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01) **A61K 31/16** (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01) **C07C 311/04** (2006.01)
C07C 311/17 (2006.01) **C07D 333/34** (2006.01)
C07D 295/26 (2006.01) **C07D 261/10** (2006.01)
C07D 233/84 (2006.01) **C07D 215/36** (2006.01)
C07D 231/18 (2006.01) **C07D 209/48** (2006.01)
C07D 217/16 (2006.01) **C07D 207/09** (2006.01)
C07D 223/12 (2006.01) **C07D 207/22** (2006.01)
C07D 327/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **96940617 .2**

86 Fecha de presentación : **27.11.1996**

87 Número de publicación de la solicitud: **0910564**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **28.04.1999**

54

Título: **Inhibidores de cisteína y serina proteasas derivados de aminoácidos D.**

30

Prioridad: **28.11.1995 US 7651 P**
26.11.1996 US 755839

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2008

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2008

73

Titular/es: **CEPHALON, Inc.**
145 Brandywine Parkway
West Chester, Pennsylvania 19380, US

72

Inventor/es: **Chatterjee, Sankar**

74

Agente: **Carpintero López, Francisco**

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 cisteína y serina proteasas derivados de aminoácidos D.

5 **Referencia cruzada a solicitudes relacionadas**

La presente solicitud reivindica los beneficios de la Solicitud Provisional U.S. n.º de serie 60/007,651, presentada el 28 de noviembre de 1995, cuya divulgación se incorpora por la presente por referencia en su totalidad.

10 **Alcance de la invención**

Se divulgan (D)-aminoácidos P2 inhibidores de las cisteína o serina proteasas, métodos para la preparación de estos compuestos y métodos para su uso.

15 **Antecedentes de la invención**

En los tejidos humanos se han identificado numerosas cisteína proteasas y serina proteasas. Una “proteasa” es una enzima que degrada las proteínas en componentes más pequeños (péptidos). Los términos “cisteína proteasa” y “serina proteasa” hacen referencia a las proteasas que se diferencian por la presencia en ellas de un residuo de cisteína o de serina que juega un papel crítico en el proceso catalítico. Los sistemas mamíferos, incluyendo los humanos, normalmente degradan y procesan las proteínas a través de distintas enzimas, incluidas la cisteína proteasa y la serina proteasa. Sin embargo, cuando están presentes en niveles elevados o cuando son activadas de forma anormal, las cisteína y serina proteasas se pueden ver implicadas en procesos patofisiológicos.

Por ejemplo, las proteasas neutras activadas por calcio (“calpaínas”) comprenden una familia de cisteína proteasas intracelulares que se expresan de forma omnipresente en los tejidos de los mamíferos. Se han identificado dos calpaínas principales: calpaína I y calpaína II. Mientras que la calpaína II es la forma predominante en muchos tejidos, se cree que la calpaína I es la forma predominante activa en enfermedades patológicas de los tejidos nerviosos. La familia calpaína de las cisteína proteasas ha estado implicada en muchas enfermedades y afecciones, incluyendo neurodegeneración, accidente cerebrovascular, enfermedad de Alzheimer, amiotrofia, daño de la neurona motora, lesión aguda del sistema nervioso central, distrofia muscular, resorción del hueso, agregación plaquetaria, cataratas e inflamación. Calpaína I ha estado implicada en afecciones de neurotoxicidad excitatoria inducida por aminoácidos, incluida isquemia, hipoglicemia, Enfermedad de Huntington y epilepsia.

La cisteína proteasa lisosomal Catepsina B ha estado implicada en las siguientes enfermedades: artritis, inflamación, infarto de miocardio, metástasis tumoral y distrofia muscular. Otras cisteína proteasas lisosomiales son las catepsinas C, H, L y S. La enzima convertidora de interleucina-1 β (“ICE”) es una cisteína proteasa que cataliza la formación de interleucina-1 β . Interleucina-1 β es una proteína inmunorreguladora implicada en las siguientes enfermedades: inflamación, diabetes, shock séptico, artritis reumatoide y enfermedad de Alzheimer. ICE también ha estado vinculada a la muerte celular apoptótica de neuronas, que está implicada en diversas enfermedades neurodegenerativas, incluida la enfermedad de Parkinson, isquemia y esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

Las cisteína proteasas también son producidas por distintos patógenos. La cisteína proteasa clostripaina es producida por *Clostridium histolyticum*. Otras proteasas las producen *Trypanosoma cruzi*, y los parásitos de la malaria *Plasmodium falciparum* y *P. vinckei* y *Streptococcus*. La proteasa viral de la hepatitis A VHA C3 es una cisteína proteasa esencial para el procesamiento de enzimas y proteínas estructurales de picornavirus.

Unos ejemplos de serina proteasas implicadas en enfermedades degenerativas son: trombina, elastasa leucocita humana, elastasa pancreática, quimasa y catepsina G. Específicamente, la trombina se produce en la cascada de coagulación de la sangre, degrada el fibrinogen en fibrina y activa el Factor VIII; la trombina está implicada en tromboflebitis, trombosis y asma. La elastasa leucocita humana está implicada en enfermedades degenerativas de los tejidos, como artritis reumatoide, osteoartritis, aterosclerosis, bronquitis, fibrosis cística y enfisema. La elastasa pancreática está implicada en la pancreatitis. La quimasa, una enzima importante en la síntesis de la angiotensina, está implicada en hipertensión, infarto de miocardio y enfermedad cardíaca coronaria. Catepsina G está implicada en la degradación anormal del tejido conectivo, especialmente en el pulmón.

Dado el vínculo entre la cisteína proteasa y la serina proteasa y diversas enfermedades debilitantes, compuestos que inhiban estas proteasas serían útiles y supondrían un avance en la investigación y en la medicina clínica. La presente invención está dirigida a éstos y otros importantes objetivos.

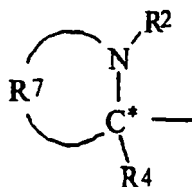
65

ES 2 293 651 T3

R³ se selecciona del grupo formado por H, alquil de 1 a 4 carbonos, aralquil y un grupo de fórmula -CO₂-R²¹ donde R²¹ es un grupo alquil de 1 a 4 carbonos;

o R³ se pueden unir a R² para formar un grupo ftalamido;

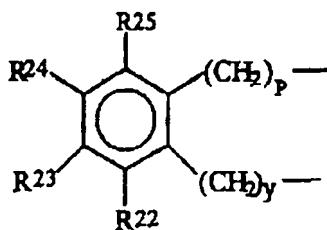
o Q y R³ unidos a -C* y N(R²)- pueden formar un grupo de fórmula:



donde

R⁷ es alquileno de 2 a 5 carbonos, conteniendo opcionalmente el mencionado grupo alquileno un doble enlace carbono-carbono, siendo sustituido opcionalmente el mencionado grupo alquileno por un grupo seleccionado del grupo formado por aril, azida, CN, un grupo amino protegido y OSO₂-aril, en el que el mencionado grupo aril es sustituido opcionalmente por uno o más grupos K, siendo sustituida opcionalmente la mencionada porción aril del mencionado grupo OSO₂-aril por uno o más grupos K;

o R⁷ puede tener la fórmula:



donde

p e y son de forma independiente 0 o 1, y R²², R²³, R²⁴ y R²⁵ son de forma independiente H o un grupo K;

R⁴ y R⁵ son seleccionados cada uno de forma independiente del grupo formado por H y alquil de 1 a 4 carbonos;

W¹ y W² se seleccionan de forma que W¹ es H y W² es OC(=O)NH-R²⁶ donde R²⁶ es alquil, o W¹ y W² son ambos alcoxi, o W¹ es OH y W² se selecciona del grupo formado por aralquil, aralquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroaralquiloxi, y SO₃Z¹ donde Z¹ es preferiblemente counterion Grupo I o Grupo II, preferiblemente Na; o

W¹ y W² unidos pueden formar un grupo seleccionado del grupo formado por =O, =NR⁸, =N(→O)R⁹, -S(CH₂)₂O- y -N(R¹²)(CH₂)₂N(R¹²)-;

R⁸ se selecciona del grupo formado por NH(C=O)NH₂, hidroxil y alcoxi inferior;

R⁹ se selecciona del grupo formado por alquil y aralquil;

R¹² se selecciona del grupo formado por alquil de 1 a 4 carbonos, y fenil;

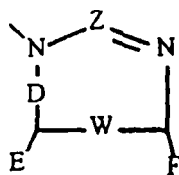
Y se selecciona del grupo formado por H, C(=O)NR¹⁰R¹¹, C(=O)OR¹⁰, CH=N₂ y CH₂R¹³; o

Y y R¹ unidos pueden formar -(CH₂)₄N(Pr)- donde Pr es H o un grupo protector, siempre que cuando Y y R¹ se unan para formar -(CH₂)₄N(Pr)-, entonces W¹ y W² se unan para formar =O;

R¹⁰ y R¹¹ se selecciona cada uno de forma independiente del grupo formado por H, alquil de 1 a aproximadamente 10 carbonos, siendo sustituido opcionalmente el mencionado grupo alquil por uno o más grupos K, aril de aproximadamente 6 a aproximadamente 14 carbonos, y aralquil de aproximadamente 7 a aproximadamente 15 carbonos;

ES 2 293 651 T3

R¹³ se selecciona del grupo formado por L, alquil de 1 a 4 carbonos, aralquil, halógeno y un grupo O-M, donde M tiene la estructura:



donde:

Z se selecciona del grupo formado por N y CR¹⁴

W se selecciona del grupo formado por un enlace doble y un enlace simple;

D se selecciona del grupo formado por C=O y un enlace simple;

E y F se seleccionan de forma independiente del grupo formado por R¹⁴, R¹⁵ y J;

o E y F unidos forman una fracción unida, seleccionándose la mencionada fracción unida del grupo formado por un anillo carbocíclico alifático de 5 a 7 carbonos, un anillo carbocíclico aromático de 5 a 7 carbonos, un anillo heterocíclico alifático de 5 a 7 átomos y conteniendo de 1 a 4 heteroátomos, y un anillo heterocíclico aromático de 5 a 7 átomos y conteniendo de 1 a 4 heteroátomos, siendo sustituidos opcionalmente los mencionados anillo carbocíclico alifático, anillo carbocíclico aromático, anillo heterocíclico alifático y anillo heterocíclico aromático por J;

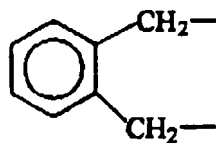
R¹⁴ y R¹⁵ son seleccionados de forma independiente del grupo formado por H, alquil de 1 a 10 carbonos, heteroaril de 1 a 10 carbonos, alcanoil de 1 a 10 carbonos, y aroil, donde los mencionados grupos alquil, heteroaril, alcanoil y aroil son sustituidos opcionalmente por J;

J se selecciona del grupo formado por halógeno, C(=O)OR¹⁶, R¹⁶OC(=O), R¹⁶OC(=O)NH, OH, CN, NO₂, NR¹⁶R¹⁷, N=C(R¹⁶)R¹⁷, N=C(NR¹⁶R¹⁷)₂, SR¹⁶, OR¹⁶, fenil, naftil, heteroaril y un grupo cicloalquil de 3 a 8 carbonos;

R¹⁶ y R¹⁷ son de forma independiente H, alquil de 1 a 10 carbonos, aril o heteroaril, donde los mencionados grupos alquil, aril y heteroaril son sustituidos opcionalmente por K;

L es un grupo reactivo de enzima que contiene fósforo.

En algunas realizaciones preferentes de los compuestos de Fórmula I, G es alquil, bencil, tetrahidroisoquinolil, 3-indolil, fenil, N-metilbencilamino, bencil sustituido, 2-tienil o p-benciloxifenil. En otras realizaciones preferentes de los compuestos de Fórmula I, Q y R³ unidos tienen una fórmula seleccionada del grupo formado por -(CH₂)₃-, -CH₂-CH(OSO₂C₆H₅)-CH₂-, -CH₂-CH(OSO₂C₆H₄CH₃)-CH₂-, -CH₂-CH(N₃)-CH₂-, -CH₂-CH(CN)-CH₂-, -CH₂-CH=CH-, y



En otras realizaciones preferentes de los compuestos de Fórmula I, B se selecciona del grupo formado por -C(=O)-, -O-, -S-, -S(=O)₂- y un enlace.

En realizaciones preferentes adicionales de los compuestos de Fórmula I, R¹ se selecciona del grupo formado por bencil, bencil sustituido, una cadena lateral lisil o una cadena lateral lisil sustituido. En realizaciones más preferentes, R¹ es alquil, preferiblemente etil, isobutil o *t*-butil, bencil, *p*-benciloxibencil, 2-piridilmetil, -(CH₂)₄-NHC(=O)-O-CH₂-C₆H₅, -(CH₂)₄-NHC(=O)-O-*t*-C₄H₉ o -(CH₂)₄-NHSO₂-C₆H₅.

En otras realizaciones preferentes de los compuestos de Fórmula I, W¹ y W² unidos forman -C(=O)-, y R¹ e Y juntos forman -(CH₂)₄-N(Pr)- donde Pr es H o *t*-butoxicarbonil.

En algunas realizaciones preferentes de los compuestos de Fórmula R² se selecciona del grupo formado por *t*-butiloxicarbonil, -S(=O)₂R⁶ y -C(=O)CH₃. Más preferiblemente, R² es -S(=O)₂R⁶, seleccionándose el mencionado R⁶ del grupo formado por alquil sustituido o no sustituido, aril sustituido o no sustituido y heteroaril sustituido o no sustituido. En realizaciones todavía más preferentes de los compuestos de Fórmula I, R² se selecciona del grupo formado por -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂CH₂CH₃, *p*-fluorofenilsulfonil, -S(=O)₂N(CH₃)₂, 2-tienilsulfonil, 2-isoxazolesulfonil, fenilsulfonil, *p*-metilfenil-sulfonil, 4-(N-metilimidazola)sulfonil y 2-naftilsulfonil.

ES 2 293 651 T3

En otras realizaciones preferentes de los compuestos de Fórmula I, Y se selecciona del grupo formado por H y CH₂F.

Preferentemente, W¹ y W² unidos forman -C(=O), o W¹ y W² se seleccionan de forma que W¹ es OH y W² es SO₃Z¹ donde Z¹ es un counterion grupo I que es preferiblemente Na, W¹ es H y W² es OC(=O)NH-R²⁶ donde R²⁶ es alquil, W¹ es OH y W² es aralquil, W¹ es OH y W² es aralquiloxi, W¹ es OH y W² es ariloxi, W¹ es OH y W² es heteroariloxi, W¹ es OH y W² es heteroaralquiloxi, W¹ y W² son alcoxi los dos, o W¹ y W² unidos forman un grupo seleccionado del grupo formado por =NR⁸, =N(→O)R⁹, -S(CH₂)₂O- y -N(R¹²)(CH₂)₂N(R¹²)-.

En realizaciones especialmente preferentes de los compuestos de Fórmula I, B se selecciona del grupo formado por -(C=O)-, -O-, un enlace, SO₂ y -S-; Y se selecciona del grupo formado por H y CH₂F; R¹ se selecciona del grupo formado por bencil, bencil sustituido, una cadena lateral lisil y una cadena lateral lisil sustituido; y R² se selecciona del grupo formado por *t*-butiloxicarbonil, -C(=O)CH₃ y -S(=O)₂R⁶. Preferiblemente, R⁶ se selecciona del grupo formado por alquil sustituido o no sustituido, aril sustituido o no sustituido y heteroaril sustituido y no sustituido.

En una realización especialmente preferente, Q es benciloximetil; R¹ es bencil; R² es -SO₂CH₃; R³, R⁴, R⁵ e Y son cada uno H; y W¹ y W² forman juntos -C(=O)-.

Los compuestos de la invención son útiles para la inhibición de la cisteína proteasa y la serina proteasa. De forma ventajosa, los compuestos encuentran utilidad en distintos ámbitos. Por ejemplo, en el campo de la investigación, los compuestos reivindicados se pueden utilizar, por ejemplo, como estándares para tamizar inhibidores naturales y sintéticos de la cisteína proteasa y serina proteasa que tengan iguales o similares características funcionales que los compuestos divulgados. En el ámbito clínico, los compuestos objeto se pueden utilizar para aliviar, mediar, reducir o evitar enfermedades que estén asociadas a la actividad anormal o aberrante de las cisteína proteasas o las serina proteasas. En consecuencia, se divulgan las composiciones que contengan los compuestos objeto, y los usos de los compuestos objeto, como inhibidores de las serina proteasas y las cisteína proteasas. También se divulgan metodologías para la preparación de los presentes inhibidores que contienen (D)-aminoácidos.

En particular, los compuestos y composiciones de la presente invención se pueden utilizar como medicamentos. De forma más específica, los medicamentos se pueden utilizar para inhibir proteasas seleccionadas entre cisteína y serina proteasas. Resulta particularmente preferente para el uso y para que los medicamentos posean una cantidad enriquecida enantioméricamente de los compuestos de la presente invención. Preferiblemente, la cantidad enriquecida enantioméricamente es superior a aproximadamente 75%, aproximadamente 90% o aproximadamente 100%.

Otras metodologías útiles resultarán evidentes para las personas diestras en la técnica una vez dispongan de la presente divulgación. Éstas y otras características de los compuestos de la invención objeto se definen a continuación con mayor detalle.

Breve descripción de los dibujos

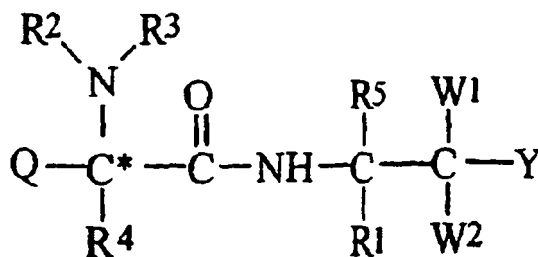
La Figura 1 muestra el efecto del Compuesto 40 sobre la ruptura de la espectrina en el sector CA1 del hipocampo de gerbos.

La Figura 2 muestra el efecto del Compuesto 40 sobre la supervivencia de neuronas CA1 cuatro días después del insulto isquémico.

La Figura 3 muestra la respuesta a la dosis para la eficacia neuroprotectora del Compuesto 40 cuando se administra 3 horas después de la isquemia.

Descripción detallada

Se han descubierto inhibidores noveles de la cisteína proteasa y serina proteasa que se representan por la fórmula general I:



I

ES 2 293 651 T3

donde:

C* denota un átomo de carbono con una configuración D;

5 Q tiene la fórmula G-B-(CHR²⁰)_q- donde R²⁰ es de forma independiente H o alquil de 1 a 4 carbonos;

q es 0, 1, o 2;

B se selecciona del grupo formado por C(=O), S(=O), S(=O)₂, S, CH₂, un enlace, NH y O;

10

G se selecciona del grupo formado por aril de aproximadamente 6 a aproximadamente 14 carbonos, heteroaril de aproximadamente 5 a aproximadamente 14 átomos en anillo, aralquil de aproximadamente 7 a aproximadamente 15 carbonos, alquil de 1 a aproximadamente 10 carbonos, heteroalquil de aproximadamente 2 a aproximadamente 7 carbonos, alcoxi de 1 a aproximadamente 10 carbonos, arilsulfonil, alquilsulfonil, aralquiloxi de aproximadamente 7 a aproximadamente 15 carbonos, amino y una fracción carbohidrato que contenga opcionalmente uno o más grupos hidroxil alquilados, siendo sustituidos opcionalmente los mencionados grupos aril, heteroaril, aralquil, alquil y amino por uno o más grupos K;

15

K se selecciona del grupo formado por halógeno, CN, NO₂, alquil inferior, aril, heteroaril, aralquil, aralquiloxi, guanidino, alcoxicarbonil, alcoxi, hidroxil, carboxil y amino, siendo sustituido opcionalmente el mencionado grupo amino por un grupo acil o por 1 a 3 grupos aril o alquil inferior;

20

R¹ se selecciona del grupo formado por H, alquil de uno a aproximadamente 14 carbonos, cicloalquil de 3 a aproximadamente 10 carbonos, aralquil de aproximadamente 7 a aproximadamente 15 carbonos, heteroarilalquil en el que el anillo heteroaril contiene de aproximadamente 5 a aproximadamente 14 átomos en anillo, una cadena lateral natural de un D- o L-aminoácido, y una cadena lateral no natural de un D- o L-aminoácido, siendo sustituidos opcionalmente los mencionados grupos alquil, cicloalquil, aralquil y heteroarilalquil por uno o más grupos K;

25

R² se selecciona del grupo formado por C(=O)R⁶, S(=O)₂R⁶ y un grupo protector;

30

R⁶ se selecciona del grupo formado por aril de aproximadamente 6 a aproximadamente 14 carbonos, heteroaril de aproximadamente 5 a aproximadamente 14 átomos en anillo, aralquil de aproximadamente 7 a aproximadamente 15 carbonos, alquil de 1 a aproximadamente 10 carbonos, siendo sustituidos opcionalmente los mencionados grupos aril, heteroaril, aralquil y alquil por uno o más grupos K, heteroalquil de 2 a aproximadamente 7 carbonos, alcoxi de 1 a aproximadamente 10 carbonos, y amino sustituido opcionalmente por uno o más grupos alquil;

35

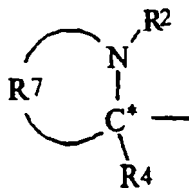
R³ se selecciona del grupo formado por H, alquil inferior, aralquil y un grupo de fórmula -CO₂-R²¹ donde R²¹ es un grupo alquil inferior;

40

o R³ se pueden unir a R² para formar un grupo ftalamido;

o Q y R³ unidos a -C* y -N(R²)- pueden formar un grupo de fórmula:

45



50

55 donde

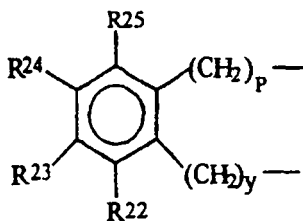
R⁷ es alquileo de 2 a 5 carbonos, conteniendo opcionalmente el mencionado grupo alquileo un doble enlace carbono-carbono, siendo sustituido opcionalmente el mencionado grupo alquileo por un grupo seleccionado del grupo formado por aril, azida, CN, un grupo amino protegido y OSO₂-aril, en el que el mencionado grupo aril es sustituido opcionalmente por uno o más grupos K, siendo sustituida opcionalmente la mencionada porción aril del mencionado grupo OSO₂-aril por uno o más grupos K;

60

65

ES 2 293 651 T3

o R^7 puede tener la fórmula:



donde

p e y son de forma independiente 0 o 1, y R^{22} , R^{23} , R^{24} y R^{25} son de forma independiente H o un grupo K;

R^4 y R^5 son seleccionados cada uno de forma independiente del grupo formado por H y alquil inferior;

W^1 y W^2 se seleccionan de forma que W^1 es H y W^2 es $\text{OC}(=\text{O})\text{NH-R}^{26}$ donde R^{26} es alquil, o W^1 y W^2 son ambos alcoxi, o W^1 es OH y W^2 se selecciona del grupo formado por aralquil, aralquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroaralquiloxi y SO_3Z^1 donde Z^1 que es preferiblemente counterion Grupo I o Grupo II, preferiblemente Na; o

W^1 y W^2 unidos pueden formar un grupo seleccionado del grupo formado por $=\text{O}$, $=\text{NR}^8$, $=\text{N}(\rightarrow\text{O})\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{O}-$ y $-\text{N}(\text{R}^{12})(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{R}^{12})$;

R^8 se selecciona del grupo formado por $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$, hidroxil y alcoxi inferior;

R^9 se selecciona del grupo formado por alquil y aralquil;

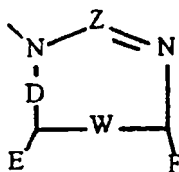
R^{12} se selecciona del grupo formado por alquil de 1 a 4 carbonos y fenil;

Y se selecciona del grupo formado por H, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{10}$, $\text{CH}=\text{N}_2$ y CH_2R^{13} ; o

Y y R^1 unidos pueden formar $-(\text{CH}_2)_4\text{N}(\text{Pr})-$ donde Pr es H o un grupo protector, siempre que cuando Y y R^1 se unan para formar $-(\text{CH}_2)_4\text{N}(\text{Pr})-$, entonces W^1 y W^2 se unan para formar $=\text{O}$;

R^{10} y R^{11} se selecciona cada uno de forma independiente del grupo formado por H, alquil de 1 a aproximadamente 10 carbonos, siendo sustituido opcionalmente el mencionado grupo alquil por uno o más grupos K, aril de aproximadamente 6 a aproximadamente 14 carbonos, y aralquil de aproximadamente 7 a aproximadamente 15 carbonos;

R^{13} se selecciona del grupo formado por L, alquil inferior, aralquil, halógeno y un grupo O-M, donde M tiene la estructura:



donde:

Z se selecciona del grupo formado por N y CR^{14}

W se selecciona del grupo formado por un enlace doble y un enlace simple;

D se selecciona del grupo formado por $\text{C}=\text{O}$ y un enlace simple;

E y F se seleccionan de forma independiente del grupo formado por R^{14} , R^{15} y J;

o E y F unidos forman una fracción unida, seleccionándose la mencionada fracción unida del grupo formado por un anillo carbocíclico alifático de 5 a 7 carbonos, un anillo carbocíclico aromático de 5 a 7 carbonos, un anillo heterocíclico alifático de 5 a 7 átomos y conteniendo de 1 a 4 heteroátomos, y un anillo heterocíclico aromático de 5 a 7 átomos y conteniendo de 1 a 4 heteroátomos, siendo sustituidos opcionalmente los mencionados anillo carbocíclico alifático, anillo carbocíclico aromático, anillo heterocíclico alifático y anillo heterocíclico aromático por J;

ES 2 293 651 T3

R¹⁴ y R¹⁵ son seleccionados de forma independiente del grupo formado por H, alquil de 1 a 10 carbonos, heteroaril de 1 a 10 carbonos, alcanoil de 1 a 10 carbonos y aroil, donde los mencionados grupos alquil, heteroaril, alcanoil y aroil son sustituidos opcionalmente por J;

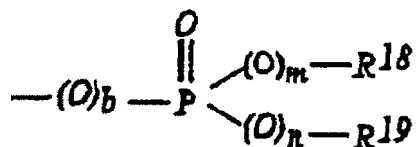
5 J se selecciona del grupo formado por halógeno, C(=O)OR¹⁶, R¹⁶OC(=O), R¹⁶OC(=O)NH, OH, CN, NO₂, NR¹⁶R¹⁷, N=C(R¹⁶)R¹⁷, N=C(NR¹⁶R¹⁷)₂, SR¹⁶, OR¹⁶, fenil, naftil, heteroaril y un grupo cicloalquil de 3 a 8 carbonos;

R¹⁶ y R¹⁷ son de forma independiente H, alquil de 1 a 10 carbonos, aril o heteroaril, donde los mencionados grupos alquil, aril y heteroaril son sustituidos opcionalmente por K;

10

L es un grupo reactivo de enzima que contiene fósforo, que preferiblemente tiene la fórmula:

15



20

donde:

m, n y b son cada uno de forma independiente 0 o 1;

25

R¹⁸ y R¹⁹ son cada uno de forma independiente seleccionados del grupo formado por H, alquil inferior sustituido opcionalmente por K, aril sustituido opcionalmente por K y heteroaril sustituido opcionalmente por K;

o R¹⁸ y R¹⁹ unidos con -(O)_m-P(=O)-(O)_n- pueden formar un anillo de 5-8 miembros que contenga hasta 3 átomos hetero,

30

o R¹⁸ y R¹⁹ unidos con -(O)_m-P(=O)-(O)_n- pueden formar un anillo de 5-8 miembros sustituido opcionalmente por K.

35

En algunas realizaciones preferentes de los compuestos de Fórmula I, R¹ se selecciona del grupo formado por bencil, p-benciloxibencil, -(CH₂)₄-NHC(=O)-O-CH₂-C₆H₅, -(CH₂)₄-NHC(=O)-O-*t*-C₄H₉ y -(CH₂)₄-NH₂SO₂-C₆H₅; R₃, R₄ y R₅ son cada uno H; W¹ y W² juntos forman -C(=O)-; Y es H o CH₂F; B es CO, O, S, SO₂ o un enlace; R² es -C(=O)CH₃, y -S(=O)₂R⁶ donde R⁶ es metil, *p*-fluorofenil, dimetilamino, etil, 2-tienil, 2-isoxazolil, fenil, *p*-metilfenil, 4-N-metilimidazolil y 2-naftil; G es tetrahidroisoquinolinil, bencil, 3-indolil, fenil, N-metilbencilamino, *p*-benciloxifenil, 2-tienil; o Q y R³ juntos forman -(CH₂)₃-.

40

En otras realizaciones preferentes de los compuestos de Fórmula I, q es 0; B es un enlace; G es bencil o 2-tienil; Y es H; R¹ es bencil; y R² es -S(=O)₂R⁶ donde R⁶ es metil, fenil o 2-tienil.

45

En realizaciones preferentes adicionales de los compuestos de Fórmula I, q es 1; G es tetrahidroisoquinolinil, bencil, 3-indolil, fenil, N-metilbencilamino, o *p*-benciloxifenil; y R² es -C(=O)CH₃, o -S(=O)₂R⁶ donde R⁶ es metil, *p*-fluorofenil, dimetilamino, etil, 2-tienil, 2-isoxazolil, *p*-metilfenil, 4-N-metilimidazolil o 2-naftil.

50

En realizaciones más preferentes de los compuestos de Fórmula I donde q es 1, G es bencil y R² es -C(=O)CH₃ o -S(=O)₂R⁶ donde R⁶ es metil, *p*-fluorofenil, dimetilamino, etil, 2-isoxazolil, *p*-metilfenil, 4-N-metilimidazolil o 2-naftil, siendo preferentemente metil.

En otras realizaciones preferentes de los compuestos de Fórmula I, q es 2; B es S; G es bencil; Y es H; R¹ es bencil; y R² es -S(=O)₂CH₃.

55

El término "P2" en la forma utilizada en este documento en relación con la nomenclatura del sustrato de enzima tiene el significado descrito por Schechter *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 27: 157-162, 1967, cuya divulgación se incorpora por la presente en su totalidad por referencia.

60

En la forma utilizada en este documento, el término "alquil" incluye grupos de hidrocarbano de cadena lineal, ramificada y cíclica como por ejemplo, grupo etil, isopropil y ciclopropil. Los grupos alquil preferentes tienen 1 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Los grupos "cicloalquil" son grupos alquil cíclicos. El término "alquilenol" denota grupos alquil divalentes, es decir, metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), propileno (-CH₂CH₂CH₂-), etc. Los grupos "aril" son compuestos cíclicos aromáticos que incluyen, pero no quedan limitados a, fenil, toлил, naftil, antracil, fenantril, pirenil y xilil. Los grupos aril preferentes incluyen fenil y naftil. El término "carbocíclico" en la forma utilizada en este documento hace referencia a grupos cíclicos en los que la porción de anillo está compuesta exclusivamente de átomos de carbono. El término "heterocíclico" hace referencia a grupos cíclicos en los que la porción de anillo incluye como mínimo un heteroátomo como O, N o S. En general, el término "hetero", cuando se utiliza como prefijo, denota la presencia de uno o más átomos hetero. Así, los grupos "heterocicloalquil" son heterociclos

65

que contienen exclusivamente enlaces simples dentro de sus porciones de anillo, es decir, sistemas de anillo heteroatómico saturado. El término "alquil inferior" hace referencia a grupos alquil de 1 a 4 átomos de carbono. El término "halógeno" hace referencia a átomos F, Cl, Br e I. El término "aralquil" denota grupos alquil que llevan grupos aril; por ejemplo, grupos bencil.

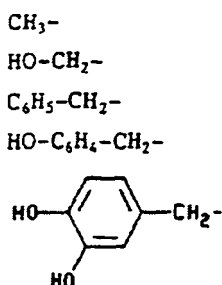
5 En la forma utilizada en el presente documento, grupos "alcoxi" son grupos alquil enlazados mediante un átomo de oxígeno. Ejemplos de grupos alcoxi son los grupos metoxi (-OCH₃) y etoxi (-OCH₂CH₃). En general, el término "oxi", cuando se utiliza como sufijo, denota unión mediante un átomo de oxígeno. Así, los grupos alcóxicarbonil son grupos carbonil que contienen un sustituyente alcoxi, es decir, grupos de fórmula general -C(=O)-O-R donde
10 R es alquil. El término "aralquiloxi" denota un grupo aralquil enlazado mediante un átomo de oxígeno. El término "heteroaril" denota grupos aril que tienen uno o más átomos hetero contenidos dentro de un anillo aromático. El término "heteroarilalquil" denota un grupo heteroaril unido mediante un grupo alquil. Los grupos "heteroaralquil" son grupos aralquil que tienen uno o más heteroátomos en su porción de anillo aromática. El término "carbohidrato" incluye monosacáridos, disacáridos y polisacáridos, así como sus derivados protegidos, como por ejemplo, mono y
15 diisopropilidina y derivados de bencilideno.

En la forma utilizada en este documento, el término "alcanoil" denota un grupo alquil unido mediante un grupo carbonil, es decir, -C(=O)-R donde R es alquil. El término "aroil" denota análogamente un grupo aril unido mediante un grupo carbonil. El término "sulfonil" cuando se usa como sufijo denota una unión a través de un grupo -SO₂-. En
20 la forma utilizada en este documento, el término counterion grupo I denota Li⁺, Na⁺, K⁺, Rb⁺ y Cs⁺.

En la forma utilizada en este documento, el término "aminoácido" denota una molécula que contiene un grupo amino y un grupo carboxil. En la forma utilizada en este documento, el término "L-aminoácido" denota un α-aminoácido con configuración L alrededor del α-carbono, es decir, un ácido carboxílico de fórmula general CH(COOH)(NH₂)-
25 (cadena lateral) con configuración L. De igual forma, el término "D-aminoácido" denota un ácido carboxílico de fórmula general CH(COOH)(NH₂)-(cadena lateral) con configuración D alrededor del α-carbono. Los átomos α-carbono de aminoácido con configuración D se indican en este documento por el símbolo "C*". Las cadenas laterales de L-aminoácidos incluyen fracciones de aparición natural y no natural. Las cadenas laterales de aminoácidos de aparición no natural (es decir, antinatural) son fracciones que se utilizan en lugar de cadenas laterales de aminoácidos de
30 aparición natural en, por ejemplo, análogos de aminoácidos. Véase por ejemplo Lehninger, *Biochemistry*, Segunda Edición, Worth Publishers, Inc., 1975, páginas 73-75. Una cadena lateral de aminoácido representativa es la cadena lateral lisil, -(CH₂)₄-NH₂. Otras cadenas laterales de α-aminoácidos representativas se muestran en la siguiente Tabla 1.

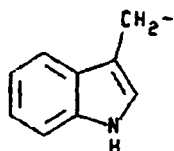
TABLA 1

35

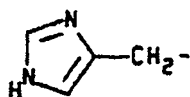


40

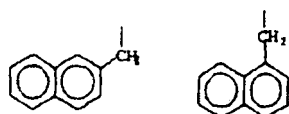
45



50

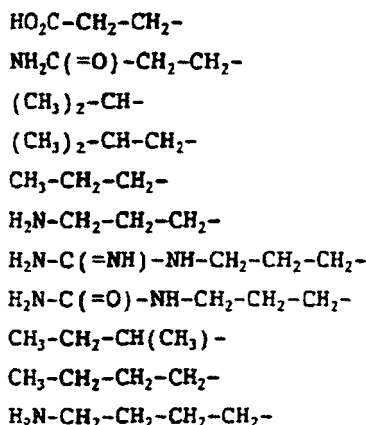
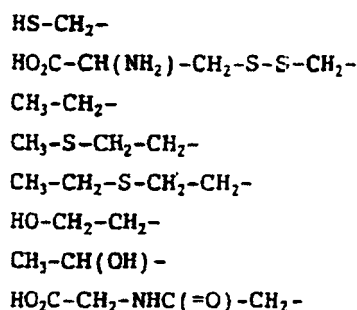


55



60

65



Los grupos funcionales presentes en los compuestos de Fórmula I pueden contener grupos protectores. Por ejemplo, los sustituyentes de cadenas laterales de aminoácidos de los compuestos de Fórmula I se pueden reemplazar por grupos protectores como grupos benciloxicarbonil o t-butoxicarbonil. Los grupos protectores son conocidos *per se* como grupos químicos funcionales que se pueden unir a o retirar selectivamente de funcionalidades, como los grupos hidroxil y los grupos carboxil. Estos grupos están presentes en un compuesto químico para aportar esa funcionalidad inerte a las condiciones de reacción química a las que se expone el compuesto. Con la presente invención se puede utilizar cualquier variedad de grupos protectores. Uno de esos grupos protectores es el grupo benciloxicarbonil (Cbz; Z). Otros grupos protectores preferentes de acuerdo con la invención se pueden encontrar en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M., “*Protective Groups in Organic Synthesis*” 2d. Ed., Wiley & Sons, 1991.

Como los compuestos que contienen D-aminoácidos de la invención inhiben las cisteína proteasas y las serina proteasas, se pueden utilizar en investigación y en aplicaciones terapéuticas.

En el campo de la investigación, los compuestos preferentes que tienen atributos definidos se pueden utilizar para tamizar compuestos naturales y sintéticos que evidencien características similares de actividad de inhibición de las proteasas. Los compuestos se pueden utilizar también en la mejora de modelos *in vitro* e *in vivo* para determinar los efectos de la inhibición de proteasas específicas sobre tipos de células o condiciones biológicas concretos. En aplicaciones terapéuticas, dada la conexión entre las cisteína proteasas y ciertas enfermedades definidas, y las serina proteasas y ciertas enfermedades definidas, los compuestos de la invención se pueden utilizar para aliviar, mediar, reducir o evitar enfermedades que están asociadas a actividad anormal o aberrante de las cisteína proteasas o las serina proteasas.

En realizaciones preferentes se facilitan composiciones para inhibir una serina proteasa o una cisteína proteasa que comprenden un compuesto de la invención. En otras realizaciones preferentes se facilitan usos para inhibir las serina proteasas o las cisteína proteasas.

Los compuestos divulgados de la invención son útiles para la inhibición de las cisteína proteasas y las serina proteasas. En la forma utilizada en este documento, los términos “inhibir” e “inhibición” significan que tienen un efecto negativo sobre la actividad enzimática. Una cantidad inhibidora es una cantidad de un compuesto de la invención eficaz para inhibir una cisteína o una serina proteasa.

Sales aceptables farmacéuticamente de los inhibidores de la cisteína y la serina proteasas también se incluyen dentro del alcance de los compuestos que se divulgan en este documento. El término “sales aceptables farmacéuticamente” en la forma utilizada en este documento significa una sal de adición de ácido inorgánico como hidrocloreuro, sulfato y fosfato, o una sal de adición de ácido orgánico como acetato, maleato, fumarato, tartrato y citrato. Ejemplos de sales metálicas aceptables farmacéuticamente son sales metálicas alcalinas, como sal de sodio y sal de potasio; sales metálicas de tierras alcalinas, como sal de magnesio y sal de calcio, sal de aluminio y sal de zinc. Ejemplos de sales de adición de aminas orgánicas aceptables farmacéuticamente son sales con morfolina y piperidina. Ejemplos de sales de adición de aminoácidos aceptables farmacéuticamente son sales con lisina, glicina y fenilalanina.

Los compuestos que aquí se facilitan se pueden formular en composiciones farmacéuticas mediante mezcla con vehículos y excipientes no tóxicos aceptables farmacéuticamente. Como se ha indicado anteriormente, esas composiciones se pueden preparar para uso en administración parenteral, en particular en forma de suspensiones o soluciones líquidas; o para administración oral, en particular en forma de tabletas o cápsulas; o intranasalmente, en particular en forma de polvos, gotas nasales o aerosoles; o vía cutánea, por ejemplo, parches transdermales; o preparadas en otras maneras apropiadas para éstas y otras formas de administración como será evidente para las personas diestras en la técnica.

La composición se puede administrar cómodamente en forma de dosis unitaria y se puede preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, como se describe en *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Pub. Co., Easton, PA, 1980). Las formulaciones para administración parenteral pueden contener como excipientes comunes agua o suero estéril, glicoles de polialquileno como polietilenglicol, aceites y de origen vegetal, naftalenos hidrogenados y similares. En particular, para controlar la liberación de los compuestos activos pueden ser útiles excipientes como polímero de lactida, copolímero de lactida/glicolida o copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno biocompatibles y biodegradables. Otros sistemas de administración parenteral potencialmente útiles para estos compuestos activos incluyen partículas de copolímero etileno-vinilo acetato, bombas osmóticas, sistemas de infusión implantables y liposomas. Las formulaciones para administración por inhalación contienen excipientes como, por ejemplo, lactosa, o pueden ser soluciones acuosas que contengan por ejemplo polioxietileno-9-lauril éter, glicocolato y deoxicocolato, o soluciones aceitosas para administración en forma de gotas nasales, o como gel para aplicación intranasal. Formulaciones para administración parenteral pueden incluir también glicocolato para administración bucal, un salicilato para administración rectal o ácido cítrico para administración vaginal. Formulaciones para parches transdermales son preferiblemente emulsiones lipofílicas.

Los materiales para esta invención se pueden emplear como el único agente activo en un preparado farmacéutico o se pueden utilizar en combinación con otros ingredientes activos que podrían facilitar la inhibición de las cisteína y serina proteasas en enfermedades o afecciones.

En la forma utilizada en este documento, "cantidad enriquecida enantioméricamente" cuando se usa en relación con un compuesto de Fórmula I en composiciones de la invención denota la predominancia (es decir, más del 50%) del compuesto de Fórmula I donde el átomo de carbono designado por C* en la Fórmula I tiene la configuración D sobre el isómero L correspondiente en esa posición. En realizaciones preferentes de las composiciones de la invención, la cantidad enriquecida enantioméricamente del compuesto de Fórmula I es una cantidad superior a aproximadamente el 75% (es decir, el compuesto isómero D de la Fórmula I constituye más que aproximadamente el 75% de la cantidad combinada del compuesto de Fórmula I y el correspondiente isómero L). En realizaciones más preferentes de las composiciones de la invención, la cantidad enriquecida enantioméricamente del compuesto de Fórmula I es una cantidad superior a aproximadamente el 85%, más preferentemente superior a aproximadamente el 90%, y todavía más preferentemente superior a aproximadamente el 95%, siendo la más preferente aproximadamente el 100%.

Las concentraciones de los compuestos descritos en este documento en una composición terapéutica variarán dependiendo de una serie de factores, incluyendo la dosis del fármaco que se vaya a administrar, las características químicas (p. ej., hidrofobicidad) de los compuestos empleados y la ruta de administración. En términos generales, los compuestos de esta invención se pueden suministrar en cantidades inhibitoras efectivas en una solución tampón fisiológica acuosa que contenga aproximadamente de 0,1 a 10% peso/volumen de compuesto para administración parenteral. La dosis típica oscila entre aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal por día; una dosis preferente oscila entre aproximadamente 0,01 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal al día. Esas formulaciones proporcionan típicamente cantidades inhibitoras del compuesto de la invención. Sin embargo, la dosis preferente de medicamento a ser administrado es probable que dependa de variables como el tipo o alcance de la progresión de la enfermedad o afección, el estado general de salud del paciente, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado y la formulación del excipiente del compuesto, así como su ruta de administración.

En la forma utilizada en este documento, el término "contactar" significa que directa o indirectamente provoca que dos fracciones como mínimo entren en asociación física entre ellas. Contactar incluye así actos físicos como la colocación de un compuesto de la invención con una proteasa en un contenedor o la administración de un compuesto de la invención a un paciente. De esta forma por ejemplo, administrar un compuesto de la invención a un paciente humano que muestre una enfermedad o afección asociada a actividad anormal o aberrante de esas proteasas quedará dentro del alcance de la definición del término "contactar".

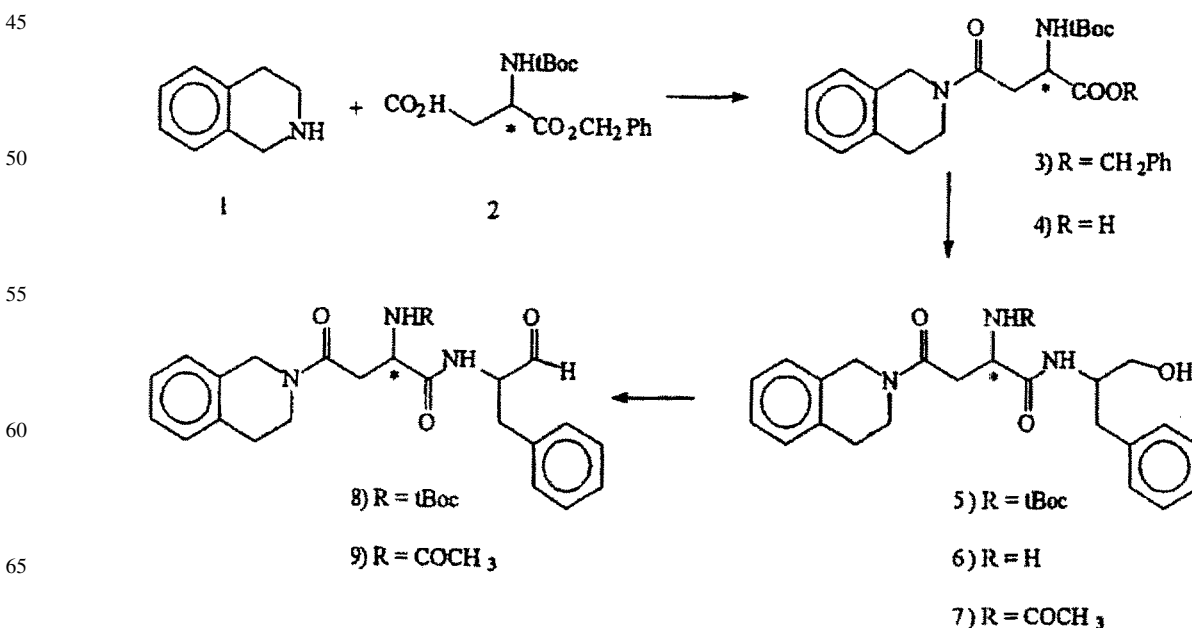
La invención se ilustra adicionalmente por medio de los siguientes ejemplos que tienen la intención de aclarar la invención. Estos ejemplos no tienen la intención de ser, ni deben ser interpretados como, una limitación del alcance de la divulgación.

Ejemplos

Se prepararon compuestos de la invención mediante los procedimientos siguientes. Los valores R_f se informan utilizando placas analíticas y gel de sílice estándares.

La síntesis de los compuestos de Fórmulas 1-9 se resume en el siguiente Esquema 1.

Esquema 1



ES 2 293 651 T3

El símbolo “*” denota una configuración D alrededor del átomo de carbono indicado.

Los ejemplos 1 a 5 muestran la síntesis de compuestos intermedios 3 a 7- Los ejemplos 6 y 7 muestran la preparación de los compuestos 8 y 9 de la invención.

5

Ejemplo 1

Síntesis del Compuesto 3

10 A una mezcla por agitación de Compuesto 1 (0,65 g, 2 mmol) y Compuesto 2 (comprado a Bachem Bioscience, Inc., King of Prussia, PA) (0,27 g, 2 mmol) en cloruro de metileno (5 ml), a temperatura ambiente, se añadió trietilamina (0,45 g, 4,4 mmol) seguida de cloruro fosfínico bis(2-oxo-3-oxazolidinil) (BOP-C1, 0,51 g, 2 mmol). La mezcla se agitó durante otras 2 horas, se vertió lentamente en agua helada (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml).
15 La capa orgánica combinada se lavó sucesivamente con una solución de ácido cítrico al 2% (2 x 5 ml), una solución de NaHCO₃ al 2% (2 x 5 ml), H₂O (1 x 5 ml) y salmuera (1 x 5 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar un producto crudo. La purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 30% acetato de etilo en hexano) dio 0,64 g del Compuesto 3.

20 3: Goma blanca; R_f (50% acetato de etilo en hexano): 0.60; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.05 (m, 9H), 5.90 (d, 1H), 5.25-5.10 (m, 2H), 4.70-4.55 (m, 3H), 3.80-3.55 (2 series de t, 2H), 3.30-3.15 (m, 1H), 2.95-2.80 (m, 3H), 1.40 (s, 9H).

Ejemplo 2

25 *Síntesis del Compuesto 4*

Una mezcla de Compuesto 3 (0,61 g, 1,40 mmol) y 0,20 g de 10% Pd-C (tipo DeGussa, contenido 50% H₂O) en metanol (40 ml) se hidrogenó (40 psi) en un aparato Parr durante 1 hora. El filtrado a través de una pastilla Celite® y evaporación del disolvente dio 0,47 g del Compuesto 4 que se utilizó sin nueva purificación. El espectro H-NMR del
30 Compuesto 4 mostró ausencia de picos para un grupo bencil.

Ejemplo 3

35 *Síntesis del Compuesto 5*

A una solución refrigerada (0°C) del Compuesto 4 (0,20 g, 0,574 mmol) en DMF anhidro (4 ml) se añadió N-metilmorfolina (0,174 g, 1,722 mmol) seguido de 1-HOBt (0,080 g, 0,574 mmol) y BOP (0,254 g, 0,574 mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos y se le añadió (s)-fenilalaninol (0,112 g, 0,7463 mmol). Se eliminó el baño refrigerante y la mezcla se agitó durante otras 2 horas, se vertió en agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x
40 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó sucesivamente con una solución de ácido cítrico al 2% (2 x 5 ml), una solución de NaHCO₃ al 2% (2 x 5 ml), H₂O (1 x 5 ml) y salmuera (1 x 5 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar un producto crudo. La purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 5% metanol en cloruro de metileno) dio 0,212 g del Compuesto 5.

45 5: Sólido blanco, 63-72°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (5% metanol en cloruro de metileno): 0.47; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.00 (m, 9H), 6.80 (amplio, 1H), 5.90 (d, 1H), 4.80-4.45 (m, 4H), 4.30-4.10 (amplio, 1H), 3.85-3.30 (m, 6H), 2.95-2.40 (m, 4H), 1.45 (s, 9H).

Ejemplo 4

50

Síntesis del Compuesto 6

Durante una hora se agitó a temperatura ambiente una mezcla de Compuesto 5 (0,190 g, 0,3945 mmol) y 90% TFA (1,2 ml) en cloruro de metileno (3 ml). Se eliminó el exceso de TFA, el residuo se diluyó con cloruro de metileno (5
55 ml) y se lavó con una solución al 2% de NaHCO₃ (2 x 4 ml), salmuera (1 x 5 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 0,15 g de Compuesto 6 que se utilizó sin purificación adicional. El espectro ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) de una alícuota no mostró ningún pico a δ 1.45 para un grupo t-boc.

Ejemplo 5

60

Síntesis del Compuesto 7

A una solución refrigerada (0°C) del Compuesto 6 (0,150 g, 0,3944 mmol) en cloruro de metileno anhidro (4 ml) se añadió trietilamina (0,040 g, 0,3944 mmol). Al matraz de reacción se le añadió gota a gota una solución de cloruro de acetilo (0,030 g, 0,3944 mmol) en cloruro de metileno (1 ml) durante un periodo de 5 minutos. Se eliminó el baño refrigerante y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos más, se vertió en agua helada (5 ml) y se separaron las
65 capas. La capa orgánica se lavó con solución al 3% de ácido clorhídrico (2 x 4 ml), solución saturada de bicarbonato sódico (1 x 5 ml) y salmuera (1 x 5 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La evaporación del disolvente dio

ES 2 293 651 T3

un producto crudo que se purificó mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 3% metanol en cloruro de metileno) para dar 0,025 g del Compuesto 7.

7: Sólido blanco, 64-79°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (5% metanol en cloruro de metileno): 0.34; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.00 (m, 10H), 4.95-4.80 (m, 1H), 4.75-4.40 (m, 2H), 4.30-4.15 (m, 1H) 3.90-3.50 (m, 4H), 3.25-3.10 (m, 2H), 3.00-2.80 (m, 4H), 2.45-2.30 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.00 (d, 3H).

Ejemplo 6

10 Síntesis del Compuesto 8

A una solución refrigerada (0°C) del Compuesto 5 (0,100 g, 0,21 mmol) en cloruro de metileno anhidro (2 ml) y sulfóxido de dimetilo anhidro (2 ml) se añadió trietilamina (0,085 g, 0,839 mmol). A la mezcla agitada se le añadió lentamente el complejo trióxido de sulfuro-piridina (0,133 g, 0,839 mmol) durante un periodo de 5 minutos y se eliminó el baño de hielo. La mezcla se agitó durante 1 hora más, se vertió lentamente en agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). La capa orgánica se lavó con solución al 2% de ácido cítrico (2 x 5 ml), solución saturada de bicarbonato sódico (2 x 5 ml) y salmuera (1 x 5 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La evaporación del disolvente dio un residuo que se lavó con n-pentano (20 ml) y se secó al vacío para producir 0,055 g del Compuesto 8 de la invención. Se puede encontrar una descripción general de este procedimiento de preparación en Luly, J. R. *et al.*, *J. Org. Chem.* 1987, 1487-1492.

8: Sólido blanco, 70-80°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (5% acetato de etilo): 0.69; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.55 (d, 1H), 7.50 (amplio, 1H), 7.25-7.00 (m, 9H), 6.05 (d, 1H), 4.75-4.45 (m, 4H), 3.85-3.00 (m, 5H), 2.95-2.40 (m, 3H), 1.45 (s, 9H).

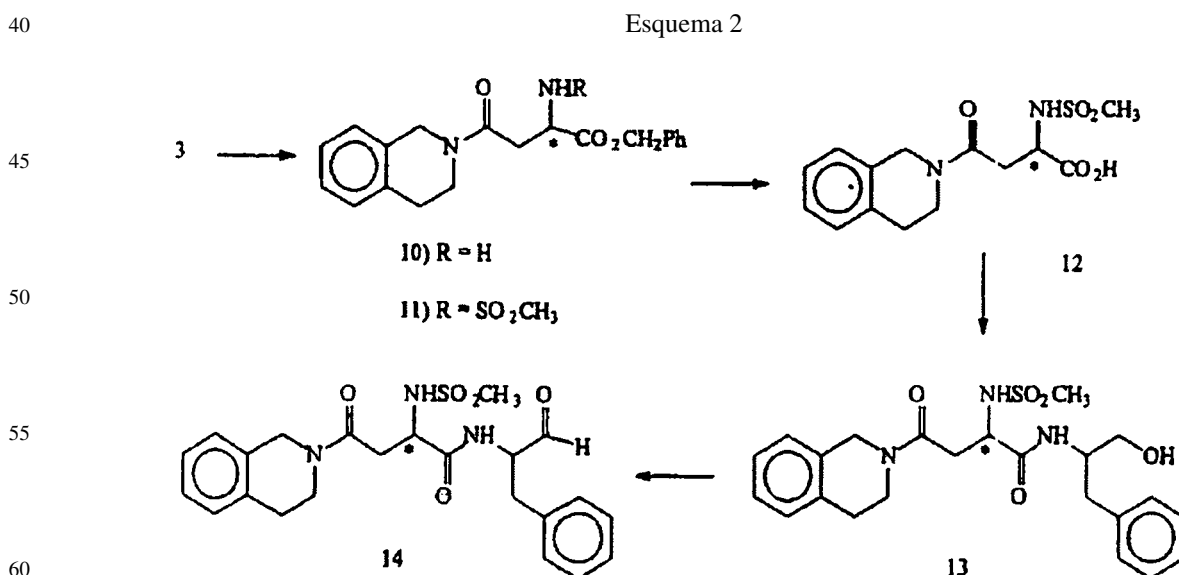
Ejemplo 7

Síntesis del Compuesto 9

Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito para la síntesis del Compuesto 8. Así, la oxidación de 0,110 g del Compuesto 7 por 0,145 g del complejo trióxido de sulfuro-piridina en presencia de 0,092 g de trietilamina generó 0,060 g del Compuesto 9 de la invención.

9: Sólido blanco, 80-120°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (5% metanol en cloruro de metileno): 0.31; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.60 (d, 1H), 7.70-7.60 (t, 1H), 7.30-7.00 (m, 9H), 4.95-4.85 (m, 1H), 4.80-4.40 (m, 3H), 3.90-2.80 (m, 8H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.00 (s, 3H).

El esquema 2 muestra la síntesis de los compuestos 10 a 14.



El símbolo “*” denota una configuración D alrededor del átomo de carbono indicado.

Los ejemplos 8 a 11 muestran la síntesis de los compuestos intermedios 10 a 13. El ejemplo 12 muestra la preparación del compuesto 14 de la invención.

ES 2 293 651 T3

Ejemplo 8

Síntesis del Compuesto 10

5 Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito para la síntesis del Compuesto 6. Así, la deesterificación de 2,10 g del Compuesto 3 por 90% TFA (3 ml) en cloruro de metileno (7 ml) dio el Compuesto 10 (1,47 g) que se utilizó sin purificación adicional. El espectro ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) de una alícuota no mostró ningún pico a δ 1.40 para un grupo t-boc.

10 Ejemplo 9

Síntesis del Compuesto 11

15 A una solución refrigerada (0°C) del Compuesto 10 (1,393 g, 4,1172 mmol) en cloruro de metileno (15 ml) se añadió trietilamina (0,445 g, 4,3976 mmol). Al matraz de reacción se le añadió gota a gota una solución de cloruro de metanosulfonilo (0,504 g, 4,3998 mmol) en cloruro de metileno (4 ml) durante un periodo de 5 minutos. Se eliminó el baño refrigerante y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos más, se vertió en agua helada (20 ml) y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con solución al 2% de ácido cítrico (2 x 10 ml), solución saturada de bicarbonato sódico (2 x 10 ml) y salmuera (1 x 10 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La evaporación del
20 disolvente dio un producto crudo que se purificó mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 3% metanol en cloruro de metileno) para dar 0,720 g del Compuesto 11.

11: Sólido blanco, 55-85°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (5% metanol en cloruro de metileno): 0.71; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.00 (m, 9H), 5.85 (dd, 1H), 5.25-5.05 (2 series de t, 2H), 4.65 (q, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 3.00-2.80 (m, 3H).

Ejemplo 10

Síntesis del Compuesto 12

30 Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito para la síntesis del Compuesto 4. Así, en un aparato Parr se hidrogenó 0,69 g del Compuesto 11 para dar 0,50 g del Compuesto 12 y el producto se utilizó sin purificación adicional. El espectro ¹H-NMR de una alícuota no mostró ningún pico para un grupo bencil.

35 Ejemplo 11

Síntesis del Compuesto 13

40 Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito para la síntesis del Compuesto 5. Así, la reacción entre 0,204 g del Compuesto 12 y 0,113 g de (S)-fenilalaninol generó un producto crudo que se purificó mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 3% metanol en cloruro de metileno) para dar 0,192 g del Compuesto 13.

45 13: Sólido blanco, 55-85°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (5% metanol en cloruro de metileno): 0.34; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.00 (m, 10H), 6.00 (amplio, 1H), 4.75-4.40 (2 series de q, 2H), 4.30 (m, 2H), 3.85- 3.45 (m, 4H), 3.35-3.25 (m, 1H), 3.05-2.60 (m, 6H), 2.85 (s, 3H).

Ejemplo 12

Síntesis del Compuesto 14

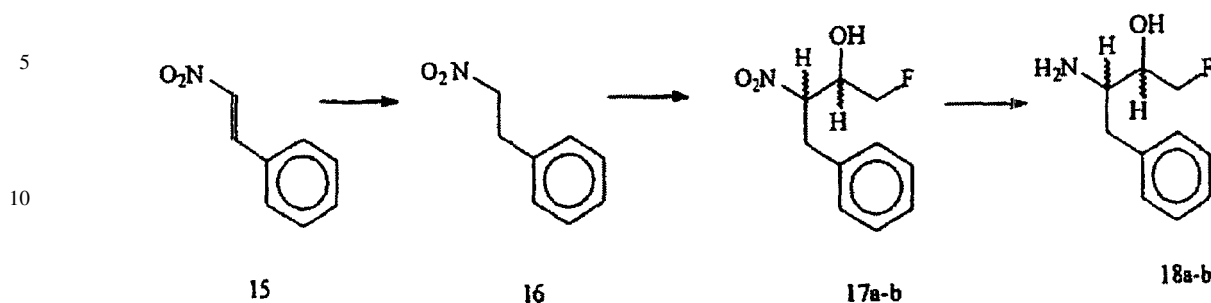
50 Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito para la síntesis del Compuesto 8. Así, la oxidación de 0,110 g del Compuesto 13 por 0,133 g del complejo trióxido de sulfuro-piridina en presencia de 0,085 g de trietilamina generó 0,080 g del Compuesto 14 de la invención.

55 14: Sólido blanco, 80-110°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (5% metanol en cloruro de metileno): 0.36; ¹H-NMR (300 MHz, 25 CDCl₃) δ 9.60 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.35-7.00 (m 9H), 6.10 (d, 1H), 4.80 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.85-3.45 (m, 3H), 3.30-3.20 (m, 2H), 3.05-2.60 (m, 3H), 2.85 (s, 3H).

60 El esquema 3 muestra la síntesis de los compuestos 16, 17a-b y 18a-b:

65

Esquema 3



Los ejemplos 13 y 14 muestran la síntesis de los compuestos intermedios 16 y 17a-b. El ejemplo 15 muestra la preparación de los compuestos intermedios 18a-b.

Ejemplo 13

Síntesis del Compuesto 16

A una mezcla por agitación de *trans*- β -nitroestireno (Compuesto 15, 5,25 g, 0,035 mol) y gel de sílice (10 g, malla 230-400) en cloroformo (400 ml) e isopropanol (75 ml) a temperatura ambiente, se le añadió lentamente borohidruro de sodio (5,50 g, 0,145 mol) durante un periodo de 45 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos más y se templó cuidadosamente con ácido clorhídrico al 10% (20 ml). El sólido separado se filtró y se lavó con cloroformo (50 ml). El filtrado combinado y los lavados se lavaron con agua (1 x 20 ml) y salmuera (1 x 20 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La evaporación del disolvente a presión reducida dio un material crudo que se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 8% acetato de etilo-hexano) para dar 2,86 g del Compuesto 16.

16: Aceite incoloro (olor a especias); R_f (10% acetato de etilo en hexano): 0.40; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.20 (m, 5H), 4.60 (t, 2H), 3.30 (t, 2H).

Ejemplo 14

Síntesis de los Compuestos 17a-b

A una solución refrigerada (-78°C) de cloruro de oxalilo (2M) en cloruro de metileno (11,60 ml, 0,0232 mol) se le añadió lentamente sulfóxido de dimetilo (3,65 g, 3,32 ml, 0,0467 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. Después, en el matraz de reacción se introdujo lentamente una solución de 2-fluoroetanol (1,16 g, 0,0181 mol) en cloruro de metileno (10 ml). Después de agitar durante otros 15 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno anhidro (180 ml) y se añadió trietilamina (9,20 g, 12,63 ml, 0,090 mol). La agitación continuó durante otras 2 horas, en cuyo momento la mezcla de reacción se había calentado a temperatura ambiente. En ese momento, a la mezcla de reacción se le añadió una solución del Compuesto 16 (2,74 g, 0,0181 mol) en cloruro de metileno anhidro (10 ml) y se mantuvo la agitación durante la noche. La mezcla fue posteriormente lavada con agua (1 x 30 ml), ácido clorhídrico al 4% (3 x 20 ml), agua (1 x 20 ml), solución saturada de bicarbonato sódico (2 x 20 ml) y salmuera (1 x 20 ml). El secado sobre sulfato de sodio anhidro y la evaporación del disolvente dio un material crudo que se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 25% acetato de etilo-hexano) para dar los Compuestos 17a y 17b como isómeros eritro/treo. El resultado conjunto fue 3,01 g. En otra serie de experimentos, 13,94 g del Compuesto 16 se convirtieron en 12,5 g de Compuestos 17a-b, los cuales, sin ninguna separación, se utilizaron en los pasos posteriores. Se puede encontrar una descripción general de este procedimiento de preparación en Imperiali, B. *et al.*, *Tetrahedron Lett.* 27(2), 135, 1986 y en Revesz, L. *et al.*, *Tetrahedron Lett.* 35(52), 9693, 1994.

17a: Sólido blanco, mp $71-73^\circ\text{C}$; R_f (30% acetato de etilo en hexano): 0.46; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.10 (m, 5H), 4.90 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.50-4.30 (m, 2H), 3.45-3.25 (m, 2H), 2.70 (d, 1H).

17b: Aceite incoloro; R_f (30% acetato de etilo en hexano): 0.42; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.15 (m, 5H), 4.90 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 2H), 2.90 (d, 1H).

Ejemplo 15

Síntesis de los Compuestos 18a-b

En un aparato Parr se hidrogenó (60 psi) una mezcla del Compuesto 17a (0,48 g, 2,25 mmol), etanol absoluto (20 ml) y Raney-Nickel (catalítico) durante 5 horas. El filtrado a través de una pastilla Celite[®] y la evaporación del disolvente dieron 0,41 g del Compuesto 18a. Un tratamiento similar del Compuesto 17b (0,80 g, 3,75 mmol) dio 0,51 g del Compuesto 18b. Para finalizar, se hidrogenó una mezcla combinada de los Compuestos 17a-b (10,00 g) para dar 7,20 g de una mezcla de los Compuestos 18a-b que se utilizó en todos los experimentos (descritos a continuación).

ES 2 293 651 T3

18a: Sólido blanco, mp 64-67°C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40- 7.10 (m, 5H), 4.70 (d, 1H), 4.50 (d, 1H), 3.90-3.70 (m, 1H), 3.30-3.10 (m, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.60-2.45 (q, 1H), 2.20-1.70 (amplio, 3H).

18b: Sólido blanco, mp 67-70°C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.10 (m, 5H), 4.70 (d, 1H), 4.55 (d, 1H), 3.70-3.50 (m, 1H), 3.20-3.00 (m, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.60-2.45 (q, 1H), 2.20-1.65 (amplio, 3H).

El esquema 4 muestra la síntesis de los compuestos 19 y 20.

10

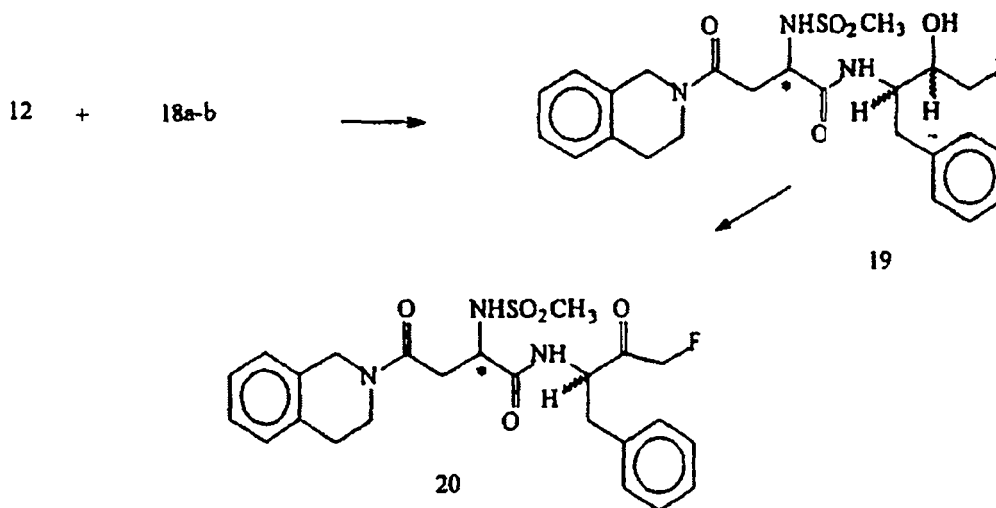
Esquema 4

15

20

25

30



El símbolo “*” denota una configuración D alrededor del átomo de carbono indicado.

35

El ejemplo 16 muestra la síntesis del compuesto intermedio 19. El ejemplo 17 muestra la preparación del compuesto 20 de la invención.

Ejemplo 16

40

Síntesis del Compuesto 19

45

Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito para la síntesis del Compuesto 5. Así, la reacción entre 0,142 g del Compuesto 12 y 0,088 g de los Compuestos 18a-b generó un producto crudo que se purificó mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 3% metanol en cloruro de metileno) para dar 0,138 g del Compuesto 19 como una mezcla de diastereoisómeros.

50

19: Sólido blanco, 75-115°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (5% metanol en cloruro de metileno): 0.44; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.05 (m, 10H), 6.15-5.75 (m, 1H), 4.70-3.40 (m, 11H), 3.30-2.50 (m, 8H).

Ejemplo 17

Síntesis del Compuesto 20

55

A una solución refrigerada (0°C) del Compuesto 19 (0,126 g, 0,2563 mmol) en cloruro de metileno anhidro (8 ml) se añadió reactivo periodinano Dess-Martin (0,217 g, 0,5126 mmol). Se eliminó el baño refrigerante y la mezcla se agitó durante otros 45 minutos. Posteriormente se diluyó con cloruro de metileno (15 ml) y se lavó con una solución de tiosulfato de sodio al 10% (4 x 10 ml), solución saturada de bicarbonato sódico (1 x 10 ml) y salmuera (1 x 10 ml). El secado sobre sulfato de sodio anhidro y la eliminación del disolvente a presión reducida dio un material crudo que se purificó mediante cromatografía flash en columna (sílice, 70% acetato de etilo-hexano) para generar 0,094 g del Compuesto 20 de la invención como una mezcla de dos diastereoisómeros. Se puede encontrar una descripción general de este procedimiento de preparación en Patel, D. V. *et al*, *J. Med. Chem.* 1993, 36, 2431-2447.

60

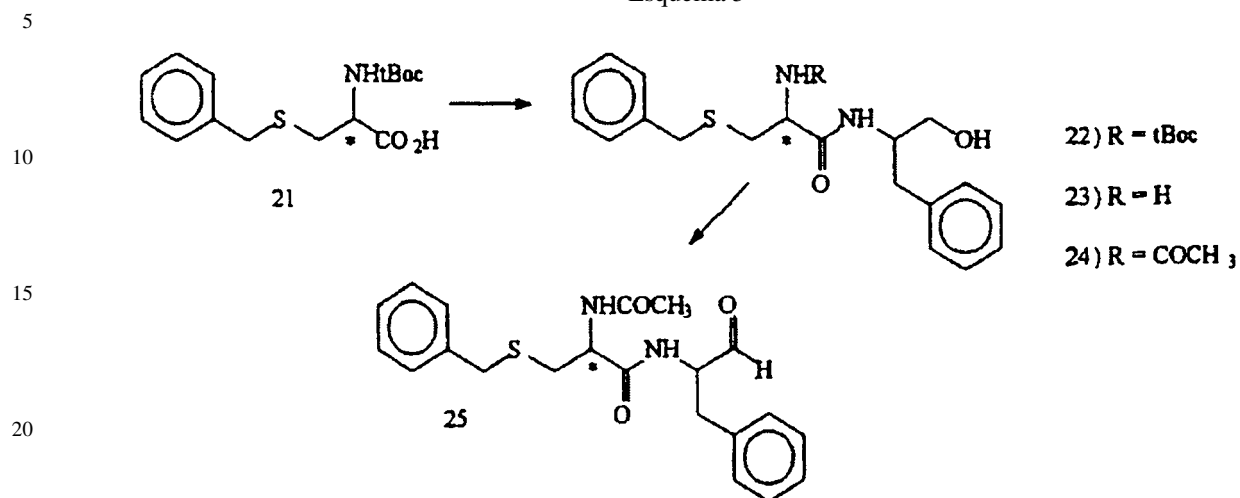
65

20: Sólido blanco; R_f (70% acetato de etilo en hexano): 0.44; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.80-7.65 (m, 1H), 7.40-7.05 (In, 9H), 6.10-6.00 (t, 1H), 5.10-4.40 (m, 6H), 4.35-4.25 (m, 1H), 3.90-3.50 (m, 2H), 3.30-2.50 (in, 5H), 2.85 (m, 3H).

ES 2 293 651 T3

El esquema 5 muestra la síntesis de los compuestos 22 a 25:

Esquema 5



El símbolo “*” denota una configuración D alrededor del átomo de carbono indicado.

Los ejemplos 18 a 21 muestran la síntesis de compuestos intermedios 22 a 24. El ejemplo 21 muestra la preparación del compuesto 25 de la invención.

Ejemplo 18

Síntesis del Compuesto 22

Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito para la síntesis del Compuesto 5. Así, la reacción entre 1,095 g del Compuesto 21 (comprado en Advanced ChemTech, Louisville, KY) y 0,532 g de (s)-fenilalaninol generó un producto crudo que se purificó mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 3% metanol en cloruro de metileno) para dar 1,06 g del Compuesto 22.

22: Sólido blanco, mp 105-108°C; R_f (5% metanol en cloruro de metileno): 0.44; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.15 (m, 10H), 6.40 (d, 1H), 5.10 (amplio, 1H), 4.25-4.05 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.70-3.50 (2 series de m, 2H), 2.95-2.55 (m, 5H), 1.45 (s, 9H).

Ejemplo 19

Síntesis del Compuesto 23

Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito para la síntesis del Compuesto 6. Así, la reacción entre 0,512 g del Compuesto 21 y 1 ml de 90% TFA en 3 ml de cloruro de metileno generó 0,38 g del Compuesto 23 que se utilizó sin purificación adicional. El espectro $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) de una alícuota no mostró ningún pico a δ 1.45 para un grupo t-boc.

Ejemplo 20

Síntesis del Compuesto 24

Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general (salvo que se utilizó bromuro de acetilo en lugar de cloruro de acetilo) descrito para la síntesis del Compuesto 7. Así, la reacción entre 0,377 g del Compuesto 23 y 0,121 g de bromuro de acetilo en presencia de 0,10 g de trietilamina en 5 ml de cloruro de metileno dio un producto crudo que se purificó mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 4% metanol en cloruro de metileno) para dar 0,158 g del Compuesto 24.

24: Sólido blanco, mp 149-151°C; R_f (5% metanol en cloruro de metileno): 0.32; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.05 (m, 25 10H), 6.80 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 4.45 (q, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.75-3.50 (2 series de m, 2H), 3.20-3.00 (m, 1H), 2.90-2.75 (m, 2H), 2.70-2.50 (2 series de q, 2H), 1.95 (s, 3H).

ES 2 293 651 T3

Ejemplo 21

Síntesis del Compuesto 25

5 Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito para la síntesis del Compuesto 8. Así, la oxidación de 0,167 g del Compuesto 24 por 0,240 g del complejo trióxido de sulfuro-piridina en presencia de 0,153 g de trietilamina generó 0,085 g del Compuesto 25 de la invención.

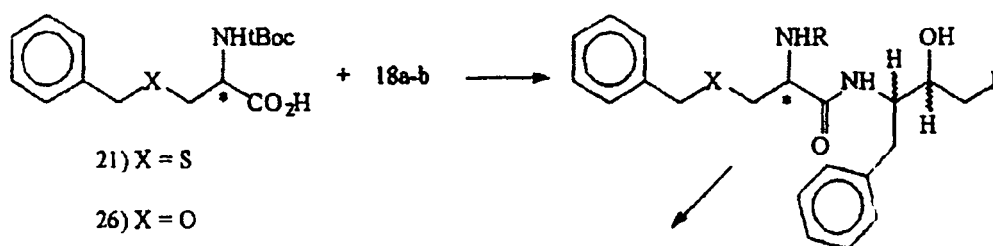
10 25: Sólido blanco, 45-70°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (5% acetato de etilo): 0.34; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.60 (s, 1H), 7.40-7.05 (m, 10H), 6.80 (d, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.70-4.40 (2 series de q, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.10 (d, 1H), 2.90-2.50 (2 series de m, 2H), 1.95 (s, 3H).

El esquema 6 muestra la síntesis de los compuestos 27 a 34:

15

Esquema 6

20



25

21) X = S

26) X = O

30

27) X = S, R = tBoc

28) X = S, R = H

35

29) X = S, R = SO_2CH_3

30) X = O, R = tBoc

40

33) X = S

31) X = O, R = H

34) X = O

32) X = O, R = SO_2CH_3

45

El símbolo “*” denota una configuración D alrededor del átomo de carbono indicado.

Los ejemplos 22 a 27 muestran la síntesis de los compuestos intermedios 27 a 32- Los ejemplos 28 y 29 muestran la preparación de los compuestos 33 y 34 de la invención.

50

Ejemplo 22

Síntesis del Compuesto 27

55

Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito para la síntesis del Compuesto 5. Así, la reacción entre 1,033 g del Compuesto 21 y 0,668 g de los Compuestos 18a-b generó un producto crudo que se purificó mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 3% metanol en cloruro de metileno) para dar 1,38 g del Compuesto 27 como una mezcla de diastereoisómeros.

60

27: Sólido blanco, 120-138°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (5% metanol en cloruro de metileno): 0.72 y 0.61 (solapando 2 series de isómeros erito y treo); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.15 (m, 10H), 6.60-6.30 (2 series de t, 1H), 5.20-5.05 (amplio, 1H), 4.60-3.90 (5 series de m, 5H), 3.75-3.60 (2 series de d, 2H), 3.00-2.80 (m, 3H), 2.75-2.55 (m, 2H), 1.50-1.30 (m, 9H).

65

ES 2 293 651 T3

Ejemplo 23

Síntesis del Compuesto 28

5 Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito para la síntesis del Compuesto 6. Así, la reacción entre 1,02 g del Compuesto 27 y 3 ml de 90% TFA en 5 ml de cloruro de metileno generó 0,77 g del Compuesto 28 que se utilizó sin purificación adicional. El espectro $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) de una alícuota no mostró ningún pico para un grupo t-boc a δ 1.50-1.30.

10

Ejemplo 24

Síntesis del Compuesto 29

15 Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito para la síntesis del Compuesto 11. Así, la reacción entre 0,644 g del Compuesto 28 y 0,183 g de cloruro de metanosulfonilo en presencia de 0,162 g de trietilamina en 5 ml de cloruro de metileno generó un producto crudo que se purificó mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 50% acetato de etilo en hexano) para dar 0,347 g del Compuesto 29 como una mezcla de diastereoisómeros.

20

29: Sólido blanco, 135-150°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (5% metanol en cloruro de metileno): 0.63 y 0.59 (2 series de isómeros eritro y treo superpuestos); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.10 (m, 10H), 6.70-6.30 (2 series de m, 1H), 5.40-5.00 (2 series de m, 1H), 4.70-4.10 (m, 4H), 4.00-3.85 (m, 1H), 3.80-3.60 (m, 2H), 3.10-2.50 (m, 8H).

25

Ejemplo 25

Síntesis del Compuesto 30

30

Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito para la síntesis del Compuesto 5. Así, la reacción entre 0,633 g del Compuesto 26 (comprado en Advanced ChemTech, Louisville, KY) y 0,432 g de los Compuestos 18a-b generó un producto crudo que se purificó mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 3% metanol en cloruro de metileno) para dar 0,865 g del Compuesto 30 como una mezcla de diastereoisómeros.

35

30: Semi sólido blanco; R_f (5% metanol en cloruro de metileno): 0.72 y 0.65 (solapando 2 series de isómeros eritro y treo); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.05 (m, 10H), 6.85-6.50 (1 grupo de d y 1 grupo de t, 1H), 5.40-5.20 (amplio, 1H), 4.60-4.30 (m, 4H), 4.30-4.05 (m, 2H), 3.95-3.70 (m, 2H), 3.60-3.40 (m, 2H), 3.05-2.85 (m, 2H), 1.40 (2s, 9H).

40

Ejemplo 26

Síntesis del Compuesto 31

45

Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito para la síntesis del Compuesto 6. Así, la reacción entre 0,820 g del Compuesto 30 y 2 ml de 90% TFA en 4 ml de cloruro de metileno generó 0,506 g del Compuesto 31 que se utilizó sin purificación adicional. El espectro $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) de una alícuota no mostró ningún pico a δ 1.40 para un grupo t-boc.

50

Ejemplo 27

Síntesis del Compuesto 32

55

Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito para la síntesis del Compuesto 11. Así, la reacción entre 0,50 g del Compuesto 31 y 0,175 g de cloruro de metanosulfonilo en presencia de 0,155 g de trietilamina en 6 ml de cloruro de metileno generó un producto crudo que se purificó mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 4% metanol en cloruro de metileno) para dar 0,32 g del Compuesto 32 como una mezcla de diastereoisómeros.

60

32: Sólido blanco, mp 118-121°C; R_f (5% metanol en cloruro de metileno): 0.43; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.10 (m, 10H), 7.10-6.90 (2 series de d, 1H), 5.40 (amplio t, 1H), 4.60-4.10 (m, 5H), 4.05-3.80 (m, 2H), 3.80-3.50 (2 series de m, 2H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.00-2.60 (m, 5H).

65

ES 2 293 651 T3

Ejemplo 28

Síntesis del Compuesto 33

- 5 Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito para la síntesis del Compuesto 20. Así, la reacción entre 0,296 g del Compuesto 29 por 0,276 g de reactivo Dess-Martin en 10 ml de cloruro de metileno generó un producto crudo que se purificó mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 50% acetato de etilo en hexano) para dar 0,15 g del Compuesto 33 como una mezcla de diastereoisómeros.
- 10 33: Sólido blanco, 40-70°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (70% acetato de etilo en hexano): 0.75; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.10 (m, 10H), 6.85 (t, 1H), 5.25-4.75 (m, 4H), 3.90-3.75 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.30-3.10 (m, 1H), 3.05-2.90 (m, 1H), 2.85-2.60 (m, 5H).

15 Ejemplo 29

Síntesis del Compuesto 34

- Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito para la síntesis del Compuesto 20. Así, la oxidación de 0,30 g del Compuesto 32 por 0,725 g de reactivo Dess-Martin en 10 ml de cloruro de metileno generó 0,25 g del Compuesto 34 de la invención como una mezcla de dos diastereoisómeros.

- 34: Goma blanca; R_f (50% acetato de etilo en hexano): 0.38; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.00 (m, 11H), 5.40 (m, 1H), 5.10-4.70 (m, 3H), 4.60-4.40 (t, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.80 (s, 3H).

El esquema 7 muestra la síntesis de los compuestos 36 a 40:

30

Esquema 7

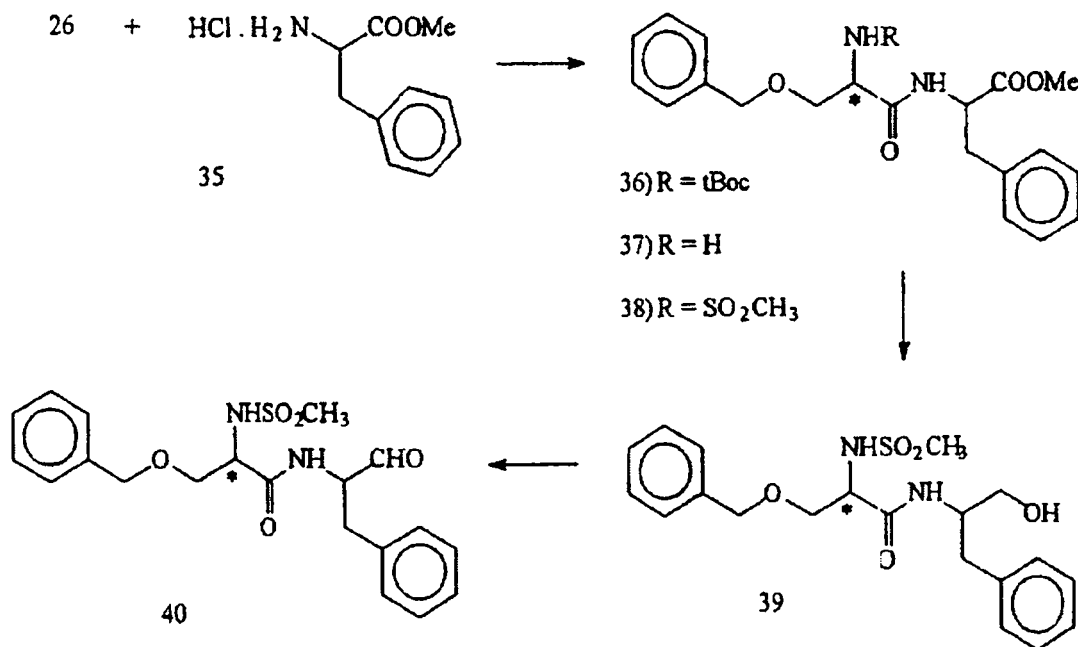
35

40

45

50

55



60

El símbolo "*" denota una configuración D alrededor del átomo de carbono indicado.

Los ejemplos 30 a 33 muestran la síntesis de los compuestos intermedios 36 a 39.

65

El ejemplo 34 muestra la preparación del compuesto 40 de la invención.

ES 2 293 651 T3

Ejemplo 30

Síntesis del Compuesto 36

5 Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito para la síntesis del Compuesto 5. Así, la reacción entre 5,221 g del Compuesto 26 y 4,20 g del Compuesto 35 generó 7,80 g del Compuesto 36, cuya mayor parte se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional. Se purificó una alícuota del producto crudo mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 40% acetato de etilo en hexano) para dar una muestra analítica.

10 36: Sólido blanco, mp 80-83°C; R_f (30% acetato de etilo en hexano): 0.37; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.00 (m, 10H), 6.90 (amplio d, 1H), 5.40 (amplio, 1H), 4.90 (q, 1H), 4.50 (q, 2H), 4.30 (amplio, 1H), 3.90 (amplio q, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.50 (dd, 1H), 3.10 (m, 2H), 1.40 (s, 9H).

Ejemplo 31

15 *Síntesis del Compuesto 37*

Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito para la síntesis del Compuesto 6. Así, la reacción entre 7,70 g del Compuesto 36 y 10 ml de 90% TFA en 15 ml de cloruro de metileno generó 6,00 g del Compuesto 37 que se utilizó sin purificación adicional. El espectro $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) de una alícuota no mostró ningún pico a δ 1.40 para grupo t-boc.

Ejemplo 32

25 *Síntesis del Compuesto 38*

Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito para la síntesis del Compuesto 11. Así, la reacción entre 6,00 g del Compuesto 37 y 2,70 g de cloruro de metanosulfonilo en presencia de 2,386 g de N-metilmorfolina (en lugar de trietilamina) en 20 ml de cloruro de metileno generó un producto crudo que se purificó mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 45% acetato de etilo en cloruro de metileno) para dar 5,86 g del Compuesto 38.

30 38: Sólido blanco, 92-98°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (50% acetato de etilo en hexano): 0.33; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.00 (m, 11H), 5.30 (d, 1H), 4.85 (m 1H), 4.45 (q, 2H), 4.10 (q, 1H), 3.80 (dd, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.60 (dd, 1H), 3.20-3.00 (2 series de q, 2H), 2.85 (s, 3H).

Ejemplo 33

Síntesis del Compuesto 39

40 A una solución por agitación del Compuesto 38 (2,501 g, 5,7569 mmol) en THF anhidro (10 ml) a temperatura ambiente se le añadió lentamente una solución 2(M) de LiBH_4 en THF (4,31 ml) durante un periodo de 30 minutos. La mezcla se agitó durante otros 30 minutos, se vertió lentamente en agua de hielo (aprox. 20 g), se acidificó (0°C) con 4 (N) ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 ml). La capa orgánica combinada se lavó sucesivamente con una solución al 2% de NaHCO_3 (2 x 20 ml), H_2O (1 x 10 ml) y salmuera (1 x 20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar un producto crudo. La purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 20% cloruro de metileno en acetato de etilo) dio 1,275 g del Compuesto 39.

50 39: Sólido blanco, mp 140-142°C; R_f (acetato de etilo): 0.53; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.10 (m, 10H), 6.90 (d, 1H), 5.50 (d, 1H), 4.50 (q, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.80 (dd, 1H), 3.70-3.45 (m, 3H), 2.90-2.70 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.60 (t, 1H).

Ejemplo 34

55 *Síntesis del Compuesto 40*

Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito para la síntesis del Compuesto 20. Así, la oxidación de 0,813 g del Compuesto 39 por 1,70 g de reactivo Dess-Martin en 20 ml de cloruro de metileno generó 0,77 g del Compuesto 40 de la invención.

60 40: Sólido blanco, 75-85°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (acetato de etilo): 0.62; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.60 (s, 1H), 7.40-7.00 (m, 11H), 5.30 (d, 1H), 4.70 (q, 1H), 4.50 (q, 2H), 4.10 (q, 1H), 3.85 (dd, 1H), 3.60 (dd, 1H), 3.15 (m, 2H), 2.85 (s, 3H).

65

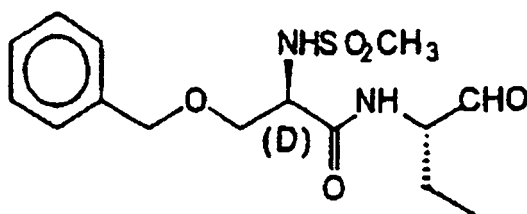
ES 2 293 651 T3

Ejemplo 35

Síntesis del Compuesto 41

5

10



15

Este compuesto se sintetizó siguiendo el Esquema 7 descrito anteriormente, excepto que en el primer paso se utilizó sal de hidrócloruro (L)-Abu-OMe en lugar de sal de hidrócloruro (L)-Phe-OMe.

16

41: Sólido blanco, mp 75-83°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (90% CH_2Cl_2 -9% CH_3OH -1% NH_4OH conc.): 0.52; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.55 (s, 1H), 7.30 (m, 6H), 5.65 (d, 1H), 4.55 (q, 2H), 4.45 (q, 1H), 4.20 (q, 1H), 3.85 (q, 1H), 3.75 (q, 1H), 2.95 (s, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 0.90 (t, 3H).

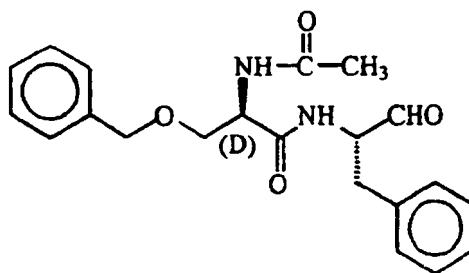
20

Ejemplo 36

Síntesis del Compuesto 42

25

30



35

40

Este compuesto se sintetizó siguiendo el Esquema 7 descrito anteriormente, excepto que en la preparación del análogo del Compuesto 38 se utilizó cloruro de acetilo en lugar de cloruro de metanosulfonylo.

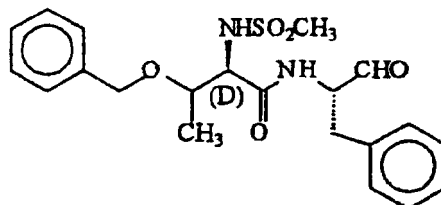
42: Sólido blanco, mp 118-123°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (90% CH_2Cl_2 -9% CH_3OH -1% NH_4OH conc.): 0.45; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.60 (s, 1H), 7.30 (m, 8H), 7.10 (dd, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.30 (d, 1H), 4.70 (q, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.50 (q, 2H), 3.85 (dd, 1H), 3.45 (dd, 1H), 3.10 (d, 2H), 2.00 (s, 3H).

Ejemplo 37

Síntesis del Compuesto 43

50

55



60

Este compuesto se sintetizó siguiendo el Esquema 7 descrito anteriormente, excepto que en el primer paso se utilizó Boc-(D)-Thr(Bzl) en lugar de Boc-(D)-Ser(Bzl).

43: Sólido blanco, mp 102-108°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (90% CH_2Cl_2 -9% CH_3OH -1% NH_4OH conc.): 0.57; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.60 (s, 1H), 7.40-7.00 (m, 11H), 5.40 (d, 1H), 4.75 (q, 1H), 4.50 (d, 2H), 4.00 (m 2H), 3.20 (q, 1H), 3.00 (q, 1H), 2.80 (s, 3H), 1.05 (d, 3H).

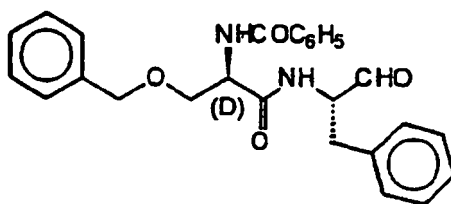
65

ES 2 293 651 T3

Ejemplo 38

Síntesis del Compuesto 44

5



10

15 Este compuesto se sintetizó siguiendo el Esquema 7 descrito anteriormente, excepto que en la preparación del análogo del Compuesto 38 se utilizó cloruro de benzoilo en lugar de cloruro de metanosulfonilo.

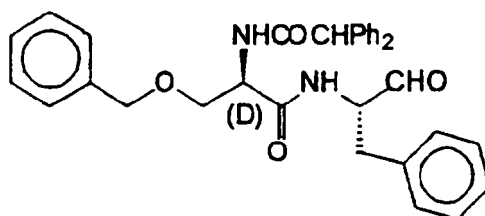
20 44: Sólido blanco, mp 142-147°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (90% CH_2Cl_2 -9% CH_3OH -1% NH_4OH conc.): 0.54; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.60 (s, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.60-7.00 (m, 15H), 4.80 (m, 1H), 4.70 (q, 1H), 4.50 (d, 2H), 4.00 (dd, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.10 (d, 2H).

20

Ejemplo 39

Síntesis del Compuesto 45

25



30

35 Este compuesto se sintetizó siguiendo el Esquema 7 descrito anteriormente, excepto que en la preparación del análogo del Compuesto 38 se utilizó ácido difenilacético (en presencia de DCC y HOBT) en lugar de cloruro de metanosulfonilo y NMM.

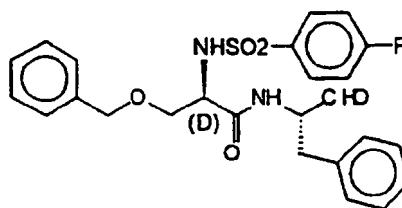
40 45: Sólido blanco, mp 148-153°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (90% CH_2Cl_2 -9% CH_3OH -1% NH_4OH conc.): 0.60; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.55 (s, 1H), 7.40-7.00 (m, 20H), 6.85 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.65 (m, 2H), 4.40 (q, 2H), 3.85 (dd, 1H), 3.45 (dd, 1H), 3.10 (m, 2H).

40

Ejemplo 40

Síntesis del Compuesto 46

45



50

55

Este compuesto se sintetizó siguiendo el Esquema 7 descrito anteriormente, excepto que en la preparación del análogo del Compuesto 38 se utilizó cloruro de 4-fluorobencenosulfonil en lugar de cloruro de metanosulfonilo.

60 46: Sólido blanco, mp 132-136°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (90% CH_2Cl_2 -9% CH_3OH -1% NH_4OH conc.): 0.54; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.55 (s, 1H), 7.80 (q, 2H), 7.40-7.00 (m, 13H), 5.60 (d, 1H), 4.60 (q, 1H), 4.35 (q, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.25 (dd, 1H), 3.10 (d, 2H).

60

65

ES 2 293 651 T3

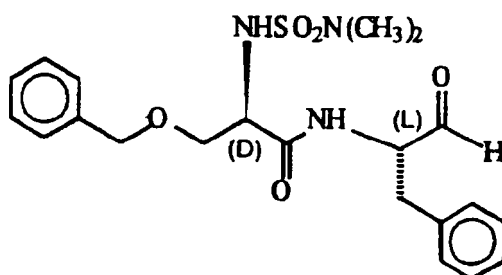
Ejemplo 41

Síntesis del Compuesto 47

5

10

15



Este compuesto se sintetizó siguiendo el Esquema 7 descrito anteriormente, excepto que en la preparación del análogo del Compuesto 38 se utilizó cloruro de dimetilsulfamilo en lugar de cloruro de metanosulfonilo.

20

47: Sólido blanco, mp 90-100°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (90% CH₂Cl₂-9% CH₃OH-1% NH₄OH conc.): 0.54; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.60 (s, 1H), 7.40-7.10 (m, 11H), 5.25 (d, 1H), 4.70 (q, 1H), 4.45 (q, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.90 (dd, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.15 (m, 2H), 2.70 (s, 6H).

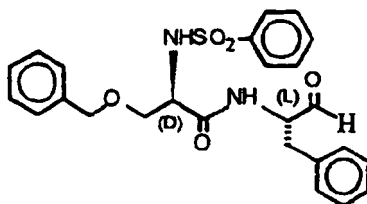
Ejemplo 42

25

Síntesis del Compuesto 48

30

35



Este compuesto se sintetizó siguiendo el Esquema 7 descrito anteriormente, excepto que en la preparación del análogo del Compuesto 38 se utilizó cloruro de benzenosulfonilo en lugar de cloruro de metanosulfonilo. El compuesto contenía una cantidad menor de otro diastereómero.

40

48: Sólido blanco, mp 110-115°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (90% 10 CH₂Cl₂-9% CH₃OH-1% NH₄OH conc.): 0.63; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.55 y 9.50 (2 singletes, 84:16, 1H), 7.80-7.00 (m, 16H), 5.60 (d, 1H), 4.60 (q, 1H), 4.30 (q, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.30 y 3.20 (2 series de dd, 84:16, 1H), 3.10 y 3.05 (2 series de d, 84:16, 2H).

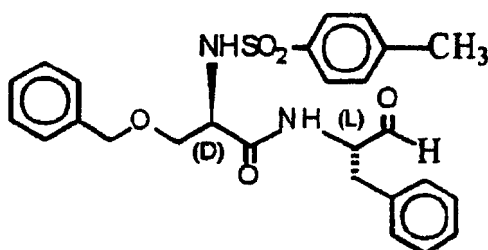
45

Ejemplo 43

Síntesis del Compuesto 49

50

55



60

Este compuesto se sintetizó siguiendo el Esquema 7 descrito anteriormente, excepto que en la preparación del análogo del Compuesto 38 se utilizó cloruro de p-toluenosulfonilo en lugar de cloruro de metanosulfonilo.

65

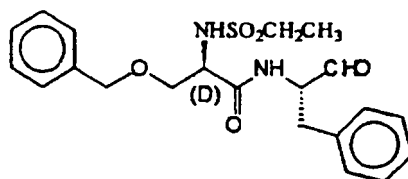
49: Sólido blanco, mp 113-124°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (90% CH₂Cl₂-9% CH₃OH-1% NH₄OH conc.): 0.58; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.55 (s, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.40-7.20 (m, 9H), 7.15 (m, 4H), 5.50 (d, 1H), 4.60 (q, 1H), 4.40 (d, 1H), 4.20 (d, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.20 (dd, 1H), 3.10 (d, 2H), 2.40 (s, 3H).

ES 2 293 651 T3

Ejemplo 44

Síntesis del Compuesto 50

5



10

15 Este compuesto se sintetizó siguiendo el Esquema 7 descrito anteriormente, excepto que en la preparación del análogo del Compuesto 38 se utilizó cloruro de etanosulfonilo en lugar de cloruro de metanosulfonilo.

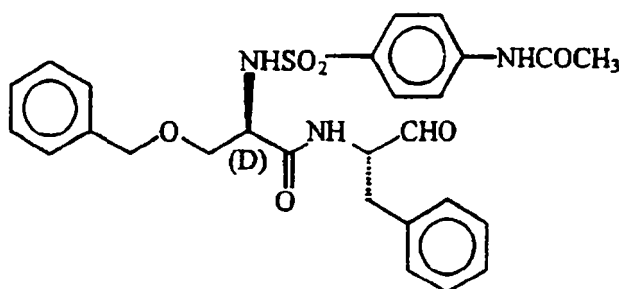
20 50: Sólido blanco, mp 125-127°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (90% CH₂Cl₂-9% CH₃OH-1% NH₄OH conc.): 0.51; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.60 (s, 1H), 7.40-7.00 (m, 11H), 5.25 (d, 1H), 4.70 (q, 1H), 4.4.5 (q, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.85 (.dd, 1H), 3.60 (dd, 1H), 3.15 (m, 2H), 2.90 (q, 2H), 1.25 (t, 3H).

20

Ejemplo 45

Síntesis del Compuesto 51

25



30

35

40 Este compuesto se sintetizó siguiendo el Esquema 7 descrito anteriormente, excepto que en la preparación del análogo del Compuesto 38 se utilizó cloruro de 4-acetamidobencenosulfonilo en lugar de cloruro de metanosulfonilo. El compuesto 51 contenía una cantidad menor de otro diastereómero.

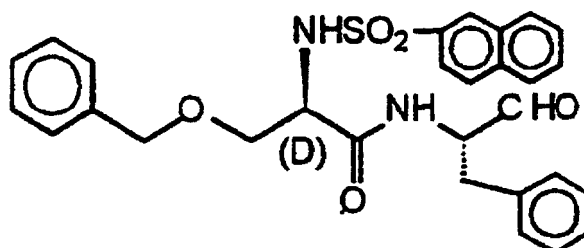
45 51: Sólido blanco, mp 150-156°C (descomp.); R_f (90% CH₂Cl₂-9% CH₃OH-1% NH₄OH conc.): 0.36; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.45 (s, 1H), 9.40 y 9.30 (2 series de singletes, 86:14, 1H), 8.70 (2 d superpuestos, 1H), 8.20 (t, 1H), 7.85 (m, 3H), 7.45 (m, 4H), 7.35 (m, 8H), 4.50-4.30 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 3.60 y 3.45 (2 series de d, 2H), 3.20 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.20 (s, 3H).

45

Ejemplo 46

Síntesis del Compuesto 52

50



55

60

Este compuesto se sintetizó siguiendo el Esquema 7 descrito anteriormente, excepto que en la preparación del análogo del Compuesto 38 se utilizó cloruro de 2-naftalenosulfonilo en lugar de cloruro de metanosulfonilo.

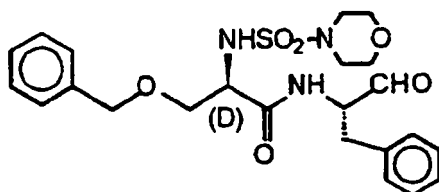
65 52: Sólido blanco, mp 95-105°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (90% CH₂Cl₂-9% CH₃OH-1% NH₄OH conc.): 0.54; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.50 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.90 (m, 4H), 7.70 (m, 4H), 7.40-7.00 (m, 9H), 6.5 (d, 1H), 4.55 (q, 1H), 4.30 (q, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.20 (dd, 1H), 3.05 (d, 2H).

ES 2 293 651 T3

Ejemplo 47

Síntesis del Compuesto 53

5



10

15 Este compuesto se sintetizó siguiendo el Esquema 7 descrito anteriormente, excepto que en la preparación del análogo del Compuesto 38 se utilizó cloruro de morfolinosulfonilo en lugar de cloruro de metanosulfonilo.

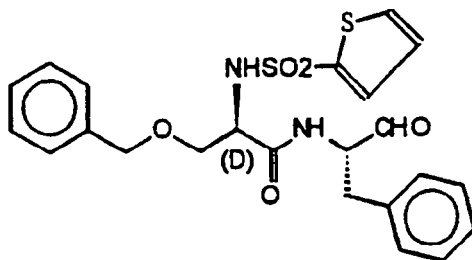
53: Goma blanca; R_f (90% CH_2Cl_2 -9% CH_3OH -1% NH_4OH conc.): 0.51; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.60 (s, 1H), 7.40-7.10 (m, 11H), 5.35 (d, 1H), 4.75 (q, 1H), 4.50 (q, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.80-3.50 (m, 5H), 3.30-3.00 (m, 6H).

20

Ejemplo 48

Síntesis del Compuesto 54

25



30

35 Este compuesto se sintetizó siguiendo el Esquema 7 descrito anteriormente, excepto que en la preparación del análogo del Compuesto 38 se utilizó cloruro de 2-tiofenosulfonilo en lugar de cloruro de metanosulfonilo.

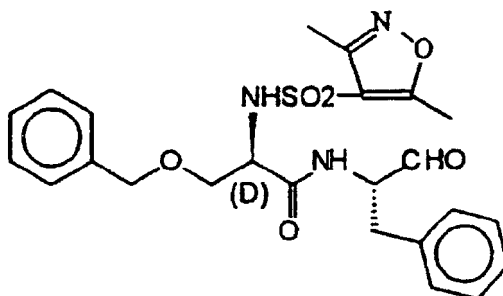
54: Sólido blanco, mp 105-115°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (90% CH_2Cl_2 -9% CH_3OH -1% NH_4OH conc.): 0.56; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.55 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.40-7.00 (m, 12H), 5.65 (d, 1H), 4.60 (q, 1H), 4.35 (q, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.10 (d, 2H).

40

Ejemplo 49

Síntesis del Compuesto 55

45



50

55

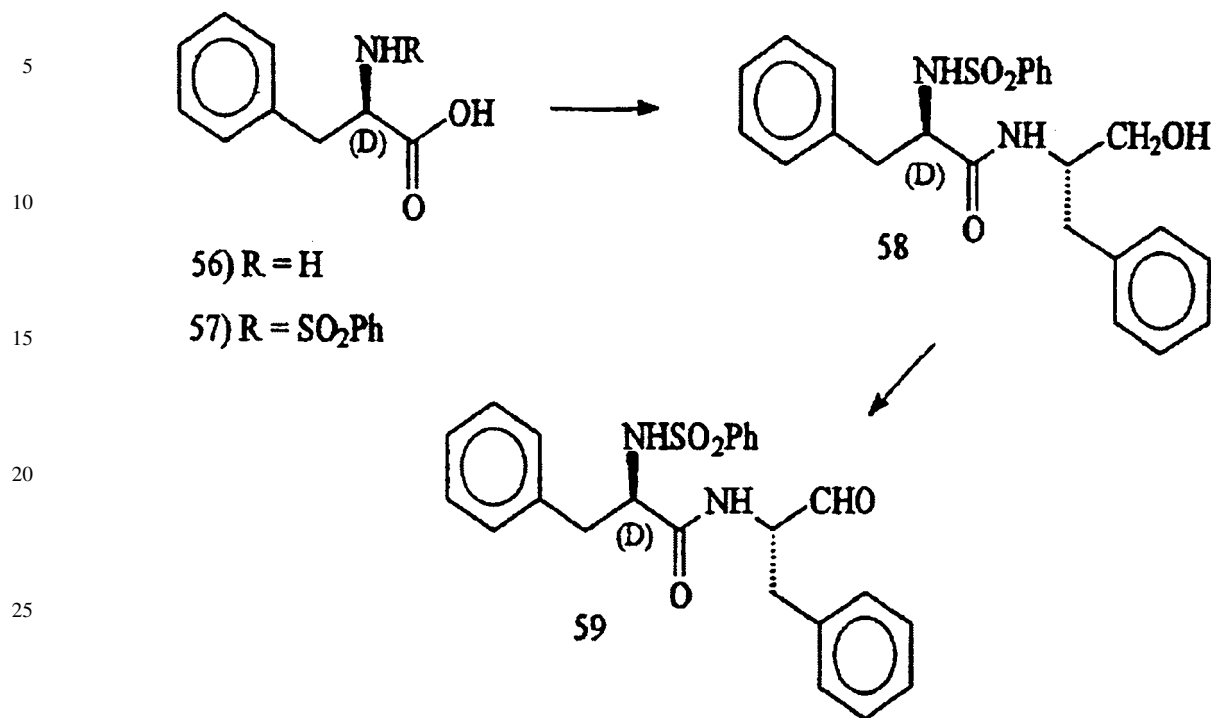
60 Este compuesto se sintetizó siguiendo el Esquema 7 descrito anteriormente, excepto que en la preparación del análogo del Compuesto 38 se utilizó cloruro de 3,5-dimetil-4-isoxazolesulfonil en lugar de cloruro de metanosulfonilo.

55: Goma blanca; R_f (90% CH_2Cl_2 -9% CH_3OH -1% NH_4OH conc.): 0.39; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.50 (s, 1H), 7.30-7.10 (m, 11H), 5.65 (d, 1H), 4.60 (q, 1H), 4.30 (q, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.35 (t, 1H), 3.05 (d, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).

65

El esquema 8 muestra la síntesis del Compuesto 59.

Esquema 8



Ejemplo 50

Síntesis del Compuesto 59

35 A una suspensión agitada de (D)-Phe (Compuesto 56, 2,00 g, 0,012 mol) en agua (10 ml) se le añadió lentamente 1 N NaOH (20 ml), seguido de cloruro de bencenosulfonilo (3,20 g, 0,018 mol); el pH de la mezcla de reacción se mantuvo a aproximadamente 10-11 mediante adición periódica de 1 N NaOH. Transcurridas 2 horas, la mezcla de reacción se acidificó (pH aprox. 2-3) con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (1 x 10 ml) y salmuera (1 x 20 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró para dar 2,00 g de Compuesto 57 crudo, el cual se utilizó directamente en el paso siguiente; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.80-7.00 (m, 11H), 5.10 (d, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.10 (dd, 1H), 3.00 (dd, 1H).

40

45 Un gramo del Compuesto 57 se acopló con 0,5 g de (s)-fenilalaninol (siguiendo el procedimiento de acoplamiento del Esquema 1) para generar 1,00 g del Compuesto 58; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.70-7.10 (una serie de m, 13H), 6.90 (d, 2H), 6.40 (d, 1H), 5.05 (d, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.30 (t, 1H).

50 Para la preparación del Compuesto 40, el Compuesto 58 se oxidó a Compuesto 59 mediante reactivo Dess-Martin (como se ha descrito anteriormente en el Esquema 7).

55 59: Sólido blanco, mp 70-75°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (90% CH₂Cl₂-9% CH₃OH-1% NH₄OH conc.): 0.50; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.45 (s, 1H), 7.60 (m, 4H), 7.40 (t, 3H), 7.30-7.10 (m, 6H), 6.90 (d, 2H), 6.70 (d, 1H), 4.90 (d, 1H), 4.60 (q, 1H), 3.90 (q, 1H), 3.15 (dd, 1H), 3.00 (dd, 1H), 2.90 (d, 2H).

Ejemplo 51

Síntesis del Compuesto 60



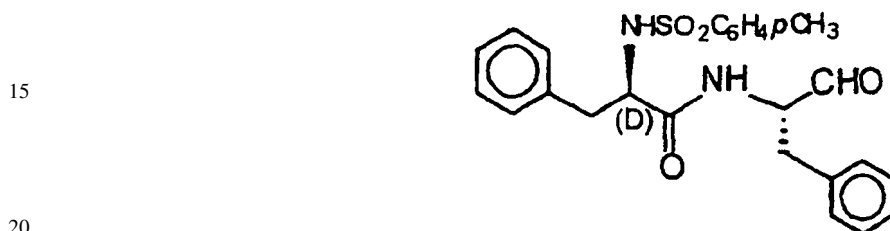
ES 2 293 651 T3

Este compuesto se sintetizó siguiendo el Esquema 8 descrito anteriormente, excepto que en el primer paso se utilizó cloruro de etanosulfonilo en lugar de cloruro de bencenosulfonilo.

60: Sólido blanco, mp 112-116°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (90% CH_2Cl_2 -9% CH_3OH -1% NH_4OH conc.): 0.53; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.60 (s, 1H), 7.40-7.20 (m, 8H), 7.10 (d, 2H), 6.65 (d, 1H), 5.10 (d, 1H), 4.70 (q, 1H), 4.15 (q, 1H), 3.20-2.90 (m, 4H), 2.70-2.50 (m, 2H), 1.00 (t, 3H).

Ejemplo 52

10 Síntesis del Compuesto 61

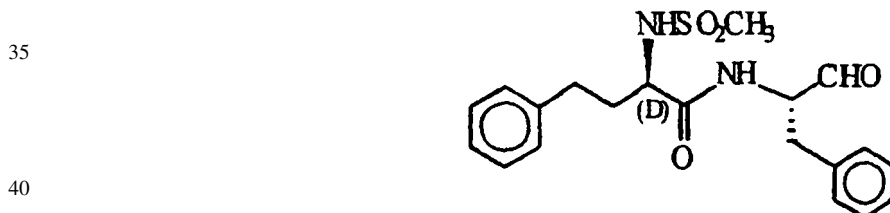


Este compuesto se sintetizó siguiendo el Esquema 8 descrito anteriormente, excepto que en el primer paso se utilizó cloruro de p-toluenosulfonilo en lugar de cloruro de bencenosulfonilo.

25 61: Sólido blanco, mp 130-135°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (90% CH_2Cl_2 -9% CH_3OH -1% NH_4OH conc.): 0.47; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.55 (s, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.40-7.10 (m, 10H), 6.90 (d, 2H), 6.80 (d, 1H), 4.85 (d, 1H), 4.60 (q, 1H), 3.85 (q, 1H), 3.15 (dd, 1H), 3.00 (dd, 1H), 2.90 (d, 2H), 2.40 (s, 3H).

Ejemplo 53

30 Síntesis del Compuesto 62

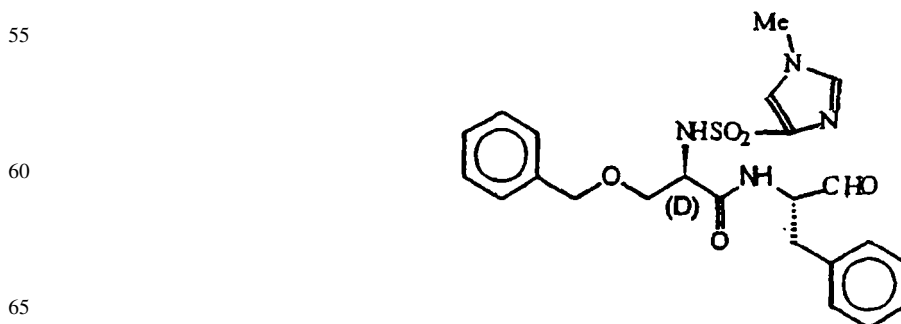


Este compuesto se sintetizó siguiendo el Esquema 8 descrito anteriormente, excepto que en el primer paso se utilizaron (D)-Homophe y cloruro de metanosulfonilo en lugar de (D)-Phe y cloruro de bencenosulfonilo.

45 62: Sólido blanco, mp 125-130°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (90% CH_2Cl_2 -9% CH_3OH -1% NH_4OH conc.): 0.45; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.65 (s, 1H), 7.40-7.00 (m, 10H), 6.30 (d, 1H), 5.05 (d, 1H), 4.80 (q, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.65 (m, 2H), 1.90 (m, 2H).

Ejemplo 54

50 Síntesis del Compuesto 63



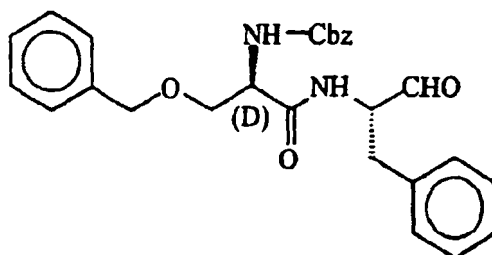
ES 2 293 651 T3

Este compuesto se sintetizó siguiendo el Esquema 8 descrito anteriormente, excepto que en el primer paso se utilizaron (D)-Ser(Bzl) y cloruro de N-metil-4-imidazolasulfonil en lugar de (D)-Phe y cloruro de metanosulfonilo.

63: Sólido blanco, mp 47-56°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (90% CH₂Cl₂-9% CH₃OH-1% NH₄OH conc.): 0.40; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.55 (s, 1H), 7.60 (d, 1H) 7.40-7.10 (m, 12H), 5.85 (d, 15 1H), 4.60 (q, 1H), 4.40 (q, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.00 (dd, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.50 (m, 1H), 3.10 (m, 2H).

Ejemplo 55

Síntesis del Compuesto 64

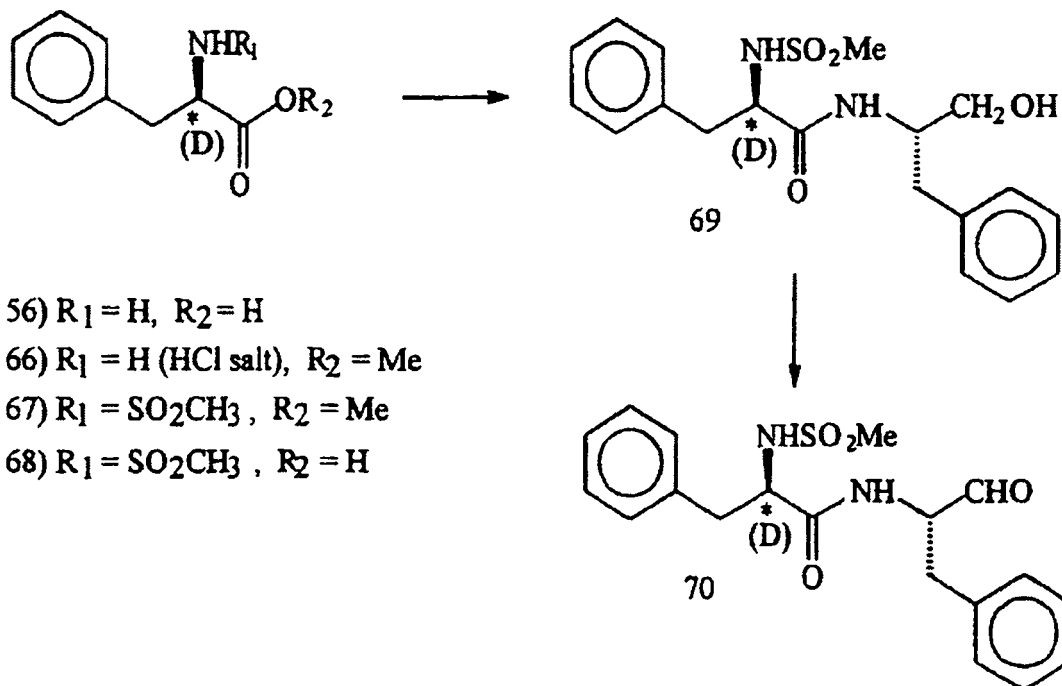


Este compuesto se sintetizó siguiendo el Esquema 8 descrito anteriormente, excepto que en el primer paso se utilizaron (D)-Ser(Bzl) y Cbz-OSuc en lugar de (D)-Phe y cloruro de metanosulfonilo.

64: Sólido blanco, mp 115-120°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (90% CH₂Cl₂-9% CH₃OH-1% NH₄OH conc.): 0.75; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.60 (s, 1H), 7.40-7.10 (m, 15H), 6.95 (amplio d, 1H), 5.60 (amplio d, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.70 (amplio q, 1H), 4.45 (q, 2H), 4.40 (m, 1H), 3.9 (d, 1H), 3.50 (dd, 1H), 3.10 (d, 2H).

El esquema 9 muestra la síntesis del Compuesto 70.

Esquema 9



ES 2 293 651 T3

Ejemplo 56

Síntesis del Compuesto 70

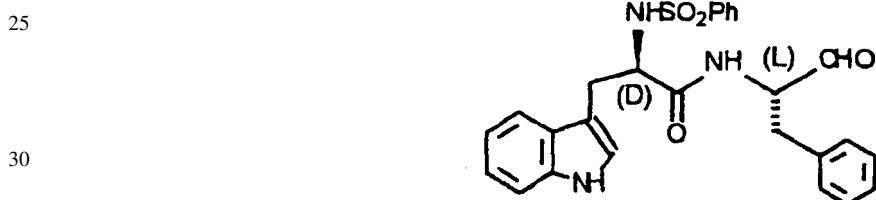
5 A una solución agitada de (D)-Phe (Compuesto 56, 2,00 g, 0,012 mol) o Boc-(D)-Phe (Compuesto 65) en metanol (40 ml), a 0°C se añadió lentamente cloruro de tionilo (2,90 g, 0,024 mol). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora y se dejó después durante la noche a temperatura ambiente. El exceso de disolvente y de reactivos se eliminó *in vacuo* para dar 2,50 g de Compuesto 66 crudo. Este producto se trató con cloruro de metanosulfonilo en presencia de trietilamina y cloruro de metileno para generar el Compuesto 67; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.15 (m, 5H), 4.85 (d, 1H),
10 4.40 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.15 (dd, 1H), 3.05 (dd, 1H), 2.65 (s, 3H).

El Compuesto 67 se hidrolizó cuantitativamente (LiOH, THF-H₂O, temperatura ambiente, 3 h) a Compuesto 68, el cual fue convertido en Compuesto 70 vía Compuesto 69 utilizando los procedimientos descritos en el Esquema 7 para la preparación del Compuesto 40.

15 70: Sólido blanco, mp 65-70°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (90% CH₂Cl₂-9% CH₃OH-1% NH₄OH conc.): 0.44; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.55 (s, 1H), 7.40-7.00 (m, 10H), 6.80 (d, 1H), 5.30 (d, 1H), 4.75 (q, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.20-3.00 (m, 3H), 2.90 (dd, 1H), 2.40 (s, 3H).

Ejemplo 57

Síntesis del Compuesto 71

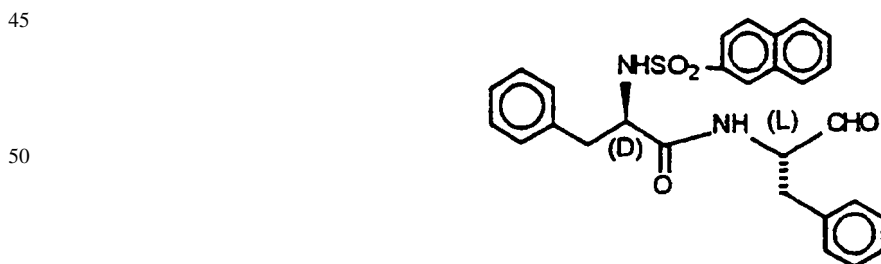


35 Este compuesto se sintetizó siguiendo el Esquema 9 descrito anteriormente, excepto que en el primer paso se utilizaron respectivamente (D)-Trp y cloruro de bencenosulfonilo en lugar de (D)-Phe y cloruro de metanosulfonilo.

40 71: Sólido blanco, mp 125-135°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (90% CH₂Cl₂-9% CH₃OH-1% NH₄OH conc.): 0.55; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.35 (s, 1H), 8.40 (amplio, 1H), 7.40-6.80 (m, 16H), 5.35 (d, 1H), 4.55 (q, 1H), 4.00 (q, 1H), 3.20-2.90 (m, 4H).

Ejemplo 58

Síntesis del Compuesto 72



55 Este compuesto se sintetizó siguiendo el Esquema 9 descrito anteriormente, excepto que en el primer paso se utilizó cloruro de 2-naftalenosulfonilo en lugar de cloruro de metanosulfonilo.

60 72: Sólido blanco, mp 120-130°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (90% CH₂Cl₂-9% CH₃OH-1% NH₄OH conc.): 0.51; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.40 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.55 (dd, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.00 (m, 5H), 6.80 (m, 3H), 5.00 (d, 1H), 4.50 (q, 1H), 3.95 (q, 1H), 3.10 (dd, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.90 (m, 2H).

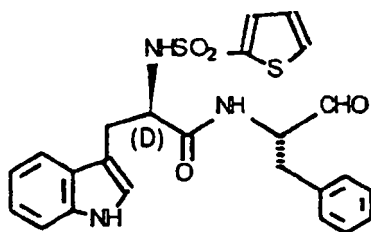
65

ES 2 293 651 T3

Ejemplo 59

Síntesis del Compuesto 73

5



10

15 Este compuesto se sintetizó siguiendo el Esquema 9 descrito anteriormente, excepto que en el primer paso se utilizaron respectivamente (D)-Trp y cloruro de 2-tiofenosulfonilo en lugar de (D)-Phe y cloruro de metanosulfonilo.

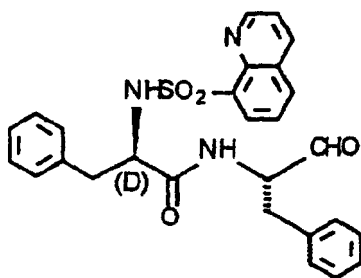
20 73: Sólido blanco, mp 90-100°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (90% CH_2Cl_2 -9% CH_3OH -1% NH_4OH conc.): 0.39; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.40 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.40-7.00 (m, 11H), 6.85 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 5.15 (d, 1H), 4.60 (q, 1H), 4.05 (q, 1H), 3.10 (m, 3H), 3.00 (dd, 1H).

25

Ejemplo 60

Síntesis del Compuesto 74

25



30

35

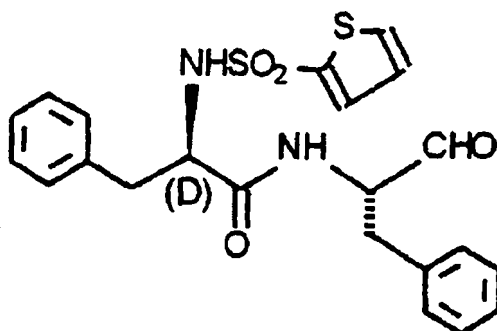
Este compuesto se sintetizó siguiendo el Esquema 9 descrito anteriormente, excepto que en el primer paso se utilizó cloruro de 8-quinolinosulfonilo en lugar de cloruro de metanosulfonilo.

40 74: Sólido blanco, mp 80-90°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (90% CH_2Cl_2 -9% CH_3OH -1% NH_4OH conc.): 0.57; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.50 (s, 1H), 8.70 (m, 1H), 8.30 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.45 (q, 1H), 7.40-7.10 (m, 6H), 6.90-6.60 (m, 6H), 4.60 (q, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.20 (dd, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.80 (dd, 1H).

45 Ejemplo 61

Síntesis del Compuesto 75

50



55

60

Este compuesto se sintetizó siguiendo el Esquema 9 descrito anteriormente, excepto que en el primer paso se utilizó cloruro de 2-tiofenosulfonilo en lugar de cloruro de metanosulfonilo.

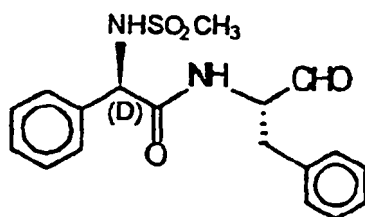
65 75: Sólido blanco, mp 55-65°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (90% CH_2Cl_2 -9% CH_3OH -1% NH_4OH conc.): 0.43; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.50 (s, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.35-7.05 (m, 8H), 7.00 (t, 1H), 6.95 (m, 2H), 6.65 (d, 1H), 5.00 (d, 1H), 4.65 (q, 1H), 4.00 (q, 1H), 3.15 (dd, 1H), 3.00 (dd, 1H), 2.95 (d, 2H).

ES 2 293 651 T3

Ejemplo 62

Síntesis del Compuesto 76

5



10

15

Este compuesto se sintetizó siguiendo el Esquema 9 descrito anteriormente, excepto que en el primer paso se utilizó (D)-fenilglicina en lugar de (D)-fenilalanina.

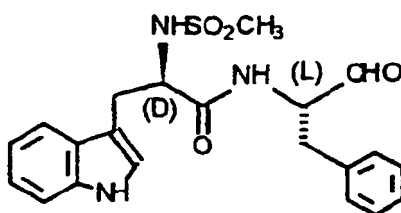
20

76: Sólido blanco, mp 140-145°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (90% CH_2Cl_2 -9% CH_3OH -1% NH_4OH conc.): 0.45; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.60 (s, 1H), 7.40-7.05 (m, 8H), 6.75 (d, 2H), 6.00 (d, 1H), 5.85 (d, 1H), 5.05 (d, 1H), 4.80 (q, 1H), 3.05 (q, 2H), 2.65 (s, 3H).

Ejemplo 63

Síntesis del Compuesto 77

25



30

35

Este compuesto se sintetizó siguiendo el Esquema 9 descrito anteriormente, excepto que en el primer paso se utilizó (D)-Trp en lugar de (D)-fenilalanina.

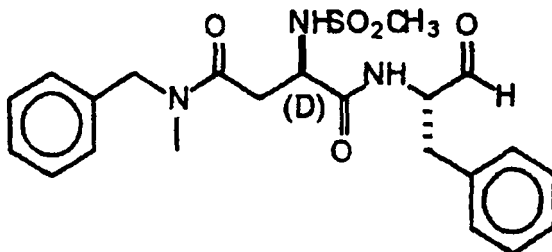
40

77: Sólido blanco, mp 105-115°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (90% CH_2Cl_2 -9% CH_3OH -1% NH_4OH conc.): 0.35; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.50 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.40-7.00 (m, 9H), 6.50 (d, 1H), 4.95 (d, 1H), 4.65 (q, 1H), 4.20 (q, 1H), 3.25 (m, 2H), 3.10 (dd, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.50 (s, 3H).

Ejemplo 64

Síntesis del Compuesto 78

45



50

55

60

Este compuesto se sintetizó siguiendo los Esquemas 1 y 2 descritos anteriormente, excepto que en el primer paso se utilizó *N*-bencilmetilamina en lugar de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

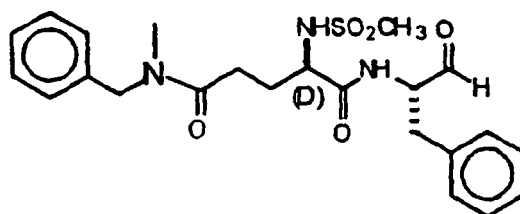
65

78: Sólido blanco, mp 75-85°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (90% CH_2Cl_2 -9% CH_3OH -1% NH_4OH conc.): 0.30; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.65 y 9.55 (2 singletes, 1H rotómero), 7.70 (m, 1H), 7.40-7.00 (m, 10H), 6.20 (m, 1H), 4.70-4.30 (m, 4H), 3.30-2.90 (m, 4H), 2.85 (2 series de d, 6H).

Ejemplo 65

Síntesis del Compuesto 79

5



10

15 Este compuesto se sintetizó siguiendo los Esquemas 1 y 2 descritos anteriormente, excepto que en el primer paso se utilizaron respectivamente *N*-bencilmetilamina y Boc-(D)-Glu-OBz en lugar de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y Boc-(D)-Asp-OBz.

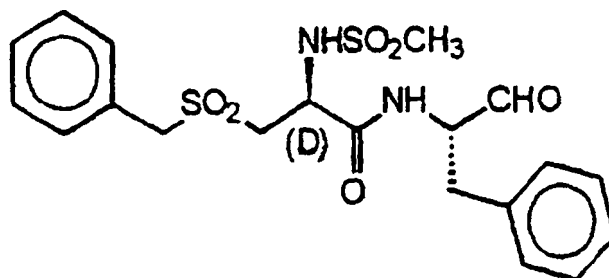
20 79: Sólido blanco, mp 75-85°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (90% CH₂Cl₂-9% CH₃OH-1% NH₄OH conc.): 0.42; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) de este compuesto es uno complejo debido a la presencia de rotámeros.

20

Ejemplo 66

Síntesis del Compuesto 80

25



30

35

40 Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento del Esquema 7 descrito anteriormente con los siguientes cambios: en el primer paso de la síntesis se utilizó Boc-(D)-Cis(Bzl) (Compuesto 21) en lugar de Boc-(D)-Ser(Bzl) (Compuesto 26); y antes de realizar la oxidación final de alcohol a aldehído mediante reactivo Dess-Martin, la fracción sulfuro se convirtió a una fracción sulfonyl mediante Oxone[®] en MeOH.

40

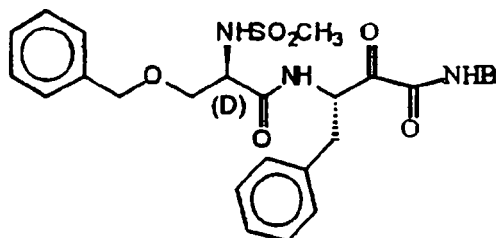
45 80: Sólido blanco, mp 125-135°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (90% CH₂Cl₂-9% CH₃OH-1% NH₄OH conc.): 0.41; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.60 (s, 1H), 8.90 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.50-7.20 (m, 10H), 4.50 (m, 4H), 3.30 (d, 2H), 3.10 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.90 (m, 1H).

45

Ejemplo 67

Síntesis del Compuesto 81

50



55

60 Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento esbozado en el Esquema 6 anterior, excepto que en la síntesis se utilizó etilamida de ácido 3(S)-amino-2(R,S)-hidroxi-4-fenilbutanoico (preparada con el método de Harbeson *et al. J. Med. Chem.* 1994, 37, 2918) en lugar de Compuesto 18a-b.

65 81: Sólido blanco, mp 137-143°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (90% CH₂Cl₂-9% CH₃OH-1% NH₄OH conc.): 0.56; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.10 (m, 9H), 7.00 (m, 2H), 6.80 (amplio, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.15 (d, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.00 (M, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.35 (m, 3H), 3.05 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 1.20 (t, 3H).

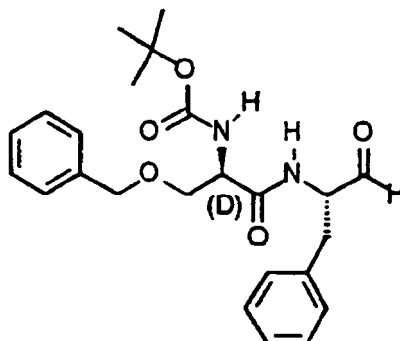
Ejemplo 68

Síntesis del Compuesto 82

5

10

15



20

Este compuesto se sintetizó mediante acoplamiento de Boc-(D)-Ser(Bzl) y (S)-fenilalaninol, seguido de oxidación, utilizando los procesos descritos en el Esquema 1.

25

82: Goma blanca; Rf (90% CH₂Cl₂-9% CH₃OH-1% NH₄OH conc.): 0.65; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.60 (s, 1H), 7.40-7.00 (m, 11H), 5.30 (amplio, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.50 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.15 (d, 2H), 1.50 (s, 9H).

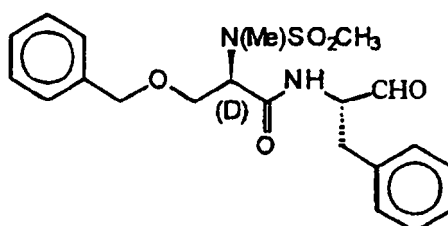
Ejemplo 69

Síntesis del Compuesto 83

30

35

40



Este compuesto se generó por medio de N-metilación (MeI, K₂CO₃, DMF) del Compuesto 38 (Esquema 7), seguido de reducción del éster de metilo al correspondiente alcohol y oxidación del alcohol al aldehído del producto.

45

83: Goma blanca; Rf (90% CH₂Cl₂-9% CH₃OH-1% NH₄OH conc.): 0.53; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.60 (s, 1H), 7.40-7.00 (m, 11H), 4.60 (m, 2H), 4.45 (q, 2H), 3.95 (dd, 1H), 3.70 (t, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.75 (s, 3H).

50

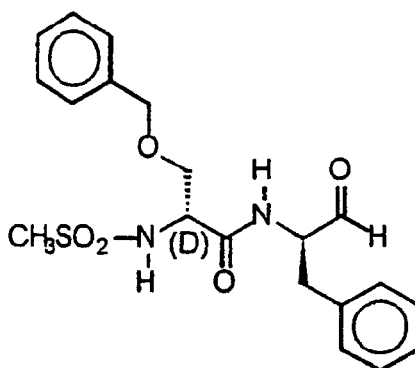
Ejemplo 70

Síntesis del Compuesto 84

55

60

65



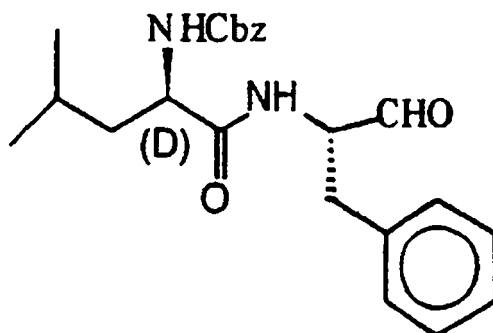
ES 2 293 651 T3

Este compuesto se sintetizó siguiendo el Esquema 9 descrito anteriormente, excepto que en el primer paso se utilizó (D)-Ser(Bzl) en lugar de (D)-Phe, y (R)-fenilalaninol en lugar de (S)-fenilalaninol en el paso de acoplamiento.

84: Goma blanca; R_f (90% CH_2Cl_2 -9% CH_3OH -1% NH_4OH conc.): 0.41; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.60 (s, 1H), 7.40-7.00 (m, 11H), 5.30 (d, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.85 (dd, 1H), 3.60 (dd, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.90 (s, 3H).

Ejemplo 71

10 Síntesis del Compuesto 85

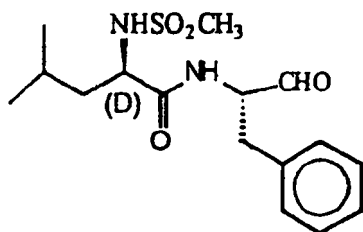


25 Este compuesto se sintetizó mediante acoplamiento de Cbz-(D)-Leu y (S)-fenilalaninol seguido de oxidación (Esquema 9).

30 85: Sólido blanco; mp 40-50°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (90% CH_2Cl_2 -9% CH_3OH -1% NH_4OH conc.): 0.65; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.60 (s, 1H), 7.40-7.10 (m, 10H), 6.50 (amplio, 1H), 5.15 (s, 2H), 5.10 (amplio, 1H), 4.70 (amplio q, 1H), 4.20 (amplio, 1H), 3.15 (d, 2H), 1.60-1.20 (m, 3H), 0.85 (amplio d, 6H).

Ejemplo 72

35 Síntesis del Compuesto 86

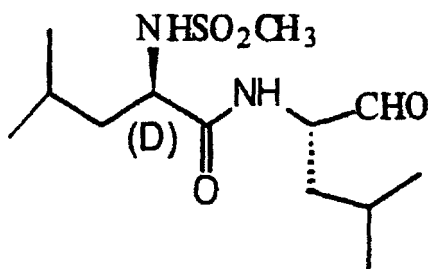


45 Este compuesto se sintetizó siguiendo el Esquema 8 descrito anteriormente, excepto que en el primer paso se utilizó (D)-Leu en lugar de (D)-Phe.

50 86: Sólido blanco; mp 95-100°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (90% CH_2Cl_2 -9% CH_3OH -1% NH_4OH conc.): 0.33; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.65 (s, 1H), 7.40-7.10 (m, 5H), 6.30 (d, 1H), 4.80 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.25 (dd, 1H), 3.15 (dd, 1H), 2.85 (s, 3H), 1.65-1.20 (m, 3H), 0.90 (t, 6H).

Ejemplo 73

60 Síntesis del Compuesto 87



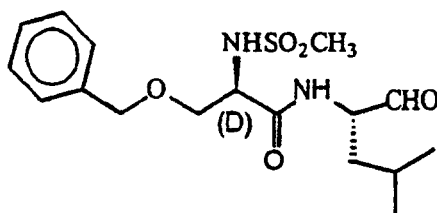
ES 2 293 651 T3

Este compuesto se sintetizó siguiendo el Esquema 7 descrito anteriormente, excepto que en el primer paso se utilizó Boc-(D)-Leu en lugar de Boc-(D)-Ser(Bzl), y (S)-leucinol en lugar de (S)-fenilalaninol en el paso de acoplamiento.

87: Goma blanca; R_f (90% CH_2Cl_2 -9% CH_3OH -1% NH_4OH conc.): 0.40; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.60 (s, 1H), 6.15 (d, 1H), 5.00 (d, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 1.90-1.40 (m, 6H), 1.00 (m, 12H).

Ejemplo 74

Síntesis del Compuesto 88



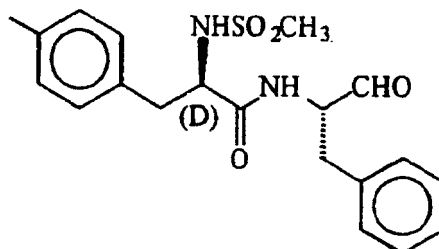
Este compuesto se sintetizó siguiendo el Esquema 9 descrito anteriormente, excepto que en el primer paso se utilizó Boc-(D)-Ser(Bzl) en lugar de (D)-Phe, y (S)-leucinol en lugar de (S)-fenilalaninol en un paso intermedio.

88: Goma blanca; R_f (90% CH_2Cl_2 -9% CH_3OH -1% NH_4OH conc.): 0.46; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.60 (s, 1H), 7.40-7.20 (m, 5H), 6.95 (d, 1H), 5.30 (d, 1H), 4.55 (m, 3H), 4.15 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.75 (dd, 1H), 2.95 (s, 3H), 1.70-1.20 (m, 3H), 0.90 (m, 6H).

Ejemplo 75

Síntesis del Compuesto 89

PhCH₂O

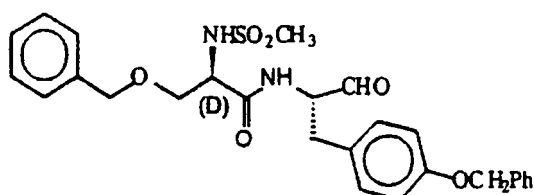


Este compuesto se sintetizó siguiendo el Esquema 9 descrito anteriormente, excepto que en el primer paso se utilizó Boc-(D)-Tyr(Bzl) en lugar de (D)-Phe.

89: Sólido blanco; mp 140-145°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (90% CH_2Cl_2 -9% CH_3OH -1% NH_4OH conc.): 0.34; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.60 (s, 1H), 7.45-7.20 (m, 5H), 7.10 (d, 4H), 6.90 (d, 2H), 6.55 (d, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.85 (q, 1H), 4.70 (q, 1H), 4.05 (q, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.90 (q, 1H), 2.45 (s, 3H).

Ejemplo 76

Síntesis del Compuesto 90



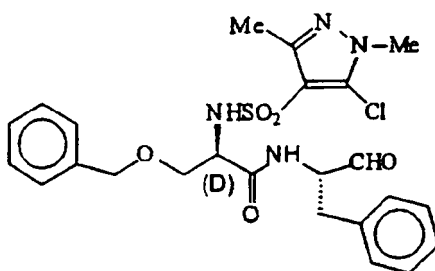
ES 2 293 651 T3

Este compuesto se sintetizó siguiendo los procedimientos del Esquema 9 descritos anteriormente con los siguientes cambios: en el primer paso se utilizó Boc-(D)-Ser(Bzl) en lugar de (D)-Phe; en un paso intermedio se utilizó (L)-Tyr (Bzl)-OMe en lugar de (S)-fenilalaninol; y antes del paso final de oxidación, la fracción éster fue reducida (NaBH_4 , EtOH) posteriormente a la fracción alcohol.

90: Sólido blanco; mp 105-106°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (90% CH_2Cl_2 -9% CH_3OH -1% NH_4OH conc.): 0.38; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.60 (s, 1H), 7.45-7.20 (m, 10H), 7.15 (d, 1H), 7.00 (d, 2H), 6.85 (d, 2H), 5.25 (d, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.70 (q, 1H), 4.45 (q, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.85 (dd, 1H), 3.60 (dd, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.85 (s, 3H).

Ejemplo 77

Síntesis del Compuesto 91

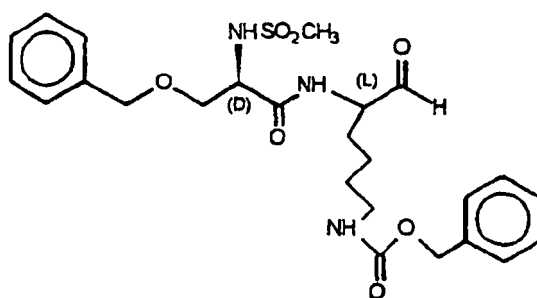


Este compuesto se sintetizó siguiendo el Esquema 7 descrito anteriormente, excepto que en el primer paso se utilizó cloruro de 5-cloro-1,3-dimetilpirazola-4-sulfonil en lugar de cloruro de metanosulfonilo.

91: Sólido blanco, mp 50-60°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (90% CH_2Cl_2 -9% CH_3OH -1% NH_4OH conc.): 0.57; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.60 y 9.55 (2 singletes, 5:1, 1H), 7.40-7.00 (m, 11H), 5.70 (d, 1H), 4.65 (q, 1H), 4.40 (q, 2H), 3.90-3.60 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.40 (dd, 1H), 3.10 (2 series de d, 5:1, 2H), 2.40 (s, 3H).

Ejemplo 78

Síntesis del Compuesto 92



Este compuesto se sintetizó utilizando los procedimientos del Esquema 8 descritos anteriormente con los siguientes cambios: en el primer paso se utilizaron (D)-Ser(Bzl) y cloruro de metanosulfonilo en lugar de (D)-Phe y cloruro de bencenosulfonilo; en un paso intermedio se utilizó sal de hidrocloreuro (L)-Lys(Cbz)-OMe en lugar de (S)-fenilalaninol; y antes del paso final de oxidación, la fracción éster se redujo (NaBH_4 , EtOH) posteriormente al alcohol.

92: Sólido blanco, mp 125-135°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (90% CH_2Cl_2 -9% CH_3OH -1% NH_4OH conc.): 0.40; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.55 (s, 1H), 7.40-7.15 (m, 11H), 5.25 (d, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.90 (amplio, 1H), 4.55 (q, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.15 (q, 1H), 3.85 (dd, 1H), 3.70 (dd, 1H), 3.15 (q, 2H), 2.90 (s, 3H), 1.90 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.50 (m, 2H), 1.30 (m, 2H).

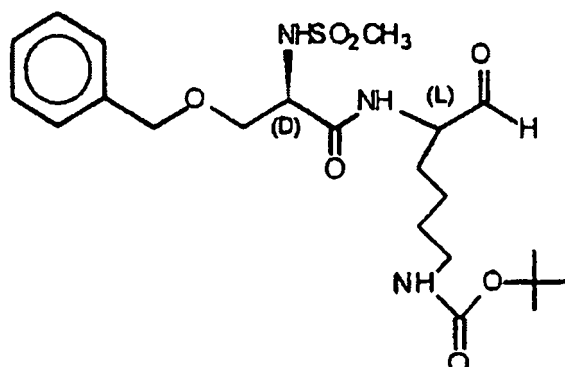
Ejemplo 79

Síntesis del Compuesto 93

5

10

15



20

Este compuesto se sintetizó siguiendo los procedimientos del Esquema 8 descritos anteriormente con los siguientes cambios: en el primer paso se utilizaron (D)-Ser(Bzl) y cloruro de metanosulfonilo en lugar de (D)-Phe y cloruro de bencenosulfonilo; en un paso intermedio se utilizó sal de hidrocloreuro (L)-Lis(Boc)-OMe en lugar de (S)-fenilalaninol; y antes del paso final de oxidación, la fracción éster se redujo (NaBH_4 , EtOH) posteriormente al alcohol.

25

93: Sólido blanco, mp 130-135°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (90% CH_2Cl_2 -9% CH_3OH -1% NH_4OH conc.): 0.47; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.55 (s, 1H), 7.40-7.20 (m, 6H), 5.50 (amplio d, 1H), 4.65-4.40 (m, 4H), 4.15 (q, 1H), 3.85 (dd, 1H), 3.75 (dd, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 1.90 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.60-1.20 (m, 4H), 1.45 (s, 9H).

30

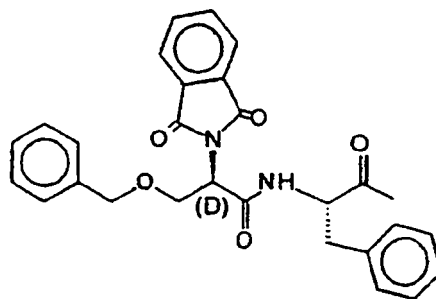
Ejemplo 80

Síntesis del Compuesto 94

35

40

45



Este compuesto se sintetizó siguiendo los procedimientos del Esquema 8 descritos anteriormente, excepto que en el primer paso se utilizaron (D)-Ser(Bzl) y N-carboxibenzilamida (en presencia de Na_2CO_3 acuoso) en lugar de (D)-Phe y cloruro de bencenosulfonilo. El producto final mostró que se había producido cierta racemización.

50

94: Sólido blanco, mp 40-50°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (90% CH_2Cl_2 -9% CH_3OH -1% NH_4OH conc.): 0.70; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.65 y 9.60 (2 singletes, 7:3, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.60 (t, 1H), 7.40-7.10 (m, 10H), 5.00 (m, 1H), 4.75 (q, 1H), 4.60-4.30 (m, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.25 y 3.15 (2 series de dobletes, 2H).

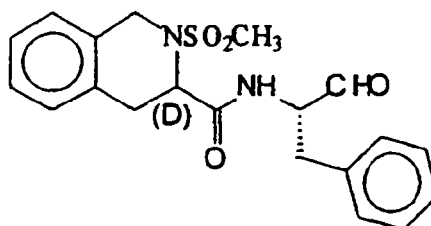
55

Ejemplo 81

Síntesis de los Compuestos 95 y 96

60

65



ES 2 293 651 T3

Estos compuestos se sintetizaron siguiendo los procedimientos del Esquema 7 descritos anteriormente, excepto que en el primer paso se utilizó Boc-(D)-Tic en lugar de Boc-(D)-Ser(Bzl). Sin embargo, durante la síntesis se observó racemización y los isómeros fueron separados después del paso de sulfonilación. Los isómeros individuales fueron convertidos por separado en los dos pasos finales para dar los aldehídos del producto.

5

Isómero I (95): Sólido amarillo pálido; mp 55-65°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (90% CH_2Cl_2 -9% CH_3OH -1% NH_4OH conc.): 0.70; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.40 (s, 1H), 7.30-7.10 (m, 9H), 7.00 (d, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.35 (d, 1H), 3.20 (d, 2H), 3.10 (d, 2H), 2.60 (s, 3H).

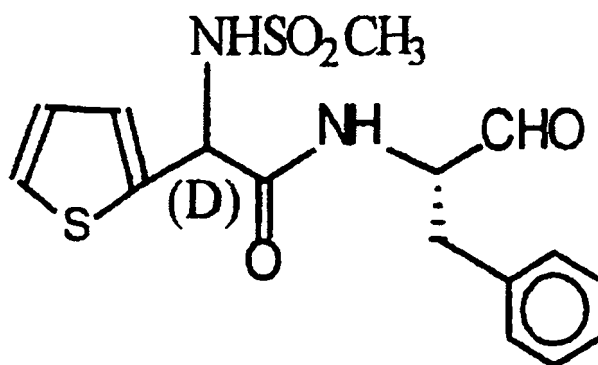
10

Isómero II (96): Sólido amarillo pálido; mp 65-75°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (90% CH_2Cl_2 -9% CH_3OH -1% NH_4OH conc.): 0.53; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.55 (s, 1H), 7.30-7.00 (m, 10H), 4.6-4.40 (m, 3H), 4.05 (d, 1H), 3.20-3.05 (m, 3H), 3.00 (q, 1H), 2.60 (s, 3H).

15 Ejemplo 82

Síntesis de los Compuestos 97 y 98

20



25

30

35

Estos compuestos se sintetizaron siguiendo los procedimientos del Esquema 8 descritos anteriormente, excepto que en el primer paso se utilizó (D) y (L)-tiofenoglicina en lugar de (D)-Phe. Los diastereómeros se separaron tras el primer paso. Los isómeros individuales se convirtieron por separado a los aldehídos del producto. La estereoquímica alrededor del centro quiral en los isómeros I y II fue asignada de forma provisional (L) y (D) respectivamente sobre la base de comparaciones de su actividad inhibitoria de enzimas con la de otros miembros de la serie de configuración conocida.

40

45

Isómero I (97): Sólido amarillo pálido; mp 65-75°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (90% CH_2Cl_2 -9% CH_3OH -1% NH_4OH conc.): 0.38; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Acetona- d_6) δ 9.65 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), &.50-7.00 (m, 8H), 6.85 (d, 1H), 5.45 (d, 1H), 4.55 (m, 1H), 3.30 (dd, 1H), 3.00 (dd, 1H), 2.70 (s, 3H).

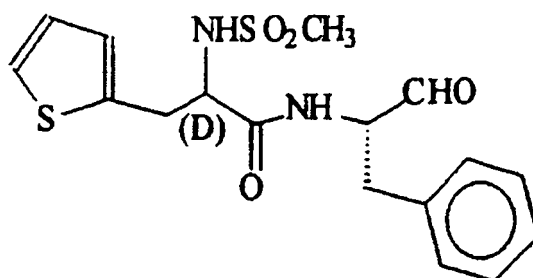
50

Isómero II (98): Sólido amarillo pálido; mp 151-154°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (90% CH_2Cl_2 -9% CH_3OH -1% NH_4OH conc.): 0.33; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.75 (s, 1H), 9.05 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.35 (m, 5H), 7.10 (t, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.55 (d, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.40 (dd, 1H), 3.00 (dd, 1H), 2.95 (s, 3H).

Ejemplo 83

Síntesis de los Compuestos 99 y 100

55



60

65

ES 2 293 651 T3

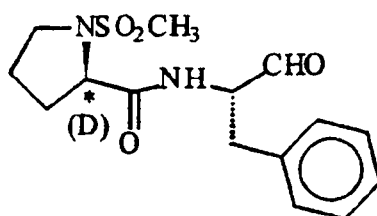
Estos compuestos se sintetizaron siguiendo los procedimientos del Esquema 8 descritos anteriormente, excepto que en el primer paso se utilizó (D y L)-tiofenoalanina en lugar de (D)-Phe. Los diastereómeros se separaron tras el primer paso. Los isómeros individuales se convirtieron por separado a los aldehídos del producto. El isómero I también se preparó por separado empezando con (L)-tiofenoalanina. Así, el isómero II, Compuesto 100, tiene la configuración (D) en la posición P2.

Isómero I (99): Sólido blanco, mp 93-98°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (90% CH_2Cl_2 -9% CH_3OH -1% NH_4OH conc.): 0.53; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.60 (s, 1H), 7.40-7.20 (m, 4H), 7.15 (d, 2H), 6.95 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 5.00 (d, 1H), 4.70 (q, 1H), 4.15 (q, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.65 (s, 3H).

Isómero II (100): Sólido blanco, mp 124-128°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (90% CH_2Cl_2 -9% CH_3OH -1% NH_4OH conc.): 0.49; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.60 (s, 1H), 7.40-7.20 (m, 4H), 7.15 (d, 2H), 6.95 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.20 (d, 1H), 4.75 (q, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.30 (dd, 1H), 3.20 (dd, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.60 (s, 3H).

Ejemplo 84

Síntesis del Compuesto 101

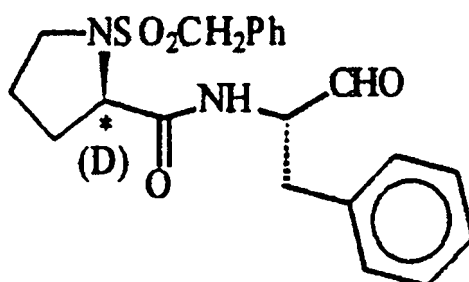


Este compuesto se sintetizó siguiendo los procedimientos del Esquema 8 descritos anteriormente, excepto que en el primer paso se utilizó (D)-prolina y cloruro de metanosulfonylo en lugar de (D)-Phe y cloruro de bencenosulfonylo.

101: Goma blanca; R_f (90% CH_2Cl_2 -9% CH_3OH -1% NH_4OH conc.): 0.33; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.65 (s, 1H), 7.40-7.10 (m, 5H), 7.05 (d, 1H), 4.65 (q, 1H), 4.20 (dd, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.35 (q, 1H), 3.20 (d, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.90 (m, 2H).

Ejemplo 85

Síntesis del Compuesto 102



Este compuesto se sintetizó siguiendo los procedimientos del Esquema 7 descritos anteriormente, excepto que en el primer paso se utilizó Boc-(D)-prolina en lugar de Boc-(D)-Ser(Bzl), y que para la preparación del compuesto intermedio N-sulfonylo se utilizó cloruro α -toluenosulfonylo en lugar de cloruro de metanosulfonylo.

102: Sólido blanco, mp 40-50°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (90% CH_2Cl_2 -9% CH_3OH -1% NH_4OH conc.): 0.66; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.55 (s, 1H), 7.45-7.10 (m, 10H), 6.85 (d, 1H), 4.55 (q, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.05 (dd, 1H), 3.15 (m, 2H), 3.10 (dd, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.80 (m, 2H).

Ejemplo 86

Síntesis del Compuesto 103

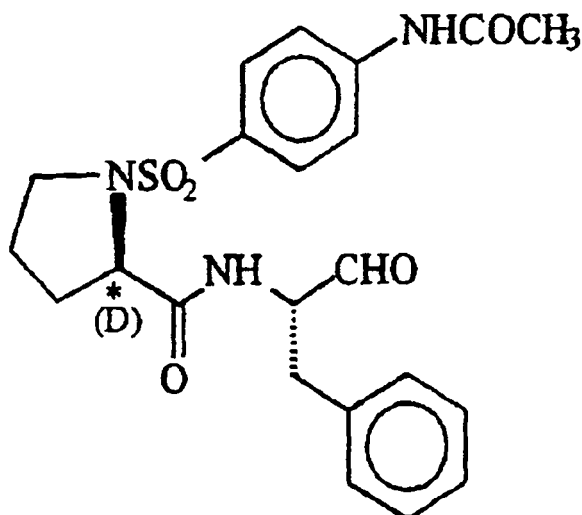
5

10

15

20

25



30

Este compuesto se sintetizó siguiendo los procedimientos del Esquema 7 descritos anteriormente, excepto que en el primer paso se utilizó Boc-(D)-prolina en lugar de Boc-(D)-Ser(Bzl), y que para la preparación del compuesto intermedio N-sulfonil se utilizó cloruro de 4-acetamidobencenosulfonil en lugar de cloruro de metanosulfonilo.

35

103: Sólido blanco, mp 75-85°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (90% CH_2Cl_2 -9% CH_3OH -1% NH_4OH conc.): 0.26; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.65 (s, 1H), 7.65 (m, 5H), 7.40-7.20 (m, 6H), 4.65 (q, 1H), 4.05 (dd, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.80-1.50 (m, 3H).

Ejemplo 87

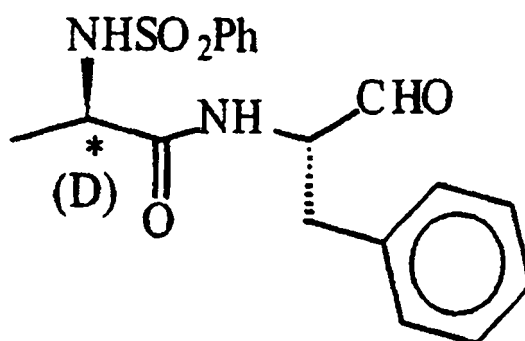
Síntesis del Compuesto 104

40

45

50

55



60

Este compuesto se sintetizó siguiendo los procedimientos del Esquema 8 descritos anteriormente, excepto que en el primer paso se utilizó (D)-Ala en lugar de (D)-Phe.

104: Goma blanca; R_f (90% CH_2Cl_2 -9% CH_3OH -1% NH_4OH conc.): 0.33; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.50 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.55 (m, 3H), 7.30 (m, 3H), 7.15 (d, 2H), 6.60 (d, 1H), 5.25 (d, 10 1H), 4.60 (q, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.10 (d, 2H), 1.20 (d, 3H).

65

ES 2 293 651 T3

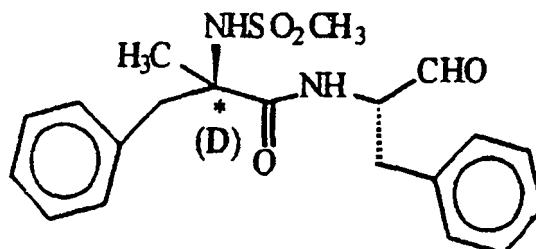
Ejemplo 88

Síntesis del Compuesto 105

5

10

15



20

Este compuesto se sintetizó siguiendo los procedimientos del Esquema 8 descritos anteriormente, excepto que en el primer paso se utilizó (D)- α -Me-Phe y cloruro de metanosulfonilo en lugar de (D)-Phe y cloruro de bencenosulfonilo. El producto crudo mostró la presencia de un aldehído del producto. Sin embargo se produjo racemización durante la purificación del producto mediante cromatografía a través de columna de florisil.

25

105: Goma blanca; R_f (90% CH₂Cl₂-9% CH₃OH-1% NH₄OH conc.): 0.42; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.55 y 9.50 (2 singletes, 1H), 7.40-7.00 (m, 10H), 6.65 y 6.60 (2 series de d, 1H), 4.85 (d, 1H), 4.65 (q, 1H), 3.20-2.90 (m, 7H), 1.70 y 1.60 (2 singletes, 3H).

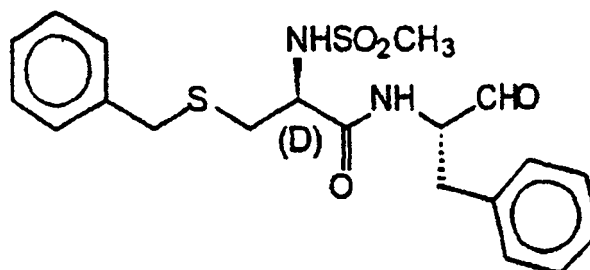
Ejemplo 89

Síntesis del Compuesto 106

30

35

40



45

La síntesis de este compuesto se inició siguiendo los procedimientos del Esquema 9 descritos anteriormente con los siguientes cambios: en el primer paso se utilizó Boc-(D)-Cys (Bzl) en lugar de (D)-Phe; en el paso de condensación se utilizó Phe-N(Me)OMe (preparado a partir de Boc-Phe y HN(Me)OMe siguiendo el procedimiento general de Fehrentz *et al. Synthesis*, 1983, 676, seguido de hidrólisis ácida) en lugar de (S)-fenilalaninol. El intermedio amida de Weinreb dipéptido fue reducido posteriormente al aldehído objetivo mediante hidruro de litio y aluminio siguiendo un procedimiento general de la referencia antes citada.

50

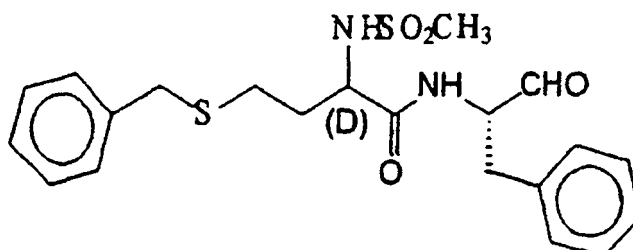
106: Sólido parecido a cera; R_f (EtOAc): 0.55; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.60 (s, 1H), 7.40-7.10 (m, 10H), 6.90 (d, 1H), 5.50 (d, 1H), 4.75 (q, 1H), 3.95 (q, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.00-2.60 (m, 2H), 2.80 (s, 3H),

Ejemplo 90

Síntesis de los Compuestos 107 y 108

60

65



ES 2 293 651 T3

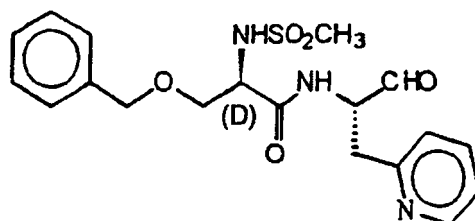
La síntesis de estos compuestos se inició siguiendo los procedimientos del Esquema 8 descritos anteriormente con los siguientes cambios: en el primer paso se utilizaron (D y L)-homocisteína(Bzl) y cloruro de metanosulfonilo en lugar de (D)-Phe y cloruro de bencenosulfonilo; y en el paso de condensación se utilizó Phe-N(Me)OMe en lugar de (S)-fenilalaninol. Los intermediarios de amida de Weinreb dipéptidos diastereoméricos separados fueron reducidos posteriormente a los aldehídos objetivo mediante hidruro de litio y aluminio.

Isómero I (107): Sólido blanco, mp 54-56°C; R_f (EtOAc): 0.60; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.60 (s, 1H), 7.40-7.05 (m, 10H), 6.55 (d, 1H), 5.30 (d, 1H), 4.75 (q, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.20 (dd, 1H), 3.00 (dd, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 1.90 (m, 2H).

Isómero II (108): Sólido parecido a cera; R_f (EtOAc): 0.50; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.60 (s, 1H), 7.40-7.05 (m, 10H), 6.60 (d, 1H), 5.50(d, 1H), 4.75 (q, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.20 (dd, 1H), 3.00 (dd, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 1.80 (m, 2H).

Ejemplo 91

Síntesis del Compuesto 109

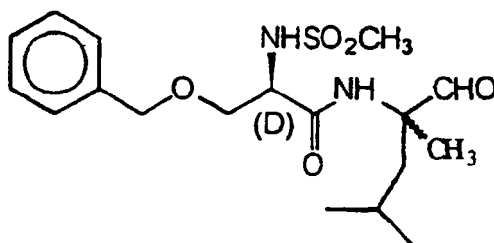


Este compuesto se sintetizó siguiendo el Esquema 8 descrito anteriormente, excepto que en el primer paso se utilizó (D)-Ser(Bzl) en lugar de (D)-Phe, y (s)-piridilalaninol en lugar de (s)-fenilalaninol en el paso de acoplamiento.

109: Espuma amarillo pálido; R_f (90% CH_2Cl_2 -9% CH_3OH -1% NH_4OH conc.): 0.51; el espectro $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) era complejo, posiblemente debido a la presencia de una forma ciclada junto con una molécula padre; el espectro de masa mostró pico del ión $\text{M}+\text{H}$ a m/e 406.

Ejemplo 92

Síntesis del Compuesto 110



Este compuesto se sintetizó siguiendo el Esquema 8 descrito anteriormente, excepto que en el primer paso se utilizó (D)-Ser(Bzl) en lugar de (D)-Phe, y en el paso de acoplamiento se usó α -metilileucinol racémico en lugar de (S)-fenilalaninol. Así, el aldehído del producto fue una mezcla diastereométrica, epimérica en P1.

110: Goma blanca; R_f (90% CH_2Cl_2 -9% CH_3OH -1% NH_4OH conc.): 0.71 y 0.62 (diastereómeros); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.30 y 9.25 (2 singletes, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.40-7.20 (m, 5H), 5.40 (d, 1H), 4.55 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.70 (dd, 1H), 2.95 y 2.90 (2 singletes, 3H), 1.60-1.20 (m, 3H), 1.40 (s, 3H), 0.90 y 0.70 (2 series de dobletes, 6H).

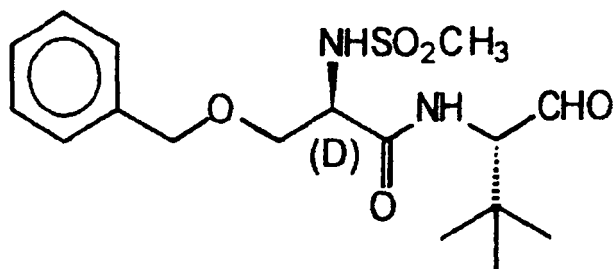
Ejemplo 93

Síntesis del Compuesto 111

5

10

15



20 Este compuesto se sintetizó siguiendo el Esquema 8 descrito anteriormente, excepto que en el primer paso se utilizó (D)-Ser(Bzl) en lugar de (D)-Phe, y (s)-tert-butylglicinol en lugar de (s)-fenilalaninol en el paso de acoplamiento.

25 111: Espuma blanca; R_f (90% CH₂Cl₂-9% CH₃OH-1% NH₄OH conc.): 0.60; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.60 (s, 1H), 7.45-7.25 (m, 5H), 7.20 (d, 1H), 5.40 (d, 1H), 4.60 (q, 2H), 4.50 (d, 1H), 4.15 (q, 1H), 3.90 (dd, 1H), 3.75 (dd, 1H), 2.95 (s, 3H), 1.00 (s, 9H).

25

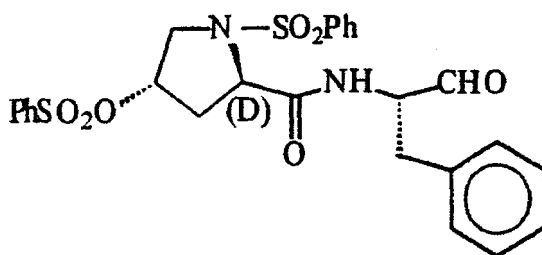
Ejemplo 94

Síntesis del Compuesto 112

30

35

40



45 Este compuesto se sintetizó siguiendo el Esquema 8 descrito anteriormente, excepto que en el primer paso se utilizó cis-4-hidroxi-(D)-prolina en lugar de (D)-Phe, y que los grupos NH y OH fueron sulfonilados simultáneamente.

50 112: Sólido blanco, mp 160-165°C; R_f (50% CH₂Cl₂-50% EtOAc): 0.61; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.40 (s, 1H), 7.80-7.25 (m, 16H), 4.90 (t, 1H), 4.55 (q, 1H), 4.25 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.35 (dd, 1H), 3.10 (d, 2H), 2.45 (d, 1H), 1.70 (m, 1H).

50

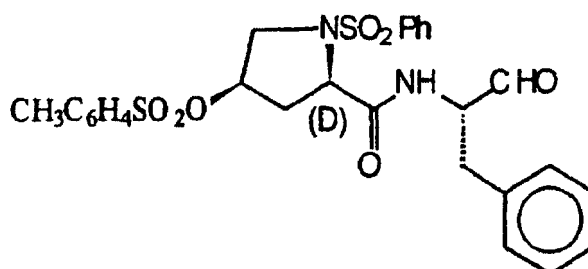
Ejemplo 95

Síntesis del Compuesto 113

55

60

65



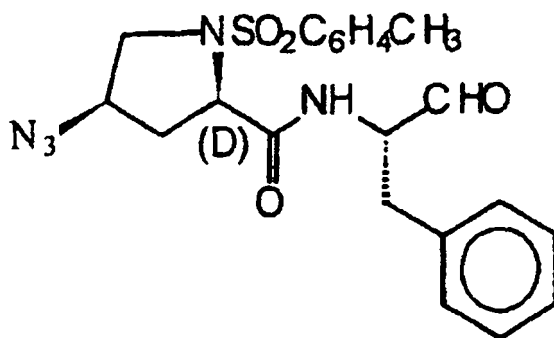
ES 2 293 651 T3

Este compuesto se sintetizó siguiendo el Esquema 9 descrito anteriormente, excepto que en el primer paso de esterificación se utilizó *cis*-4-hidroxi-(D)-prolina en lugar de (D)-Phe. La fenilsulfonilación selectiva del grupo NH y el desplazamiento de Mitsunobu (con inversión, en presencia de Ph_3P y azidocarboxilato de dietilo; Mitsunobu, O. *Synthesis*, 1981, 1) del grupo OH con metil-p-toluenosulfonato dio el intermedio bis-sulfonilado. El resto de la síntesis siguió la ruta descrita en el Esquema 9.

113: Sólido blanco, mp 75-80°C; R_f (90% CH_2Cl_2 -9% CH_3OH -1% NH_4OH conc.): 0.43; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.60 (s, 1H), 7.80-7.20 (m, 14H), 7.10 (d, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.65 (q, 1H), 4.15 (t, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.10 (m, 2H).

Ejemplo 96

Síntesis del Compuesto 114

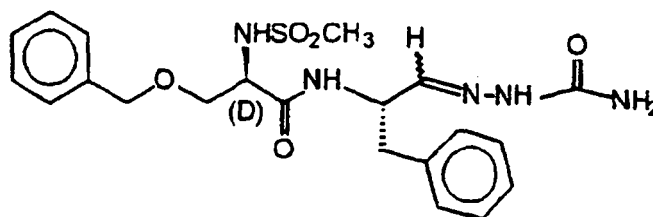


Este compuesto se sintetizó siguiendo el Esquema 8 descrito anteriormente con los siguientes cambios: en el primer paso se utilizó *cis*-4- hidroxi-(D)-prolina en lugar de (D)-Phe; los grupos NH y OH fueron sulfonilados con cloruro de p-toluenosulfonyl; el derivado disulfonilado se acopló con (S)-fenilalaninol, y el grupo tosil del dipéptido intermedio fue desplazado en una forma $\text{S}_{\text{N}}2$ por el grupo azido (NaN_3 , DMF). La oxidación para generar el aldehído del producto se realizó de la forma descrita.

114: Sólido blanco, mp 65-75°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (90% CH_2Cl_2 -9% CH_3OH -1% NH_4OH conc.): 0.59; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.65 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.40-7.15 (m, 7H), 4.70 (q, 1H), 4.15 (dd, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.60 (dd, 1H), 3.20 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 1.85 (m, 1H).

Ejemplo 97

Síntesis del Compuesto 115



Se agitó a 0°C durante 1 hora una mezcla del Compuesto 40 (0,20 g, 0,50 mmol), hidrócloruro de semicarbazida (0,056 g, 0,50 mmol), acetato de sodio (0,040 g, 0,50 mmol), etanol (7 ml) y agua (3 ml) y se dejó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue concentrada, llevada a agua (15 ml) y extraída con cloruro de metileno (3 x 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (1 x 10 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar un producto crudo. Fue purificada mediante cromatografía flash en columna (5% MeOH en cloruro de metileno) para dar 0,048 g del Compuesto 115.

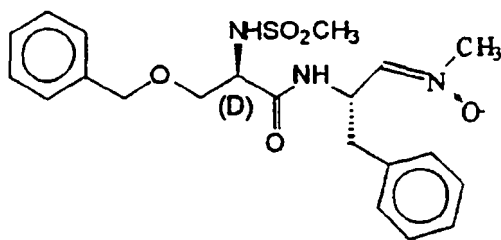
115: Sólido blanco, mp 168-173°C; R_f (90% CH_2Cl_2 -10% CH_3OH): 0.44; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.65 (s, 1H), 7.45 -7.10 (m, 11H), 7.15 (d, 2H), 7.00 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.50 (q, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.80 (dd, 1H), 3.70 (dd, 1H), 3.00 (m, 2H), 2.90 (s, 3H).

Ejemplo 98

Síntesis del Compuesto 116

5

10



15

Este compuesto se generó siguiendo el mismo protocolo de síntesis descrito anteriormente para la síntesis del Compuesto 115, Ejemplo 97, excepto que se utilizó hidrocloreuro de N-metilhidroxilamina en lugar de hidrocloreuro de semicarbazida.

20

116: Sólido blanco, mp 148-153°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (90% CH₂Cl₂-9% CH₃OH-1% NH₄OH conc.): 0.53; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (d, 1H), 7.40-7.10 (m, 10H), 6.70 (d, 1H), 5.25 (d, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.50 (dd, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.80 (dd, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.20 (dd, 1H), 3.10 (dd, 1H), 2.90 (s, 3H).

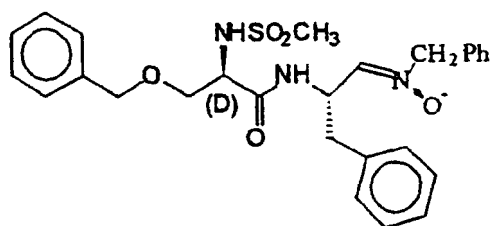
Ejemplo 99

25

Síntesis del Compuesto 117

30

35



40

Este compuesto se generó siguiendo el mismo protocolo de síntesis descrito anteriormente para la síntesis del Compuesto 115, excepto que se utilizó hidrocloreuro de N-bencilhidroxilamina en lugar de hidrocloreuro de semicarbazida.

117: Sólido blanco, mp 154-156°C; R_f (90% CH₂Cl₂-9% CH₃OH-1% NH₄OH conc.): 0.56; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (d, 1H), 7.40-7.20 (m, 13H), 7.00 (m, 2H), 6.65 (d, 1H), 5.30 (d, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.80 (dd, 1H), 3.60 (dd, 1H), 3.15 (dd, 1H), 3.00 (dd, 1H), 2.90 (s, 3H).

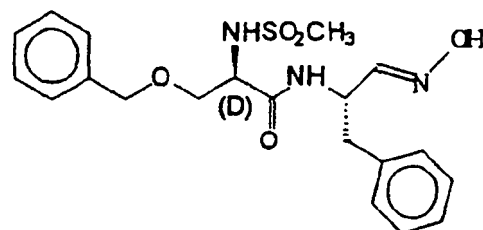
45

Ejemplo 100

Síntesis del Compuesto 118

50

55



60

Este compuesto se sintetizó mediante acoplamiento del Compuesto 40 e hidrocloreuro de hidroxilamina en presencia de piridina y etanol (sin acetato de sodio ni agua) siguiendo el protocolo general para la síntesis del Compuesto 115.

118: Espuma blanca; R_f (90% CH₂Cl₂-9% CH₃OH-1% NH₄OH conc.): 0.51; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.20 (m, 10H), 7.10 (t, 2H), 5.35 (d, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.45 (dd, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.85 (dd, 1H), 3.60 (dd, 1H), 3.00 (d, 2H), 2.85 (s, 3H), 1.55 (amplio, 1H).

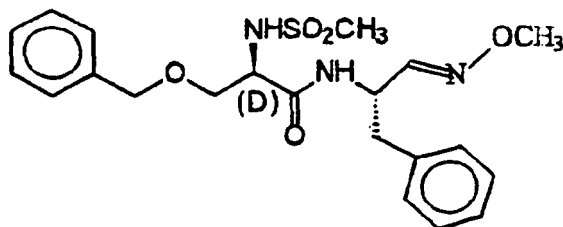
65

Ejemplo 101

Síntesis del Compuesto 119

5

10



15

Este compuesto se sintetizó mediante acoplamiento del Compuesto 40 e hidrocloreto de metoxilamina en presencia de piridina y etanol (sin acetato de sodio ni agua) siguiendo el protocolo general para la síntesis del Compuesto 115.

20 119: Goma blanca; R_f (90% CH_2Cl_2 -9% CH_3OH -1% NH_4OH conc.): 0.86; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.10 (m, 12H), 5.20 (2 series de d, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.45 (q, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.90 y 3.75 (2 singletes, 3H), 3.80 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.00 (d, 2H), 2.85 y 2.8.0 (2 singletes, 3H).

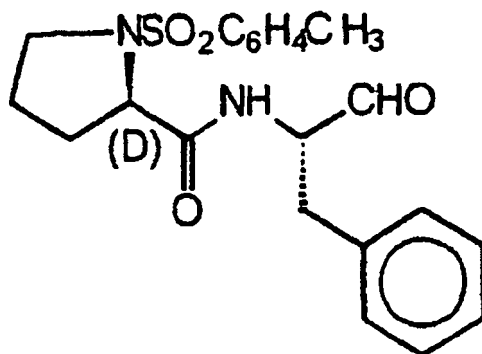
Ejemplo 102

25 *Síntesis del Compuesto 120*

30

35

40



45

Este compuesto se sintetizó siguiendo el Esquema 8 descrito anteriormente, excepto que en el primer paso se utilizaron (D)-Pro y cloruro de p-toluenosulfonyl en lugar de (D)-Phe y cloruro de metanosulfonyl.

120: Sólido blanco, mp 55-60°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (90% CH_2Cl_2 -9% CH_3OH -1% NH_4OH conc.): 0.42; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.60 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.30 (m, 7H), 4.65 (q, 1H), 4.10 (dd, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.15 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.80-1.50 (m, 3H).

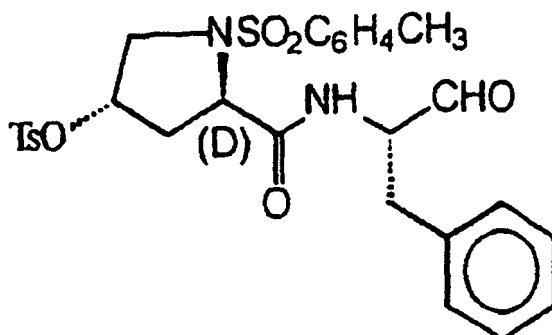
50 Ejemplo 103

Síntesis del Compuesto 121

55

60

65



ES 2 293 651 T3

Este compuesto se sintetizó siguiendo el Esquema 8 descrito anteriormente, excepto que en el primer paso se utilizó *cis*-4-hidroxi-(D)-prolina en lugar de (D)-Phe, y los grupos NH y OH fueron sulfonilados con cloruro de p-toluenosulfonil.

5 121: Sólido blanco, 160-165°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (EtOAc): CH_2Cl_2 2:1): 0.65; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.35 (s, 1H), 7.65 (t, 4H), 7.45-7.20 (m, 10H), 4.85 (m, 1H), 4.50 (q, 1H), 4.20 (d, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.30 (dd, 1H), 3.10 (d, 2H), 2.45 y 2.40 (2 singletes, 6H), 1.65 (m, 2H).

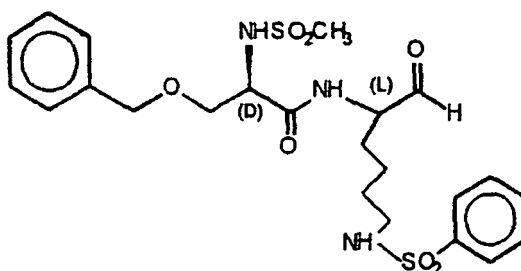
10 Ejemplo 104

Síntesis del Compuesto 122

15

20

25



30

La síntesis de este compuesto se inició mediante acoplamiento (EDCI, HOBt, DMF) de metanosulfonil-(D)-Ser (Bzl) y sal de hidrocloreuro (L)-Lys(Boc)-OMe; NHBoc fue convertido (90% TFA, CH_2Cl_2) a NH_2 libre, el cual fue convertido a NHSO_2Ph (PhSO_2Cl , NMM, THF- CH_2Cl_2). Finalmente, el grupo COOMe fue convertido a CHO siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 7. El producto final mostró que se había producido cierta racemización.

35

122: Sólido blanco, mp 50-55°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (90% CH_2Cl_2 -9% CH_3OH -1% NH_4OH conc.): 0.41; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.55 y 9.50 (2 singletes, 1:9, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.55 (m, 3H), 7.30 (m, 5H), 5.60 (d, 1H), 4.90 (amplio t, 1H), 4.50 (m, 4H), 4.20 (m, 1H), 3.90 (dd, 1H), 3.80 (dd, 1H), 3.00 y 2.95 (2 singletes, 9:1, 3H), 2.85 (m, 2H), 1.95-1.30 (m, 6H).

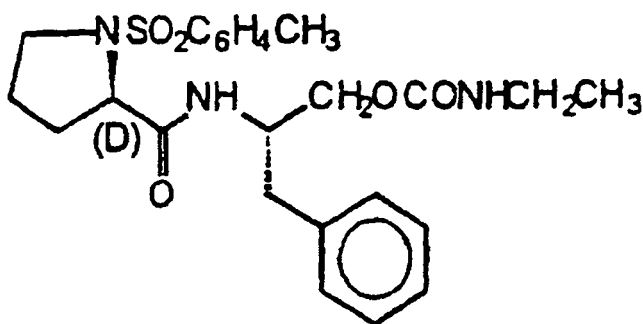
40 Ejemplo 105

Síntesis del Compuesto 123

45

50

55



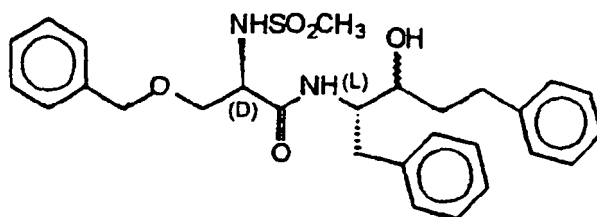
60

La síntesis de este compuesto se inició siguiendo el Esquema 8 descrito anteriormente, excepto que en el primer paso se utilizaron (D)-Pro y cloruro de p-toluenosulfonil en lugar de (D)-Phe y cloruro de metanosulfonilo. El alcohol dipéptido intermedio se trató con isocianato de etilo en presencia de trietilamina para generar el producto final.

65

123: Sólido blanco, 45-55°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (EtOAc): CH_2Cl_2 2:1): 0.57; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, 2H), 7.30 (m, 7H), 4.85 (amplio, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.10 (m, 3H), 3.50 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 3.00 (dd, 1H), 2.85 (dd, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.80-1.40 (m, 4H), 1.15 (t, 3H).

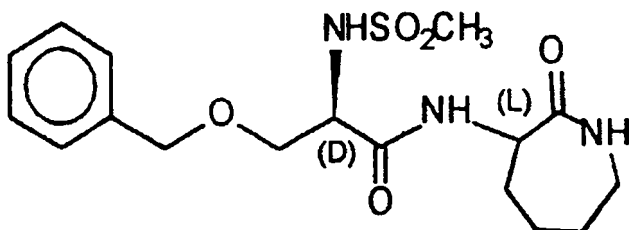
Ejemplo 106

Síntesis del Compuesto 124

15 Este compuesto se sintetizó acoplado (EbCl, HOBt, DMF) metanosulfonyl-(D)-Ser(Bzl) y 4-(S)-amino-3-(R,S)-hidroxi-1,5-bifenilpentano (preparado mediante acoplamiento de Boc-Phe-H y cloruro de bencilmagnesio seguido de desprotección del grupo Boc).

20 124: Sólido blanco; mp 108-110°C; R_f (90% CH_2Cl_2 -50% EtOAc): 0.27; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.05 (m, 15H), 6.90 (d, 1H), 5.25 (d, 1H), 4.50 (q, 2H), 4.20 (q, 1H), 4.00 (q, 1H), 3.80 (dd, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 2.85 (m, 4H), 2.65 (q, 2H), 2.00 (d, 1H), 1.70 (q, 2H).

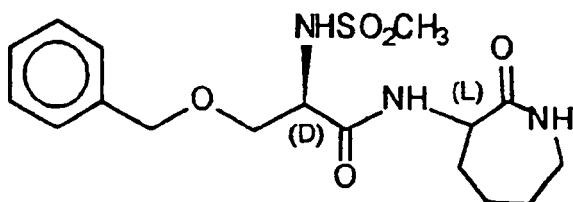
Ejemplo 107

Síntesis del Compuesto 125

40 Este compuesto se sintetizó mediante oxidación Dess-Martin del Compuesto 124 preparado en el Ejemplo 106.

45 125: Sólido blanco; mp 112-113°C; R_f (90% CH_2Cl_2 -10% EtOAc): 0.42; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.10 (m, 14H), 7.00 (m, 2H), 5.30 (d, 1H), 4.75 (q, 1H), 4.45 (q, 2H), 4.00 (q, 1H), 3.80 (dd, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.05 (dd, 1H), 3.00-2.75 (m, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.75 (m, 2H).

Ejemplo 108

Síntesis del Compuesto 126

60 Este compuesto se sintetizó acoplado (EDCI, HOBt, DMF) metanosulfonyl-(D)-Ser(Bzl) y (L)- α -amino- ϵ -caprolactam.

65 126: Sólido blanco, mp 45-50°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (90% CH_2Cl_2 -9% CH_3OH -1% NH_4OH conc.): 0.55; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (d, 1H), 7.30 (9 m, 5H), 6.35 (amplio t, 1H), 5.80 (d, 1H), 4.55 (m, 3H), 4.25 (m, 1H), 3.80 (dd, 1H), 3.70 (dd, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 20 1.40 (m, 2H).

ES 2 293 651 T3

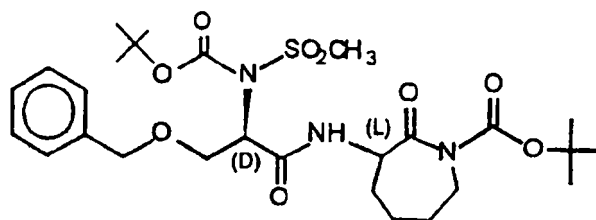
Ejemplo 109

Síntesis del Compuesto 127

5

10

15



Este compuesto se sintetizó mediante tratamiento del Compuesto 126 preparado en el Ejemplo 108 con Boc_2O en presencia de Et_3N y 4-dimetilaminopiridina siguiendo el procedimiento de Grieco *et al.* *J. Org. Chem.* 1983, 48, 2426.

20 127: Sólido blanco, mp 55-60°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (90% CH_2Cl_2 -9% CH_3OH -1% NH_4OH conc.): 0.90; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (d, 1H), 7.50-7.20 (m, 5H), 5.05 (q, 1H), 4.70 (m, 2H), 4.30 (m, 2H), 3.75 (q, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 2.05-1.40 (una serie de m, 6H), 1.55 (s, 9H), 1.45 (s, 9H).

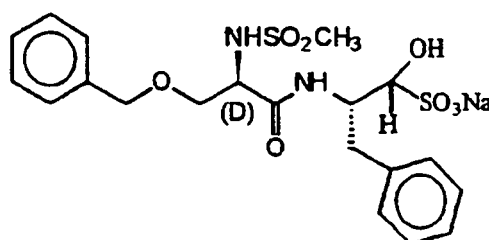
Ejemplo 110

Síntesis del Compuesto 128

30

35

40



Este compuesto se sintetizó mediante reacción del Compuesto 40 con bisulfito de sodio en un sistema bifásico de cloruro de metileno y agua.

45 128: Sólido blanco (higroscópico); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 y 7.85 (2 series de d, 1H), 7.40-7.00 (m, 10H), 5.75 y 5.60 (2 series de d, 1H), 4.50-4.20 (m, 4H), 4.00 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.50-3.20 (m, 3H), 2.80 y 2.75 (2 singletes, 3H). Anal. calcd. para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}_2\text{Na} \cdot 0.3 \text{ NaHSO}_3$: C, 44.51; H, 4.67, N, 5.19. Encontrado: C, 44.62; H, 4.75; N, 5.20.

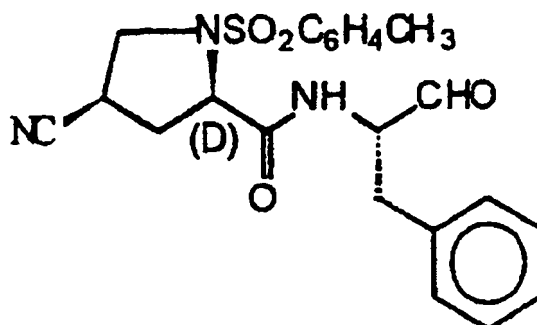
Ejemplo 111

Síntesis del Compuesto 129

55

60

65



ES 2 293 651 T3

Este compuesto se sintetizó siguiendo los procedimientos del Esquema 8 descritos anteriormente, excepto que en el primer paso se utilizó *cis*-4-hidroxi-(*D*)-prolina en lugar de (*D*)-Phe, y los grupos NH y OH fueron sulfonilados con cloruro de *p*-toluenosulfonil. El derivado disulfonilado se acopló con (*S*)-fenilalaninol y el grupo OTs del intermedio dipéptido fue desplazado en una forma S_N2 por el grupo ciano (KCN, DMSO, 65°C, toda la noche). Finalmente, la oxidación de la fracción alcohol generó el aldehído objetivo, Compuesto 129.

129: Sólido blanco, mp 65-75°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (90% CH_2Cl_2 -9% CH_3OH -1% NH_4OH conc.): 0.44; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.60 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.40-7.15 (m, 8H), 4.70 (q, 1H), 4.20 (d, 1H), 3.75 (dd, 1H), 3.30-3.10 (m, 3H), 3.00 (m, 1H), 2.55 (dd, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.70 (m, 1H).

10

Ejemplo 112

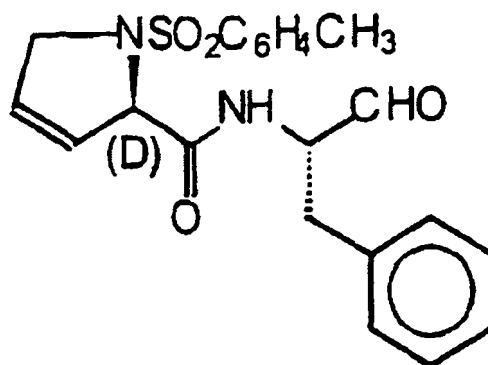
Síntesis del Compuesto 130

15

20

25

30



El alcohol precursor para este aldehído se aisló como un producto menor del paso de cianación, Ejemplo 111. La posterior oxidación Dess-Martin del alcohol generó el aldehído objetivo, Compuesto 130.

35

130: Sólido blanco; mp 55-65°C (ablandamiento hasta fusión); R_f (90% CH_2Cl_2 -9% CH_3OH -1% conc. NH_4OH): 0.52; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.60 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.40-7.20 (m, 8H), 5.70 (m, 2H), 4.85 (m, 1H), 4.60 (q, 1H), 4.15 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.45 (s, 3H).

40

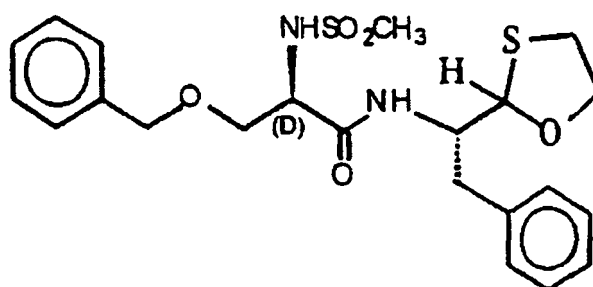
Ejemplo 113

Síntesis del Compuesto 131

45

50

55



Este compuesto se sintetizó mediante acoplamiento del Compuesto 40 con 2-mercaptoetanol en presencia de $ZnCl_2$ y Na_2SO_4 en THF- Et_2O .

131: Goma blanca; R_f (90% CH_2Cl_2 -9% CH_3OH -1% NH_4OH conc.): 0.31; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40-7.10 (m, 10H), 5.60 (d, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.50 (q, 2H), 4.15 (d, 1H), 4.00 (amplio d, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.70 (t, 2H), 3.50 (dd, 1H), 3.20 (dd, 1H), 3.00-2.70 (m, 4H), 2.85 (s, 3H).

65

ES 2 293 651 T3

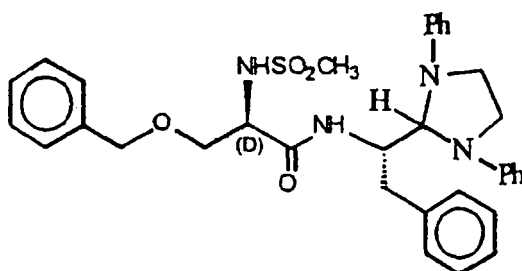
Ejemplo 114

Síntesis del Compuesto 132

5

10

15



Este compuesto se sintetizó mediante acoplamiento del Compuesto 40 con 1,2-dianilinoetano.

132: Sólido blanco; mp 138-140°C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.10 y 6.90-6.70 (2 series de m, 21H), 5.75 (d, 1H), 4.75 (d, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.90 (q, 1H), 3.75 (m, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.35 (dd, 1H), 3.05 (dd, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.50 (t, 1H).

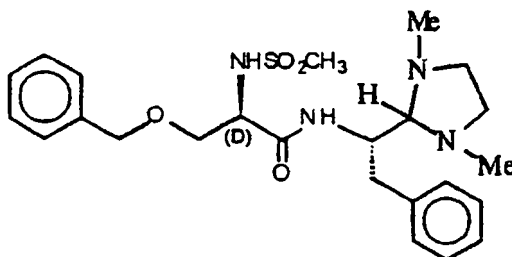
25

Ejemplo 115

Síntesis del Compuesto 133

30

35



Este compuesto se sintetizó mediante acoplamiento del Compuesto 40 con N, N'-dimetiletenodiamina.

133: Goma blanca; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.10 (m, 10H), 5.25-4.90 (amplio, 3H), 4.30 (q, 1H), 4.00 (t, 1H), 3.75 (dd, 1H), 3.50 (m, 4H), 3.10-2.70 (m, 5H), 2.85 (s, 3H), 2.50 (d, 6H).

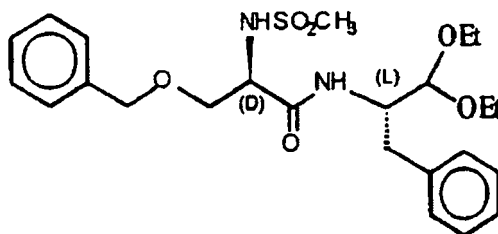
45

Ejemplo 116

Síntesis del Compuesto 134

50

55



Este compuesto se sintetizó acoplado metanosulfonyl-(D)-Ser(Bz1) y Phe-H dietil acetal; el producto final mostró que se había producido cierta racemización.

134: Goma blanca; 111 (EtOAc-hexano: 1:1): 0.30; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.00 (m, 11H), 6.80 (d, 1H), 5.15 (t, 1H), 4.50-4.25 (m, 4H), 3.90 (m, 1H), 3.70-3.30 (m, 5H), 2.90 (m, 1H), 2.80 y 2.70 (2 singletes, 3H), 2.65 (m, 1H), 1.10 (m, 6H).

65

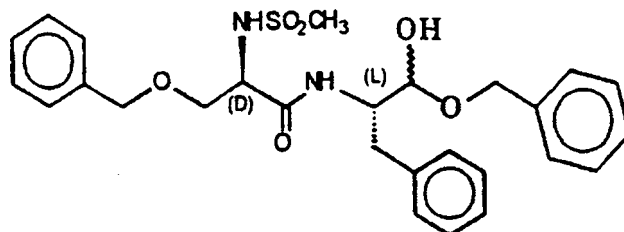
Ejemplo 117

Síntesis del Compuesto 135

5

10

15



20

Este compuesto se sintetizó mediante agitación durante toda la noche a temperatura ambiente del Compuesto 40 con exceso de alcohol de bencilo. El exceso de alcohol se eliminó mediante lavados repetidos con hexano y el residuo se trituró con EtOAc-hexano para dar el Compuesto 135 como un material sólido, mp 87-89°C, el cual fue sometido inmediatamente a prueba biológica. El espectro H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) de una alícuota mostró ausencia de la fracción aldehído en la molécula.

25

Ejemplo 118

Inhibición y Tasa de Inactivación de la Actividad de la Cisteína Proteasa

30

35

Para evaluar la actividad inhibidora, se prepararon soluciones stock (concentradas 40 veces) de compuestos ejemplo de la invención en DMSO anhidro al 100% y 5 µl de cada preparado inhibidor se alicuotó en cada tres pocillos de una placa de 96 pocillos. Se preparó calpaína I humana recombinante por el método de Meyer *et al.* (*Biochem. J.* 314: 511-519 (1996)), que se diluyó en tampón de ensayo (es decir, 50 mM Tris, 50 mM NaCl, 1 mM EDTA, 1 mM EGTA y 5 mM-mercaptoetanol, pH 7,5 incluyendo 0,2 mM Succ-Leu-Tir-MNA) y 175 µl alicuotado en los mismos pocillos que contenían los stock inhibidores independientes, así como en pocillos de control positivos que contenían 5 µl DMSO, pero sin compuesto. Para iniciar la reacción se añadió a todos los pocillos de la placa 20 µl de 50 mM Cacle en tampón de ensayo, excepto tres que se utilizaron como controles base de señal de fondo. La hidrólisis del sustrato se supervisó cada 5 minutos durante un total de 30 minutos. La hidrólisis del sustrato en ausencia del inhibidor fue lineal hasta durante 15 minutos.

40

45

50

La inhibición de la actividad de la calpaína I se calculó como el porcentaje de reducción en el índice de hidrólisis del sustrato en presencia del inhibidor (V₁) en relación con el índice en su ausencia (V₀). La comparación entre V₀ y V₁ se hizo dentro del intervalo lineal para la hidrólisis del sustrato. Para cribado, los compuestos fueron testados a 10, 1,0 y 0,1 µM. Los compuestos que tenían una inhibición del 50% a 10 µM fueron considerados activos. Los inhibidores IC₅₀ (concentración que daba una inhibición del 50%) fueron determinados a partir del porcentaje de reducción en los índices de la hidrólisis del sustrato en presencia de cinco a siete concentraciones distintas del compuesto de prueba. Los resultados fueron trazados como % de inhibición en comparación con log concentración inhibidor, y el IC₅₀ se calculó a partir de la regresión lineal de los datos. Las constantes del índice de segundo orden aparente se determinaron a partir del análisis de las curvas de progreso de la reacción en condiciones de pseudo primer orden. Cada determinación representa la media de tres o más análisis independientes simples de Cuvette supervisados continuamente vía espectrofluorímetro Perkin-Elmer LS50B. El índice de inhibición de la hidrólisis se obtuvo adecuando la curva a la ecuación exponencial (1):

55

$$y = A e^{-(K_{obs} \cdot t)} + B \quad (1)$$

60

donde y es el producto formado en el momento t. K_{obs} es la constante del índice del pseudo primer orden para la inactivación. A y B son constantes. A, la amplitud de la reacción, viene dada por (P₀-P_∞) y B (= P_∞) es el producto maximal formado cuando finaliza la reacción. La constante del índice de segundo orden aparente K_{app} fue determinada como K_{obs}/(I). Fue corregida para la presencia del sustrato para dar la constante del índice de segundo orden K₂ según la ecuación (2):

65

$$k_2 = K_{app} (1 + [S] / K_m) \quad (2)$$

ES 2 293 651 T3

Para demostrar actividad contra dos otras cisteína proteasas, catepsina B (Calbiochem, n.º catálogo 219364) y catepsina L (Calbiochem, n.º catálogo 219402) se realizaron ensayos básicamente iguales que los descritos anteriormente, excepto que las captasinas B y L fueron diluidas en tampones de ensayo distintos compuestos de 50 mM de acetato sódico (pH 6,0)/1 mM EDTA/1 mM ditioneitol y el sustrato utilizado fue Cbz-Phe-Arg-AMC (Bachem, n.º catálogo I-1160; 0,1 mM para catepsina B; 0,006 mM para catepsina L). Adicionalmente, el orden de los reactivos añadidos a la placa se modificó porque las enzimas son de constitución activa. Después de la adición de inhibidor a las placas, en tampón de ensayo se prepararon 2 diluciones stock concentradas apropiadas de los preparados de la enzima y se añadieron 100 μ l a cada pocillo. El ensayo se inició añadiendo 100 μ l de 2 diluciones stock concentradas del sustrato al tampón de ensayo. La hidrólisis del sustrato se supervisó utilizando un Fluoroskan II (ex=390 nm; em=460 nm). Los resultados se presentan en las tablas II y III.

Ejemplo 119

15 *Inhibición de la Actividad de la Serina Proteasa*

Para demostrar la actividad contra la serina proteasa α -quimotripsina (Sigma Chem. Co., n.º catálogo C-3142) se siguió el protocolo del Ejemplo 118, excepto que la enzima se diluyó en tampón de ensayo formado por 50 mM Hepes (pH 7,5)/0,5 M NaCl y la concentración usada del sustrato final fue 0,03 mM Succ-Ala-Ala-Pro-Phe-AMC (Bachem n.º catálogo I-1465). Adicionalmente, como la α -quimotripsina no es una enzima sensible al calcio y su constitución es activa, tras la adición de los stocks de inhibidor a las placas de 96 pocillos, primero se añadieron 100 μ l de un stock concentrado dos veces de la enzima en tampón de dilución, y la reacción empezó añadiendo 100 μ l de un stock concentrado dos veces del sustrato en tampón de ensayo. La hidrólisis del sustrato se supervisó cada 5 minutos hasta 30 minutos usando un Fluoroskan II (em=390nm ex=460nm). Los resultados, expresados como inhibición de α -quimotripsina a 10 μ M se presentan en las tablas II y III.

La inhibición de la trombina (Sigma Chem. Co., n.º catálogo T-7009) se evaluó como se ha descrito para la quimotripsina, excepto que el ensayo se realizó en 50 mM Tris, 10 mM CaCl₂, pH 7,5 y el sustrato fue 25 μ M Bz-Phe-Val-Arg-AMC (Bachem, n.º catálogo I-1080). Los resultados se presentan en las tablas II y III.

30

(Tabla pasa a página siguiente)

35

40

45

50

55

60

65

Tabla II

comp	Nombre Químico	Calpaína IC50 (nM)	Índices Inactivación de Calpaína (M ⁻¹ / S ⁻¹)	deCat B de la IC50 (nM)	Cat L IC50 (nM)	Trombina % I @ 10 μM	Quimotripsina % I @ 10 μM
8	(R)-2-THIQ-C(=O)CH ₂ CH(NHBoc)C(=O)-Phe-H	20,000	--		24,000	0	32
9	2-THIQ-C(=O)CH ₂ CH(NHC(=O)CH ₃)C(=O)-Phe-H	83	--	11,000	2,000	0	2
25	BnS-CH ₂ CH(NHC(=O)CH ₃)C(=O)-Phe-H	26	--	5,000	48	0	3
14	2-THIQ-C(=O)CH ₂ CH(NHS(=O) ₂ CH ₃)C(=O)-Phe-H	20	--	145	56	0	11
33	BnS-CH ₂ CH(NHS(=O) ₂ CH ₃)C(=O)-Phe-CH ₂ F	--	26,600			0	14
20	THIQ-2-C(=O)CH ₂ CH(NHS(=O) ₂ CH ₃)C(=O)-Phe- CH ₂ F	--	2,800		1,800	0	7
34	BnO-CH ₂ CH(NHS(=O) ₂ CH ₃)C(=O)-Phe-CH ₂ F	--	21,000		1,800	0	14
40	BnO-CH ₂ CH(NHS(=O) ₂ CH ₃)C(=O)-Phe-H	11		42	9	0	23

ES 2 293 651 T3

TABLA III

Comp.	Cal- paína % I @ 0,1 µM	Cal- paína IC50 (nM)	Cat B % I @ 1 µM	Cat B IC50 (nM)	Cat L % I @ 1 µM	Trom- bina % I @ 10 µM	Quimo- tripsina % I @ 10 µM
41	67	50	42		100	2	0
42	87	17	90		96	7	14
43	95	12	98	58	68	0	3
44	29	280	62		100	7	0
45	55	85	100		100	7	5
46	90	24	100		100	15	6
47	91	9	96		98	6	2
48	87	31	99	11	100	3	0
49	75	27	99		100	4	1
50	95	12	99		98	9	15
51	92	32	100	14	100	21	3
52	93	28	100	4	100	10	0
53	25	72	98		100	0	0
54	95	13	100		100	4	3
55	87	25	90		100	2	12
59	86	20	100	5	100	0	4
60	74	33	97		100	0	0
61	83	22	100		100	0	0
62	71	39	85		89	0	4
63	41	75			100		40
64	68		87		100	0	10
70	85	16	90		100	0	12
71	92	31	100		100	11	5
72	91	14	100		100	13	7
73	95	14	100		100	12	16
74	83	33	100		100	6	13
75	91	20	100		99	10	2
76	88	13	79	250	90	1	30

ES 2 293 651 T3

77	91	14	90		93	0	0
78	94	12	100	6	100	0	0
79	47	1000	99		93	1	8
80	90	15	99	46	100	4	8
81	18	180	73		100	0	2
82	4		60		93	6	8
83	37	520	62		53	7	0
84	2		22		93	0	0
85	44	110	44		89	0	6
86	72	40	78		100	0	8
87	23	95	86		96		
88	40	93	88		91	5	0
89	82	15	100		97	0	4
90	99	5	100		99	0	0
91	30		68		100	0	53
92	100	4	100		100	0	0
93	95	9	99		100	0	0
94	14		0		93	0	1
95	17	278	38		100	1	0
96	49	174	90		100	0	14
97	79	37	89		100	4	25
98	96	8	98	16	100	16	49
99	66	62	96		100	0	13
100	96	15	97	31	100	0	0
101	84	53	46		100	0	2
102	63	72	69		73	7	0
103	37	71	40		56	3	26
104	45	93	86		97	7	6
105	9		45		71	0	10
106	95	8	92		100	7	16
107	63	67	97		100	2	11
108	83	25	96		100	0	0

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 293 651 T3

109	59	40	70		98	0	0
110	10		12		83	0	0
111	27		10		91	0	16
112	7		25		100	0	9
113	11		47		94	0	0
114	85	28	24		100	3	9
115	0		47		94	0	0
116	4		96		100	0	0
117	21		95		100	0	0
118	31		33		99	0	8
119	19		68		98	0	3
128	89	8	99		100	0	1
120	87	14	50		65	0	12
121	28		83		17	3	18
122	98	3	100		100	0	13
123	7		16		14	0	2
124	20		27		17	2	0
125	0		47		39	4	0
126	5		2		16	0	6
127	6		36		7	0	1
129	73	28	64		100	1	6
130	90	10	62		97	9	0
131	6		21		55	11	0
132	63		78		100	0	0
133	93	13	100		100		1
134	0		19		98	0	10
135	91	11	98		100	0	4

Ejemplo 120

Supresión por el Compuesto 40 de la Ruptura de la Espectrina en el Modelo de Isquemia Global en Gerbos

Los gerbos se anestesiaron utilizando isoflurano volatilizado usando una mezcla de gas de 30% O₂ y 70% N₂. Tras la inducción de la anestesia se administró un compuesto preferente de la invención (compuesto 40, ejemplo 34), bien inmediatamente antes de la inducción de la isquemia o tres horas después del inicio de la reperusión. Para inducir la isquemia, se expusieron las arterias carótidas comunes y fueron ocluidas bilateralmente durante 7 minutos. La temperatura base de los gerbos se reguló cuidadosamente a 38°C mediante lámpara térmica controlada termostáticamente. La reperusión se inició liberando la oclusión arterial, con lo cual se dio por terminada la anestesia para que los gerbos empezaran a respirar aire ambiente. Se cerró la incisión en el cuello y los gerbos fueron devueltos a la incubadora durante una hora para mantener su temperatura base. A la hora de la reperusión se indujo anestesia mediante inhalación de CO₂ y se sacrificaron los gerbos. El sector CA1 del hipocampo se diseccionó utilizando una perforadora (0,3 mm) y los productos de la ruptura de la espectrina (BDP) se determinaron con el método Western Blot. La ruptura de la espectrina se cuantificó mediante análisis de imagen y el porcentaje de inhibición se calculó por densidad óptica integrada. La activación de la calpaína y los elevados niveles de productos de la ruptura de la espectrina han sido asociados a diversas enfermedades neurodegenerativas, incluyendo las causadas por la isquemia. La detección de la activación de la calpaína mediante detección de la ruptura de la espectrina activada por calpaína se describe en detalle en la Patente US 5.536.639, cuyas divulgaciones se incorporan al presente documento por referencia en su totalidad.

Para cuantificar el daño histopatológico, los gerbos fueron devueltos a sus jaulas después de una hora de reperusión en la incubadora; como se ha descrito anteriormente, fueron sacrificados cuatro días después. Se les extrajo el cerebro rápidamente, se congeló en hielo seco y se diseccionó utilizando un criostato. Se tincionaron con tiónina secciones de veinte micrones y se contaron las neuronas supervivientes en el sector CA1 del hipocampo utilizando análisis de imagen asistido por ordenador.

Para facilitar la solvatación y administración, el Compuesto 40 se formuló para su uso como una emulsión. La emulsión se preparó mezclando 1,2-dimiristoil-sn-glicero-3-fosfolina (Sygena, Inc., Cambridge, Mass.), colesterol (Genzyme Corp., Cambridge, Mass.) y el Compuesto 40 en una proporción de 4:2:1 partes en peso. Se añadió clo-

ES 2 293 651 T3

roformo (1 ml) y etanol (0,5 ml), y el contenido se mezcló hasta que todos los solutos quedaron disueltos en la fase orgánica. Los disolventes orgánicos fueron evaporados después con una corriente de nitrógeno. A la mezcla residual se añadió buffer fosfato salino (50°C) en una cantidad para dar una concentración del compuesto 40 de 6 mg/ml. Los componentes del residuo se mezclaron utilizando una pipeta Pasteur para dar una emulsión gruesa, y se obtuvo una emulsión fina utilizando un emulgente a alta presión.

El análisis de la ruptura de la espectrina en los sectores CA1 del hipocampo de los gerbos de control tratados con el vehículo y de los gerbos tratados con el Compuesto 40 mostró una supresión estadísticamente importante de la ruptura de la espectrina en los gerbos tratados con el Compuesto 40 ($p < .0001$; Figura 1).

La Figura 2 muestra con relevancia estadística ($p < 0,01$) que el Compuesto 40 fue neuroprotector a los 4 días después del insulto isquémico, un periodo de tiempo en el que la mayoría de neuronas CA1 del hipocampo se había degenerado en los gerbos tratados con el vehículo. Se contaron las neuronas CA1 del hipocampo intactas y el resultado se expresó como porcentaje del número de neuronas intactas encontradas a ese nivel del hipocampo dorsal en los gerbos de control.

La Figura 3 muestra con relevancia estadística ($p < 0,02$) el efecto neuroprotector del Compuesto 40 cuando se administra 3 horas después de la isquemia.

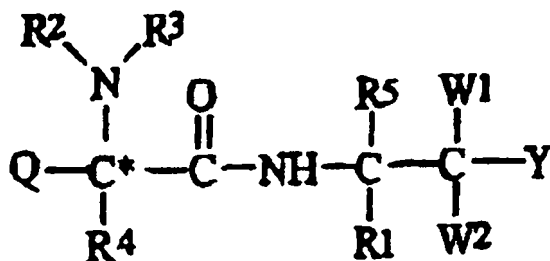
Como muestra la Figura 1, el compuesto 40 redujo la ruptura de la espectrina en un 50% aproximadamente. El Compuesto 40 también duplicó ampliamente el número de neuronas CA1 del hipocampo supervivientes en relación con los controles (como muestra la Figura 2).

Se pretende que cada una de las patentes, aplicaciones y publicaciones impresas mencionadas en este documento de patente queden incorporadas por referencia en su totalidad.

Como las personas diestras en la técnica apreciarán, en las realizaciones preferentes de la invención se pueden introducir numerosos cambios y modificaciones sin desviarse del espíritu de la invención. Se pretende que todas esas variantes caigan dentro del alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la Fórmula I:



donde:

C* denota un átomo de carbono con una configuración D;

Q tiene la fórmula $G-B-(CHR^{20})_q$ - donde R^{20} es de forma independiente H o alquil de 1 a 4 carbonos;

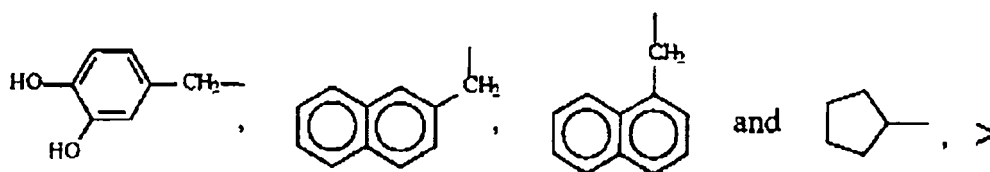
q es 0, 1 o 2;

B se selecciona del grupo formado por C(=O), S(=O), S(=O)₂, S, CH₂, un enlace, NH y O;

G se selecciona del grupo formado por aril de 6 a 14 carbonos, heteroaril de 5 a 14 átomos en anillo, aralquil de 7 a 15 carbonos, alquil de 1 a 10 carbonos, heteroalquil de 2 a 7 carbonos, alcoxi de 1 a 10 carbonos, arilsulfonil, alquil-sulfonil, aralquiloxi de 7 a 15 carbonos, amino y una fracción carbohidrato que contenga opcionalmente uno o más grupos hidroxil alquilatados "en el que "fracción carbohidrato" significa un monosacárido, disacárido o polisacárido opcionalmente protegido", siendo sustituidos opcionalmente los mencionados grupos aril, heteroaril, aralquil, alquil y amino por uno o más grupos K;

K se selecciona del grupo formado por: halógeno, CN, NO₂, alquil de 1 a 4 carbonos, aril, heteroaril, aralquil, aralquiloxi, guanidino, alcoxicarbonil, alcoxi, carboxi y amino, siendo sustituido opcionalmente el mencionado grupo amino por un grupo acilo o por 1 a 3 grupos aril o por 1 a 3 grupos alquil de 1 a 4 carbonos.

R¹ se selecciona del grupo formado por: H, alquil de uno a 14 carbonos, cicloalquil de 3 a 10 carbonos, aralquil de 7 a 15 carbonos, heteroarilalquil en el que el anillo heteroaril contiene de 5 a 14 átomos en anillo, una cadena lateral natural de un D- o L-aminoácido donde el término "cadena lateral no natural de aminoácido" incluye HO-C₆H₄-CH₂-, HO₂C-CH(NH₂)-CH₂-S-S-CH₂-, CH₃-CH₂-, CH₃-CH₂-S-CH₂-CH₂-, HO-CH₂-CH₂-, HO₂C-CH₂-NHC(-O)-CH₂-, CH₃-CH₂-CH₂-, H₂N-CH₂-CH₂-CH₂-, H₂N-C(=O)-NH-CH₂-CH₂-CH₂-, CH₃-CH₂-CH₂-CH₂-,



y una cadena lateral no natural de un D- o L-aminoácido, siendo sustituidos opcionalmente los mencionados grupos alquil, cicloalquil, aralquil y heteroarilalquil por uno o más grupos K;

R² se selecciona del grupo formado por C(=O)R⁶, S(=O)₂R⁶ y un grupo protector;

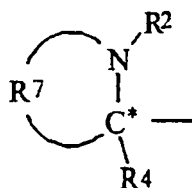
R⁶ se selecciona del grupo formado por aril de 6 a 14 carbonos, heteroaril de 5 a 14 átomos en anillo, aralquil de 7 a 15 carbonos, alquil de 1 a 10 carbonos, siendo sustituidos opcionalmente los mencionados grupos aril, heteroaril, aralquil y alquil por uno o más grupos K, heteroalquil de 2 a 7 carbonos, alcoxi de 1 a 10 carbonos, y amino sustituido opcionalmente por uno o más grupos alquil;

R³ se selecciona del grupo formado por H, alquil de 1 a 4 carbonos, aralquil y un grupo de fórmula -CO₂-R²¹ donde R²¹ es un grupo alquil de 1 a 4 carbonos;

o R³ se pueden unir a R² para formar un grupo ftalamido;

ES 2 293 651 T3

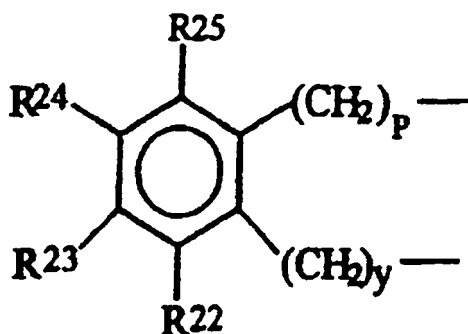
o Q y R³ unidos a -C* y N(R²)- pueden formar un grupo de fórmula:



donde

15 R⁷ es alquileno de 2 a 5 carbonos, conteniendo opcionalmente el mencionado grupo alquileno un doble enlace carbono-carbono, siendo sustituido opcionalmente el mencionado grupo alquileno por un grupo seleccionado del grupo formado por aril, azida, CN, un grupo amino protegido y OSO₂-aril, en el que el mencionado grupo aril es sustituido opcionalmente por uno o más grupos K, siendo sustituida opcionalmente la mencionada porción aril del mencionado grupo OSO₂-aril por uno o más grupos K;

o R⁷ puede tener la fórmula:



40 donde

p e y son de forma independiente 0 o 1, y R²², R²³, R²⁴ y R²⁵ son de forma independiente H o un grupo K;

45 R⁴ y R⁵ son seleccionados cada uno de forma independiente del grupo formado por H y alquil de 1 a 4 carbonos;

W¹ y W² se seleccionan de forma que W¹ es H y W² es OC(=O)NH-R²⁶ donde R²⁶ es alquil, o W¹ y W² son ambos alcoxi, o W¹ es OH y W² se selecciona del grupo formado por aralquil, aralquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroaralquiloxi, y SO₃Z¹ donde Z¹ que es preferiblemente counterion Grupo I o Grupo II; o

50 W¹ y W² unidos pueden formar un grupo seleccionado del grupo formado por =O, -NR⁸, =N(→O)R⁹, -S(CH₂)₂O- y -N(R¹²)(CH₂)₂N(R¹²);

R⁸ se selecciona del grupo formado por NH(C=O)NH₂, hidroxil y alcoxi inferior;

55 R⁹ se selecciona del grupo formado por alquil y aralquil;

R¹² se selecciona del grupo formado por alquil de 1 a 4 carbonos y fenil;

60 Y se selecciona del grupo formado por H, C(=O)NR¹⁰R¹¹, C(=O)OR¹⁰, CH=N₂ y CH₂R¹³; o

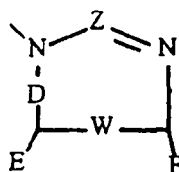
Y y R¹ unidos pueden formar -(CH₂)₄N(Pr)- donde Pr es H o un grupo protector, siempre que cuando Y y R¹ se unan para formar -(CH₂)₄N(Pr)-, entonces W¹ y W² se unan para formar =O;

65 R¹⁰ y R¹¹ se selecciona cada uno de forma independiente del grupo formado por H, alquil de 1 a aproximadamente 10 átomos de carbono, siendo sustituidos opcionalmente los mencionados grupos alquil por uno o más grupos K, aril de 6 a 14 carbonos, y aralquil de 7 a 15 carbonos;

ES 2 293 651 T3

R¹³ se selecciona del grupo formado por L, alquil de 1 a 4 carbonos, aralquil, halógeno y un grupo O-M, donde M tiene la estructura:

5



10

donde:

15

Z se selecciona del grupo formado por N y CR¹⁴

W se selecciona del grupo formado por un enlace doble y un enlace simple;

20

D se selecciona del grupo formado por C=O y un enlace simple;

E y F se seleccionan de forma independiente del grupo formado por R¹⁴, R¹⁵ y J;

25

o E y F unidos forman una fracción unida, seleccionándose la mencionada fracción unida del grupo formado por un anillo carbocíclico alifático de 5 a 7 carbonos, un anillo carbocíclico aromático de 5 a 7 carbonos, un anillo heterocíclico alifático de 5 a 7 átomos y conteniendo de 1 a 4 heteroátomos, y un anillo heterocíclico aromático de 5 a 7 átomos y conteniendo de 1 a 4 heteroátomos, siendo sustituidos opcionalmente los mencionados anillo carbocíclico alifático, anillo carbocíclico aromático, anillo heterocíclico alifático y anillo heterocíclico aromático por J;

30

R¹⁴ y R¹⁵ son seleccionados de forma independiente del grupo formado por H, alquil de 1 a 10 carbonos, heteroaril de 1 a 10 carbonos, alcanoil de 1 a 10 carbonos y aroil, donde los mencionados grupos alquil, heteroaril, alcanoil y aroil son sustituidos opcionalmente por J;

35

J se selecciona del grupo formado por halógeno, C(=O)OR¹⁶, R¹⁶OC(=O), R¹⁶OC(=O)NH, OH, CN, NO₂, NR¹⁶R¹⁷, N=C(R¹⁶)R¹⁷, N=C(NR¹⁶R¹⁷)₂, SR¹⁶, OR¹⁶, fenil, naftil, heteroaril y un grupo cicloalquil de 3 a 8 carbonos;

R¹⁶ y R¹⁷ son de forma independiente H, alquil de 1 a 10 carbonos, aril o heteroaril, donde los mencionados grupos alquil, aril y heteroaril son sustituidos opcionalmente por K;

40

L es un grupo reactivo de enzima que contiene fósforo;

2. Compuesto de la reivindicación 1 donde:

45

R¹ se selecciona del grupo formado por bencil, p-benciloxibencil, -(CH₂)₄-NHC(=O)-O-CH₂-C₆H₅, -(CH₂)₄-NHC(=O)-O-*t*-C₄H₉ y -(CH₂)₄-NHOSO₂-C₆H₅.

R³, R⁴ y R⁵ son cada uno H;

W¹ y W² juntos forman -C(=O)-;

50

Y es H o CH₂F;

B es CO, O, S, SO₂ o un enlace;

55

R² es -C(=O)CH₃ o -S(=O)₂R⁶ donde R⁶ es metil, p-fluorofenil, dimetilamino, etil, 2-tienil, 2-isoxazolil, fenil, p-metilfenil, 4-N-metilimidazolil o 2-naftil;

G es tetrahidroisoquinolinil, bencil, 3-indolil, fenil, N-metilbencilamino, p-benciloxifenil o 2-tienil;

o Q y R³ juntos forman -(CH₂)₃-

60

3. Compuesto de la reivindicación 1 donde q es 0; B es un enlace; G es bencil o 2-tienil; Y es H; R¹ es bencil; y R² es -S(=O)₂R⁶ donde R⁶ es metil, fenil o 2-tienil.

65

4. Compuesto de la reivindicación 1 donde q es 1; G es tetrahidroisoquinolinil, bencil, 3-indolil, fenil, N-metilbencilamino, o p-benciloxifenil; y R² es -C(=O)CH₃, o -S(=O)₂R⁶ donde R⁶ es metil, p-fluorofenil, dimetilamino, etil, 2-tienil, 2-isoxazolil, *p*-metilfenil, 4-N-metilimidazolil o 2-naftil.

ES 2 293 651 T3

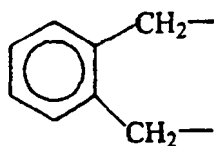
5. Compuesto de la reivindicación 4 donde G es bencil y R² es -C(=O)CH₃ o -S(=O)₂R⁶ donde R⁶ es metil, p-fluorofenil, dimetilamino, etil, 2-isoxazolil, *p*-metilfenil, 4-N-metilimidazolil o 2-naftil.

6. Compuesto de la reivindicación 5 donde R² es -S(=O)₂CH₃.

7. Compuesto de la reivindicación 1 donde q es 2; B es S; G es bencil; Y es H; R¹ es bencil; y R² es -S(=O)₂CH₃.

8. Compuesto de la reivindicación 1 donde G es alquil, bencil, tetrahidroisoquinolil, 3-indolil, fenil, N-metilbencilamino, bencil sustituido, 2-tienil o *p*-benciloxifenil.

9. Compuesto de la reivindicación 1 donde Q y R³ unidos tienen una fórmula seleccionada del grupo formado por -(CH₂)₃-, -CH₂-CH(OSO₂C₆H₅)-CH₂-, -CH₂-CH(OSO₂C₆H₄CH₃)-CH₂-, -CH₂-CH(N₃)-CH₂-, -CH₂-CH(CN)-CH₂-, -CH₂-CH=CH-, y



10. Compuesto de la reivindicación 1 donde B se selecciona del grupo formado por -C(=O)-, -O-, -S-, -S(=O)₂- y un enlace.

11. Compuesto de la reivindicación 1 donde R¹ se selecciona del grupo formado por bencil, bencil sustituido, una cadena lateral lisil o una cadena lateral lisil sustituido.

12. Compuesto de la reivindicación 1 donde R¹ se selecciona del grupo formado por alquil, bencil, *p*-benciloxibencil, 2-piridilmetil, -(CH₂)₄-NHC(=O)-O-CH₂-C₆H₅, -(CH₂)₄-NHC(=O)-O-*t*-C₄H₉ y -(CH₂)₄-NHSO₂-C₆H₅.

13. Compuesto de la reivindicación 12 donde el mencionado grupo alquil se selecciona del grupo formado por etil, isobutil y *t*-butil.

14. Compuesto de la reivindicación 1 donde W¹ y W² se unen para forman -C(=O), y R¹ y Y juntos forman -(CH₂)₄-N(Pr)- donde Pr se selecciona del grupo formado por H y *t*-butoxicarbonil.

15. Compuesto de la reivindicación 1 donde R² se selecciona del grupo formado por *t*-butiloxicarbonil, -S(=O)₂R⁶ y -C(=O)CH₃.

16. Compuesto de la reivindicación 15 donde R² es -S(=O)₂R⁶, seleccionándose el mencionado R⁶ del grupo formado por alquil, alquil sustituido, aril, aril sustituido, heteroaril y heteroaril sustituido.

17. Compuesto de la reivindicación 16 donde R² se selecciona del grupo formado por -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂CH₂CH₃, *p*-fluorofenilsulfonil, 2-tienilsulfonil, 2-isoxazolesulfonil, fenilsulfonil, *p*-metilfenil-sulfonil, 4-(N-metilimidazola)sulfonil y 2-naftilsulfonil.

18. Compuesto de la reivindicación 1 donde Y se selecciona del grupo formado por H y CH₂F.

19. Compuesto de la reivindicación 1 donde W¹ y W² unidos forman -C(=O).

20. Compuesto de la reivindicación 1 donde W¹ es OH y W² es SO₃Z¹ donde Z¹ es Na.

21. Compuesto de la reivindicación 1 donde W¹ es H y W² es OC(=O)NH-R²⁶ donde R²⁶ es alquil.

22. Compuesto de la reivindicación 1 donde W¹ es OH y W² es aralquil.

23. Compuesto de la reivindicación 1 donde W¹ es OH y W² es aralquiloxi.

24. Compuesto de la reivindicación 1 donde W¹ es OH y W² es ariloxi.

25. Compuesto de la reivindicación 1 donde W¹ es OH y W² es heteroariloxi.

26. Compuesto de la reivindicación 1 donde W¹ es OH y W² es heteroaralquiloxi.

27. Compuesto de la reivindicación donde W¹ y W² son ambos alcoxi.

ES 2 293 651 T3

28. Compuesto de la reivindicación 1 donde W^1 y W^2 unidos forman un grupo seleccionado del grupo formado por $=NR^8$, $=N(\rightarrow O)R^9$, $-S(CH_2)_2O-$ y $-N(R^{12})(CH_2)_2N(R^{12})$;

5 29. Compuesto de la reivindicación 11 donde B se selecciona del grupo formado por $-(C=O)-$, $-O-$, un enlace, SO_2 y $-S-$; Y se selecciona del grupo formado por H y CH_2F ; R^1 se selecciona del grupo formado por bencil, bencil sustituido, una cadena lateral lisil y una cadena lateral lisil sustituido; y R^2 se selecciona del grupo formado por *t*-butiloxicarbonil, $-C(=O)CH_3$ y $-S(=O)_2R^6$.

10 30. Compuesto de la reivindicación 23 donde R^6 se selecciona del grupo formado por alquil, alquil sustituido, aril, aril sustituido, heteroaril y heteroaril sustituido.

31. Compuesto de la reivindicación 1 donde Q es benciloximetil; R^1 es bencil; R^2 es $-SO_2CH_3$; R^3 , R^4 , R^5 e Y son cada uno H; y W^1 y W^2 forman juntos $-C(=O)-$.

15 32. Composición para inhibir una proteasa seleccionada del grupo formado por serina proteasas y cisteína proteasas que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31.

20 33. Composición de la reivindicación 32 donde la composición comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31 en una cantidad enriquecida enantioméricamente.

34. Composición para inhibir una proteasa seleccionada del grupo formado por serina proteasas y cisteína proteasas que comprende básicamente un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31.

25 35. Compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31 para uso como medicamento.

36. Compuesto de la reivindicación 35 en una cantidad enriquecida enantioméricamente.

30 37. Composición formada básicamente por un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31 para uso como medicamento.

38. Uso del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31 para la fabricación de un medicamento para inhibir una proteasa seleccionada del grupo formado por serina proteasas y cisteína proteasas.

35 39. Uso de la reivindicación 38 que comprende el uso del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31 en una cantidad enriquecida enantioméricamente.

40 40. Uso de una composición formada básicamente por un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31 para la fabricación de un medicamento para inhibir una proteasa seleccionada del grupo formado por serina proteasas y cisteína proteasas.

41. Composición de la reivindicación 33, compuesto de la reivindicación 36 o uso de la reivindicación 39 donde la cantidad enriquecida enantioméricamente del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31 es una cantidad superior al 75% aproximadamente.

45 42. Composición, compuesto o uso de la reivindicación 46 donde la cantidad enriquecida enantioméricamente del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31 es una cantidad superior al 90% aproximadamente.

50 43. Composición, compuesto o uso de la reivindicación 47 donde la cantidad enriquecida enantioméricamente del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31 es aproximadamente el 100%.

55

60

65

Figura 1

Efecto del Compuesto 40 sobre la Ruptura de la Espectrina en el Sector CA1

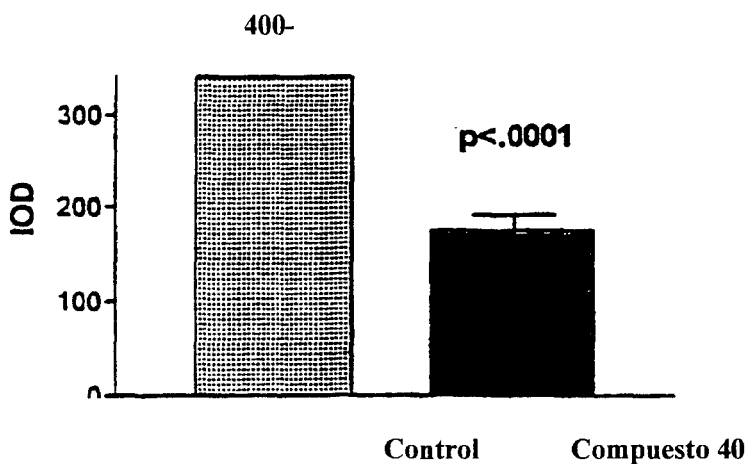


Figura 2

Efecto del Compuesto 40 sobre la Supervivencia de Neuronas CA1

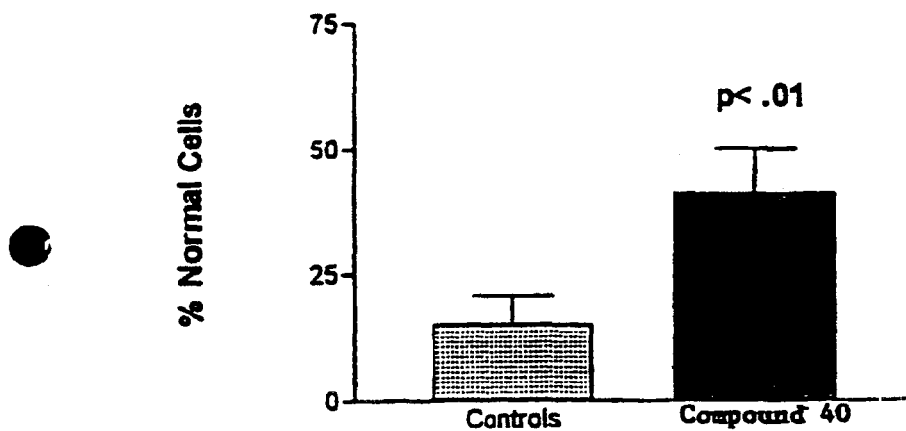


Figura 3

