



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 123 065**

⑤① Int. Cl.⁶: C07C 311/29, C07D 213/30
C07K 5/06, C07C 317/44
C07C 311/05, C07C 311/18
C07D 213/89, C07D 215/48
C07C 317/14, C07D 239/26
C07D 213/81

⑫

TRADUCCION DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧⑥ Número de solicitud europea: **93923714.5**
⑧⑥ Fecha de presentación : **24.08.93**
⑧⑦ Número de publicación de la solicitud: **0 656 887**
⑧⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **14.06.95**

⑤④ Título: **Hidroxietilamino-sulfonamidas útiles como inhibidores de proteasas retrovíricas.**

③⑩ Prioridad: **25.08.92 US 934984**

⑦③ Titular/es: **G.D. Searle & Co.**
P.O. BOX 5110
Chicago IL 60680-5110, US
The Monsanto Company

④⑤ Fecha de la publicación de la mención BOPI:
01.01.99

⑦② Inventor/es: **Vazquez, Michael, L.;**
Mueller, Richard, A.;
Talley, John, J.;
Getman, Daniel;
Decrescenzo, Gary, A. y
Freskos, John, N.

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de patente:
01.01.99

⑦④ Agente: **Dávila Baz, Angel**

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 (artº 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCION

Hidroxietilamino-sulfonamidas útiles como inhibidores de proteasas retrovíticas.

5 **1. Campo de la invención**

La presente invención se refiere a inhibidores de proteasas retrovíticas y, más particularmente, se refiere a nuevos compuestos y a una composición y método para inhibir proteasas retrovíticas. Esta invención se refiere en particular a compuestos de hidroxietilamina que contienen sulfonamida inhibidores
10 de proteasas, a una composición y un método para inhibir proteasas retrovíticas tales como la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) y para tratar una infección retrovítica, v.g., una infección por HIV. La presente invención se refiere también a procedimientos para fabricar dichos compuestos así como a compuestos intermedios útiles en tales procedimientos.

15 **2. Técnica afín**

Durante el ciclo de replicación de los retrovirus, productos de los genes gag y gag-pol se traducen como proteínas. Estas proteínas son transformadas subsiguientemente por una proteasa (o proteinasa)
20 codificada por los virus para producir enzimas víricas y proteínas estructurales del núcleo del virus. Con gran frecuencia, las proteínas precursoras gag se transforman en las proteínas del núcleo, y las proteínas precursoras pol se transforman en las enzimas víricas, v.g., la transcriptasa inversa y la proteasa retrovítica. Se ha demostrado que la transformación correcta de las proteínas precursoras por la proteasa retrovítica es necesaria para el ensamblaje de los viriones infecciosos. Por ejemplo, se ha demostrado que mutaciones de desplazamiento del marco en la región de la proteasa del gen pol de HIV previenen la transformación de la proteína precursora gag. Se ha demostrado también que, por mutagénesis dirigida al sitio de un resto de ácido aspártico en la proteasa de HIV, se evita la transformación de la proteína precursora gag. Así, se han realizado intentos para inhibir la replicación vírica por inhibición de la acción de las proteasas retrovíticas.

30 La inhibición de las proteasas retrovíticas puede implicar un estado de transición mimético por el cual la proteasa retrovítica se expone a un compuesto mimético que se fija a la enzima en competición con las proteínas gag y gag-pol para inhibir con ello la replicación de proteínas estructurales y, lo que es más importante, de la proteasa retrovítica propiamente dicha. De esta manera, pueden inhibirse eficazmente las proteasas de replicación retrovíticas.

35 Se han propuesto varias clases de compuestos, particularmente para la inhibición de las proteasas, por ejemplo para la inhibición de la proteasa de HIV. Tales compuestos incluyen isómeros de hidroxietilamina e isómeros de amidas reducidas. Véanse, por ejemplo, los documentos EP-0 346 847; EP-0 342 541; Roberts et al., "Rational Design of Peptide-Based Proteinase Inhibitors", Science, 248, 358 (1990);
40 y Erickson et al., "Design Activity, and 2.8Å Crystal Structure of a C₂ Symmetric Inhibitor Complexed to HIV-1 Protease", Science, 249, 527 (1990).

Se conocen varias clases de compuestos que son útiles como inhibidores de la enzima proteolítica renina. Véanse, por ejemplo, los documentos U.S. N° 4.599.198; R.U. 2.184.730; G.B. 2.209.752; EP 0 264 795; G.B. 2 200 115 y U.S. SIR H725. De éstos, los documentos G.B. 2 200 115, G.B. 2.209.752,
45 EP 0 264 795, US SIR H725 y U.S. 4.599.198 describen inhibidores de la renina de hidroxietilamina que contienen urea. El documento G.B. 2.200.115 describe también inhibidores de renina de hidroxietilamina que contienen sulfamólo, y el documento EP 0 264 795 describe ciertos inhibidores de renina de hidroxietilamina que contienen sulfonamida. Sin embargo, se sabe que, aunque la renina y las proteasas de
50 HIV se clasifican ambas como aspartil-proteasas, no puede predecirse generalmente que los compuestos que son inhibidores eficaces de la renina sean inhibidores eficaces de la proteasa de HIV.

El documento EP-A 0 468 641 describe dipéptido-carbonilos sustituidos con 2S-hidroxi así como derivados de sulfonamida que son útiles como inhibidores de la renina.

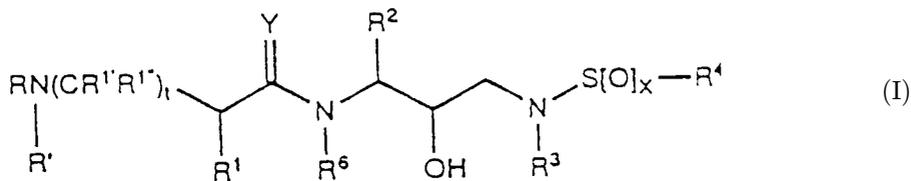
55 **Breve descripción de la invención**

La presente invención está dirigida a compuestos y composiciones inhibidores de virus. Más particularmente, la presente invención está dirigida a compuestos y composiciones inhibidores de proteasas retrovíticas, al uso de tales compuestos para preparación de medicamentos para la inhibición de proteasas,
60 especialmente para la inhibición de la proteasa de HIV y para tratamiento de una infección retrovítica tal como la infección por HIV así como para el tratamiento del SIDA, a procedimientos para preparación

de los compuestos y a compuestos intermedios útiles en tales procedimientos. Los compuestos objeto de la invención se caracterizan como compuestos inhibidores de hidroxietilamina que contienen sulfonamida.

Descripción detallada de la invención

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un compuesto inhibidor de proteasas retrovéricas de la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco o ester de aquél, en el cual:

R representa radicales hidrógeno, alcocixarbonilo, aralcocixarbonilo, alquilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, cicloalquilalcoxycarbonilo, cicloalquilalcanoílo, alcanooílo, aralcanoílo, aroílo, ariloxycarbonilo, ariloxycarbonilalquilo, ariloxialcanoílo, heterociclicarbonilo, heterocicliciloxycarbonilo, heterociclicilalcanoílo, heterociclicilalcoxycarbonilo, heteroaralcanoílo, heteroaralcocixarbonilo, heteroariloxycarbonilo, heteroarooílo, alquilo, alquenoílo, alquinoílo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, hidroxialquilo, aminocarbonilo, aminoalcanoílo, y aminocarbonilo mono- y disustituido y aminoalcanoílo mono- y disustituido, en los cuales los sustituyentes se seleccionan de radicales alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, o en los cuales dichos radicales aminocarbonilo y aminoalcanoílo están disustituidos, y dichos sustituyentes junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un radical heterocicloalquilo o heteroarilo;

R' representa hidrógeno, radicales como los definidos para R³ o R''SO₂- en los cuales R'' representa radicales como se han definido para R³;

o R y R', junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, representan radicales heterocicloalquilo y hetero-arilo;

R¹ representa radicales hidrógeno, -CH₂SO₂NH₂, -CH₂CO₂CH₃, -CO₂CH₃, -CONH₂, -CH₂C(O)NHCH₃, -C(CH₃)₂(SH), -C(CH₃)₂(SCH₃), -C(CH₃)₂(S(O)CH₃), -C(CH₃)₂(S(O)₂CH₃), alquilo, haloalquilo, alquenoílo, alquinoílo y cicloalquilo, y cadenas laterales de aminoácidos seleccionadas de cadenas laterales de asparagina, S-metil-cisteína y los derivados sulfóxido (SO) y sulfona (SO₂) de los mismos, isoleucina, aloisoleucina, alanina, leucina, t-leucina, fenilalanina, ornitina, histidina, norleucina, glutamina, treonina, glicina, alotreonina, serina, O-alquil-serina, ácido aspártico, β-ciano-alanina y valina;

R^{1'} y R^{1''} representan independientemente hidrógeno y radicales tales como se han definido para R¹, o uno de R^{1'} y R^{1''}, junto con R¹ y los átomos de carbono a los cuales están unidos R¹, R^{1'} y R^{1''}, representan un radical cicloalquilo;

R² representa radicales alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo y aralquilo, radicales que están sustituidos opcionalmente con un grupo seleccionado de radicales alquilo y halógeno, -NO₂, -CN, -CF₃, -OR⁹ y -SR⁹, donde R⁹ representa radicales hidrógeno y alquilo, y radicales halógeno;

R³ representa radicales hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenoílo, alquinoílo, hidroxialquilo, alcóxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroaralquilo, aminoalquilo y aminoalquilo mono- y disustituidos, en los cuales dichos sustituyentes se seleccionan de radicales alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterocicloalquilo, y heterocicloalquilalquilo, o en el caso de un radical aminoalquilo disustituido, dichos sustituyentes junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un radical heterocicloalquilo o heteroarilo;

R⁴ representa radicales como se definen por R³ excepto hidrógeno;

R⁶ representa radicales hidrógeno y alquilo;

ES 2 123 065 T3

x representa 0, 1 ó 2;

t representa 0 ó 1; e

5 Y representa O, S y NR¹⁵, donde R¹⁵ representa hidrógeno y radicales como se han definido para R³.

Una familia de compuestos de interés particular dentro de la fórmula I son compuestos en los cuales t es 0, Y es O, x es 2, R⁶ = hidrógeno y con R' como se ha definido anteriormente excepto R" SO₂, con R¹ como se ha definido anteriormente excepto que O-alquilserina está reemplazada por O-metilserina, con R³ como se ha definido anteriormente excepto hidrógeno, y con R, R² y R⁴ como se han definido anteriormente.

Compuestos preferidos del grupo anterior son aquéllos en los cuales R representa radicales aralcoxi-carbonilo y heteroarilo; o en los cuales R representa radicales carbobenzoxi, 2-benzofurancarboneo y 2-quinolinilcarbonilo; o en los cuales R¹ representa radicales alquilo, alquinilo y alquenilo, y cadenas laterales de aminoácidos seleccionadas del grupo constituido por asparagina, valina, treonina, alo-treonina, isoleucina, S-metil-cisteína y los derivados sulfona y sulfóxido de los mismos, alanina, y alo-isoleucina; o en los cuales R¹ representa radicales metilo, propargilo, t-butilo, isopropilo y sec-butilo, y cadenas laterales de aminoácidos seleccionadas del grupo constituido por cadenas laterales de asparagina, valina, S-metil-cisteína, alo-isoleucina, isoleucina, treonina, serina, ácido aspártico, β-cianoalanina, y alo-treonina; o en los cuales R¹ representa radicales propargilo y t-butilo; o en los cuales R⁴ representa radicales fenilo y fenilo sustituido y en los cuales R³ representa radicales n-pentilo, n-hexilo, n-propilo, isobutilo, ciclohexilo, neopentilo, isoamilo y n-butilo; o en los cuales R³ y R⁴ representan independientemente radicales alquilo que tienen de 2 a 5 átomos de carbono, radicales cicloalquilalquilo, radicales aralquilo, radicales heterocicloalquilalquilo o radicales heteroaralquilo; o en los cuales R³ representa radicales isobutilo, n-propilo, n-butilo, isoamilo, ciclohexilo y ciclohexilmetilo y R⁴ representa radicales fenilo y fenilo sustituido; o en los cuales R³ es isoamilo o isobutilo y R⁴ es fenilo o fenilo sustituido seleccionado de para-clorofenilo, para-fluorofenilo, para-nitrofenilo, para-aminofenilo, y para-metoxifenilo; o en los cuales R⁴ representa radicales heteroarilo; o en los cuales R³ es un radical p-fluorobencilo y R⁴ es un radical fenilo o fenilo sustituido seleccionado de para-clorofenilo, para-fluorofenilo, para-nitrofenilo, para-aminofenilo y para-metoxifenilo; o en los cuales R³ es un radical 4-piridilmetilo o su N-óxido y R⁴ es un radical fenilo o fenilo sustituido seleccionado de para-clorofenilo, para-fluorofenilo, para-nitrofenilo, para-aminofenilo, y para-metoxifenilo; o en los cuales R⁴ representa un radical alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un radical heterocíclico de 5 ó 6 miembros, sustituido opcionalmente con un radical alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono; o en los cuales R^{1'} y R^{1''} son ambos hidrógeno y R¹ representa radicales -CH₂SO₂NH₂, CO₂NH₂, -CO₂CH₃, alquilo y cicloalquilo y cadenas laterales de aminoácidos seleccionadas de asparagina, S-metil-cisteína y los derivados sulfona y sulfóxido de los mismos, histidina, norleucina, glutamina, glicina, alo-isoleucina, alanina, treonina, isoleucina, leucina, t-leucina, fenilalanina, ornitina, alo-treonina, serina, ácido aspártico, β-cianoalanina y cadenas laterales de valina; o en los cuales R¹ representa la cadena lateral de aminoácidos de asparagina y R representa un radical heteroarilo; o en los cuales R¹ representa un radical t-butilo o propargilo o una cadena lateral de aminoácido de valina o isoleucina; o compuestos anteriores en los cuales R representa un radical arilalcanoilo, ariloxycarbonilo, alcanilo, aminocarbonilo, aminoalcanoilo monosustituido, o aminoalcanoilo disustituido, o radicales mono- o dialquilaminocarbonilo, o en los cuales R representa acetilo, N,N-dimetilaminoacetilo, N-metilaminoacetilo o N-bencil-N-metilaminoacetilo; o compuestos de fórmula I en la cual R¹ es un radical metilo; o en la cual adicionalmente R representa un radical alcanilo, arilalcanoilo, ariloxialcanoilo, o arilalquilo-carbonilo; o en los cuales R representa un radical fenoxi-acetilo, 2-naftiloxiacetilo, benciloxycarbonilo o p-metoxibenciloxycarbonilo; o en los cuales R representa un radical N,N-dialquilaminocarbonilo; o en los cuales R representa un radical aminocarbonilo o alquilaminocarbonilo; o en los cuales R representa un radical N-metilaminocarbonilo.

Un grupo adicional de compuestos preferidos son aquéllos comprendidos dentro de la fórmula I en la cual t = 1, R^{1'} y R^{1''} son hidrógeno, x es 2; Y es O, R⁶ es hidrógeno y en los cuales R, R², R³, R⁴ son como se define para la fórmula I anterior y R¹ es como anteriormente excepto O-alquilserina, y R" es como anteriormente excepto R"SO₂.

Compuestos preferidos de dicho grupo son aquéllos en los cuales R¹ representa radicales alquilo que tienen 1 a 4 átomos de carbono y radicales alquinilo que tienen de 3 a 8 átomos de carbono; o en los cuales R¹ representa radicales metilo, etilo, isopropilo, propargilo y t-butilo; o en los cuales R' es un grupo

$$\begin{array}{c} \text{O} \qquad \qquad \text{O} \\ \parallel \qquad \qquad \parallel \\ \text{NH}_2\text{C} \qquad \text{CH}_3\text{NH}-\text{C} \end{array}$$
 hidrógeno y R es NH₂C-, CH₃NH-C-, acetilo, fenoxiacetilo, 2-naftil-oxicarbonilo, benciloxicarbonilo o p-metoxibenciloxicarbonilo;

5

o en los cuales R' es hidrógeno y R es un radical aralcoxicarbonilo o un radical heteroaralquiloxicarbonilo; o en los cuales R y R' se seleccionan independientemente de radicales metilo y fenetilo; o en los cuales R³ representa radicales alquilo que tienen de 2 a 5 átomos de carbono y R⁴ representa radicales metilo, fenilo y fenilo sustituido; o en los cuales R³ representa radicales isobutilo, n-propilo, n-butilo, isoamilo, ciclohexilmetilo, ciclohexilo, bencilo, para-fluorobencilo, para-metoxibencilo, para-metilbencilo y 2-naftilmetilo y R⁴ representa radicales fenilo y fenilo sustituido en los cuales los sustituyentes del radical fenilo sustituido se seleccionan de sustituyentes cloro, fluoro, nitro, metoxi y amino; o en los cuales R³ es ciclohexilmetilo y R⁴ es fenilo, o R³ es isoamilo y R⁴ es fenilo, o R³ es isobutilo y R⁴ es fenilo, o R³ es n-butilo y R⁴ es fenilo, o R³ es ciclohexilo y R⁴ es fenilo; o en los cuales R⁴ representa radicales metilo y ciclohexilo; o en los cuales R y R' junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos representan radicales pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, y piperazinilo; o en los cuales R³ representa radicales heteroaralquilo y R⁴ es metilo o fenilo. Otro grupo de compuestos preferidos dentro de la fórmula I son aquéllos en los cuales t = 1, x = 2, Y es O, R⁶ es hidrógeno y en los cuales R, R^{1'}, R^{1''}, R² y R⁴ son como se define para la fórmula I anteriormente y en los cuales R³ es como anteriormente 1, excepto hidrógeno, y R¹ es como para la fórmula I excepto O-alquilserina y en los cuales R' es como para la fórmula I excepto R" SO₂.

20

Compuestos preferidos de dicho grupo son aquéllos en los cuales R' representa hidrógeno y R representa radicales aralcoxicarbonilo y heteroarilo; o en los cuales R' es hidrógeno y R representa radicales carbobenzoxi, 2-benzofurancarboneo, y 2-quinolinilcarbonilo; o en los cuales R¹, R^{1'} y R^{1''} representan independientemente hidrógeno y radicales alquilo que tienen de 1 a aproximadamente 4 átomos de carbono, radicales alqueno, alquino, aralquilo y radicales seleccionados de -CH₂SO₂NH₂, -CO₂CH₃, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, -CH₂C(O)NHCH₃, -CH₂C(O)N(CH₃)₂, -CONH₂, -C(CH₃)₂(SCH₃), -C(CH₃)₂(S(O)CH₃); o en los cuales R¹, R^{1'} y R^{1''} representan independientemente radicales hidrógeno, metilo, etilo, bencilo, fenilpropilo, propargilo, hidroxilo y radicales seleccionados de -C(O)OCH₃, -C(O)NH₂, -C(O)OH; o en los cuales R¹ y R^{1'} son ambos hidrógeno y R^{1''} es C(O)NH₂; o en los cuales R¹ y R^{1'} son ambos hidrógeno y R^{1''} es metilo; o en los cuales R^{1'} es hidrógeno y R¹ y R^{1''}, junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman un radical cicloalquilo de 3 a 6 miembros, o en los cuales R son radicales carbobenzoxi, 2-quinolinilcarbonilo y 2-benzofuran-carbonilo; o en los cuales R³ representa radicales alquilo que tienen de 2 a 5 átomos de carbono; o en los cuales R³ representa independientemente radicales n-propilo, isobutilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, isoamilo, y n-butilo y R⁴ representa radicales fenilo y fenilo sustituido, o en los cuales R³ y R⁴ representan independientemente radicales alquilo que tienen de 2 a 5 átomos de carbono, radicales cicloalquilo, radicales arilo, radicales heteroarilo, radicales aralquilo, radicales heterocicloalquilalquilo y radicales heteroaralquilo; o en los cuales R³ representa bencilo, para-fluorobencilo, para-metoxibencilo, para-metilbencilo, y radicales 2-naftilmetilo, y R⁴ representa radicales fenilo y fenilo sustituido en los cuales los sustituyentes del radical fenilo sustituido se seleccionan de sustituyentes cloro, fluoro, nitro, metoxi y amino.

30

35

40

Compuestos especialmente preferidos de los grupos anteriores de interés dentro de la fórmula I son aquéllos en los cuales R² representa radicales alquilo y cicloalquilalquilo, radicales que están sustituidos opcionalmente con radicales halógeno y radicales representados por las fórmulas -OR⁹ y -SR⁹ en las cuales R⁹ representa radicales hidrógeno y alquilo; o en los cuales R² representa radicales CH₃SCH₂CH₂-, isobutilo, n-butilo, bencilo, 2-naftilmetilo y ciclohexilmetilo; o en los cuales R³ y R⁴ representan independientemente radicales alquilo, haloalquilo, alqueno, alcohalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo, arilo, aralquilo, y heteroaralquilo; o en los cuales R³ representa radicales alquilo y alqueno y R⁴ representa radicales arilo.

45

50

Compuestos específicos dentro de la fórmula I son los siguientes:

55 fenilmetil[2R-hidroxi-3-[(3-metilbutil)(metilsulfonil)amino]-1S-(fenilmetil)propil]carbamato;

fenilmetil[2R-hidroxi-3-[(3-metilbutil)(fenilsulfonil)amino]-1S-(fenilmetil)propil]carbamato;

60 N1- [2R-hidroxi-3- [(3-metilbutil) (metilsulfonil) amino] -1S- (fenilmetil) propil] -2S-[(2-quinolinilcarbonil) amino] butanodiamida;

N1- [2R-hidroxi-3- [(3-metilbutil) (metilsulfonil) amino] -1S- (fenilmetil) propil] -2S- [(fenilmetiloxicar-

bonil) amino] butanodiamida;

N1-[2R-hidroxi-3-[(3-metilbutil)(fenilsulfonil)amino]-1S-(fenilmetil)propil]-2S-[(2-quinolinilcarbonil) amino] butanodiamina;

5 N1-[2R-hidroxi-3-[(3-metilbutil)(fenilsulfonil)amino]-1S-(fenilmetil)propil]-2S-[(fenilmetiloxicarbonil) amino]butanodiamida;

10 2S-[[dimetilamino]acetil]amino]-N-[2R-hidroxi-3-[(3-metilbutil) (fenilsulfonil) amino]-1S-(fenilmetil)propil]-3,3-dimetilbutanoamida;

2S- [[(metilamino) acetil] amino] -N- [2R-hidroxi-3- [(3-metilbutil) (fenilsulfonil) amino] -1S- (fenilmetil) propil] -3,3-dimetilbutanoamida;

15 N1-[2R-hidroxi-3-[(3-metilbutil)(fenilsulfonil)amino]-N4-metil-1S-(fenilmetil)propil]-2S-[(2-quinolinilcarbonil)amino]butanoamida; o

[3-[[2-hidroxi-3-[(3-metilbutil) (fenilsulfonil) amino]-1-(fenilmetil)propil]amino]-2-metil-3-oxopropil]-(4-metoxifenil)metiléster, [1S-[1R*(S*),2S*]]-.

20 Tal como se utiliza en esta memoria, el término “alquilo”, solo o en combinación, significa un radical alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que contiene de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 8 átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales incluyen radicales metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, isoamilo, hexilo, u octilo. El término “alquenilo”, solo o en combinación, significa un radical hidrocarbonado de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene uno o más enlaces dobles y que contiene de 2 a 18 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 16 átomos de carbono. Ejemplos de radicales alquenilo adecuados incluyen etenilo, propenilo, alquilo, o 1,4-butadienilo. El término “alquinilo” solo o en combinación, significa un radical hidrocarbonado de cadena lineal que tiene uno o más enlaces triples y que contiene de 2 a 10 átomos de carbono. Ejemplos de radicales alquinilo incluyen etinilo, propinilo (propargilo) o butinilo. El término “alcoxi”, solo o en combinación, significa un radical alquil-éter en el cual el término alquilo es como se ha definido anteriormente. Ejemplos de radicales alquil-éter adecuados incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, o t-butoxi. El término “cicloalquilo”, solo o en combinación, significa un radical alquilo saturado o parcialmente saturado, monocíclico, bicíclico, o tricíclico, en el cual cada resto cíclico contiene de 3 a 8 átomos de carbono y es cíclico. El término “cicloalquilalquilo” significa un radical alquilo como se ha definido anteriormente que está sustituido con un radical cicloalquilo que contiene de 3 a 8, preferiblemente de 3 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

40 El término “arilo”, solo o en combinación, significa un radical fenilo o naftilo que lleva opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, alcoxi, halógeno, hidroxilo, amino, nitro, ciano, haloalquilo y análogos, tales como fenilo, p-tolilo, 4-metoxifenilo, 4-(t-butoxi)fenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-hidroxifenilo, 1-naftilo, o 2-naftilo. El término “aralquilo”, solo o en combinación, significa un radical alquilo como se ha definido anteriormente, en el cual un átomo de hidrógeno está reemplazado por un radical arilo como se ha definido anteriormente, tal como bencilo o 2-feniletilo. El término “aralcoxicarbonilo”, solo o en combinación, significa un radical de la fórmula -C(O)-O-aralquilo, en el cual el término “aralquilo” tiene el significado dado anteriormente. Un ejemplo de un radical aralcoxicarbonilo es benciloxicarbonilo. El término “ariloxi” significa un radical de la fórmula aril-O- en el cual el término aril tiene el significado dado anteriormente. El término “alcanoilo”, solo o en combinación, significa un radical acilo derivado de un ácido alcanocarboxílico, ejemplos del cual incluyen acetilo, propionilo, butirilo, valerilo, o 4-metilvalerilo. El término “cicloalquilcarbonilo” significa un grupo acilo derivado de un ácido cicloalcanocarboxílico monocíclico o puenteado, tal como ciclopropanocarbonilo, ciclohexanocarbonilo o adamantanocarbonilo, o de un ácido cicloalcanocarboxílico monocíclico benzocondensado que está sustituido opcionalmente, por ejemplo con alcanoilamino, tal como 1,2,3,4-tetrahidro-2-naftoilo, o 2-acetamido-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftoilo. El término “aralcanoilo” significa un radical acilo derivado de un ácido alcanocarboxílico sustituido con arilo tal como fenilacetilo, 3-fenilpropionilo (hidrocinamoilo), 4-fenilbutirilo, (2-naftil)acetilo, 4-clorohidrocinamoilo, 4-aminohidrocinamoilo, o 4-metoxihidrocinamoilo.

60 El término “aroilo” significa un radical acilo derivado de un ácido carboxílico aromático. Ejemplos de tales radicales incluyen ácidos carboxílicos aromáticos, un ácido benzoico o naftoico opcionalmente sustituido tal como benzoilo, 4-clorobenzoilo, 4-carboxibenzoilo, 4-(benciloxicarbonil)benzoilo, 1-naftoilo, 2-naftoilo, 6-carboxi-2-naftoilo, 6-(benciloxicarbonil)-2-naftoilo, 3-benciloxi-2-naftoilo, 3-hidroxi-2-naftoilo,

o 3-(benciloxiformamido)-2-naftoilo. La porción de heterociclilo o heterocicloalquilo de un grupo heterociclicarbonilo, heterociclioxicarbonilo, heterociclicarboxicarbonilo, o heterociclicarboxilalquilo es un heterociclo saturado o parcialmente insaturado monocíclico, bicíclico o tricíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, que está sustituido opcionalmente en uno o más átomos de carbono con halógeno, alquilo, alcoxi, oxo, y análogos, y/o en un átomo de nitrógeno secundario (es decir, -NH-) con alquilo, aralcoxicarbonilo, alcanilo, fenilo o fenilalquilo o en un átomo de nitrógeno terciario (es decir =N-) con óxido y que está unido a través de un átomo de carbono. La porción heteroarilo de un grupo heteroarilo, heteroariloxicarbonilo o heteroariloxi-carbonilo es un heterociclo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico que contiene los heteroátomos y está sustituido opcionalmente como se ha definido arriba con respecto a la definición de heterociclilo. Ejemplos de tales grupos heterociclilo y heteroarilo son pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfonilino, tiamorfolinilo, pirrolilo, imidazolilo (v.g. imidazol-4-ilo, 1-benciloxicarbonilimidazol-4-ilo, etc), pirazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, triazolilo, oxazolilo, tiazolilo, indolilo (v.g., 2-indolilo, etc.), quinolinilo (v.g., 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 1-óxido-2-quinolinilo, etc.), isoquinolinilo (v.g., 1-isoquinolinilo, 3-isoquinolinilo, etc.), tetrahydroquinolinilo (v.g., 1,2,3,4-tetrahydro-2-quinolilo, etc.), 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo (v.g., 1,2,3,4-tetrahydro-1-oxoisoquinolinilo, etc.), quinoxalinilo, β -carbolinilo, 2-benzofurancarbonilo, 1-,2-,4- o 5-bencimidazolilo. El término "cicloalquilalcoxicarbonilo" significa un grupo acilo derivado de un ácido cicloalquilalcoxicarboxílico de la fórmula cicloalquilalquil-O-COOH en la cual cicloalquilalquilo tiene el significado dado anteriormente. El término "ariloxialcanoilo" significa un radical acilo de la fórmula aril-O-alcanoilo en la cual arilo y alcanoilo tienen el significado dado anteriormente. El término "heterociclioxicarbonilo" significa un grupo acilo derivado de heterociclilo-O-COOH en el cual heterociclilo es como se ha definido anteriormente. El término "heterociclicarboxilalcanoilo" es un radical acilo derivado de un ácido alcano-carboxílico sustituido con heterociclilo en el cual heterociclilo tiene el significado dado anteriormente. El término "heterociclicarboxicarbonilo" significa un radical acilo derivado de un alcano-O-COOH sustituido con heterociclilo en el cual heterociclilo tiene el significado dado anteriormente. El término "heteroariloxicarbonilo" significa un radical acilo derivado de un ácido carboxílico representado por heteroaril-O-COOH en el cual heteroarilo tiene el significado dado anteriormente. El término "aminocarbonilo", solo o en combinación, significa un grupo carbonilo sustituido con amino (carbamoilo) derivado de un ácido carboxílico sustituido con amino en el cual el grupo amino puede ser un grupo amino primario, secundario o terciario que contiene sustituyentes seleccionados de hidrógeno, y radicales alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo. El término "aminoalcanoilo" significa un grupo acilo derivado de un ácido alcano-carboxílico sustituido con amino en el cual el grupo amino puede ser un grupo amino primario, secundario o terciario que contiene sustituyentes seleccionados de hidrógeno, y radicales alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo. El término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo. El término "haloalquilo" significa un radical alquilo que tiene el significado definido anteriormente en el cual uno o más hidrógenos están reemplazados con un halógeno. Ejemplos de tales radicales haloalquilo incluyen clorometilo, 1-bromo-etilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, o 1,1,1-trifluoroetilo. La expresión "grupo lábil" se refiere generalmente a grupos fácilmente desplazables por un nucleófilo, tales como una amina, un tiol o un alcohol nucleófilo. Dichos grupos lábiles son bien conocidos en la técnica. Ejemplos de tales grupos lábiles incluyen, pero sin carácter limitante, N-hidroxisuccinimida, N-hidroxibenzotriazol, haluros, triflatos o tosilatos.

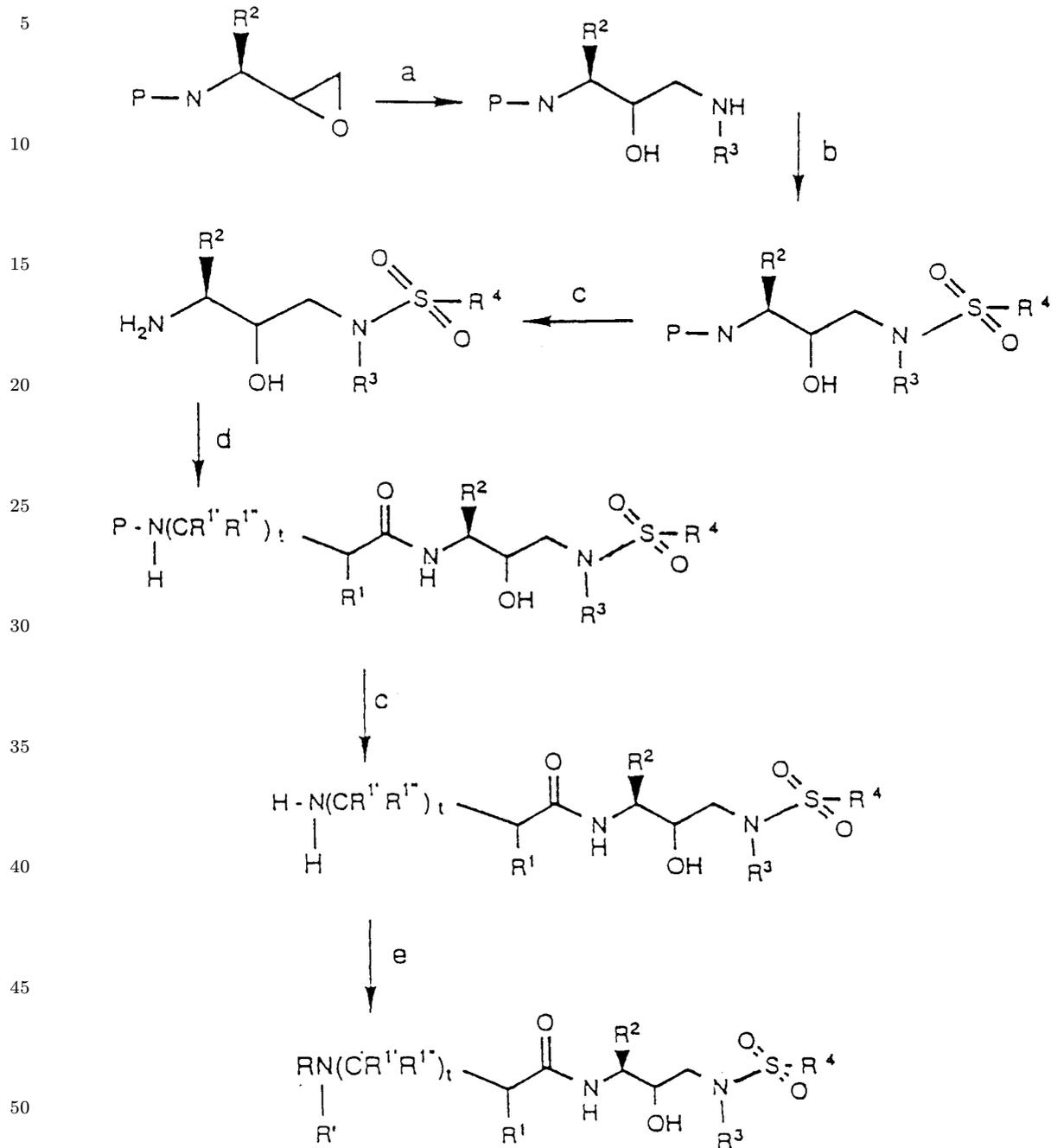
Grupos lábiles preferidos se indican en esta memoria en caso apropiado.

Procedimientos para preparar los compuestos de la fórmula I se indican a continuación. Debe indicarse que el procedimiento general se muestra en el caso en que se refiere a la preparación de compuestos que tienen la estereoquímica especificada, por ejemplo en el que la estereoquímica absoluta alrededor del grupo hidroxilo se designa como (R). Sin embargo, tales procedimientos son aplicables generalmente a aquellos compuestos de configuración opuesta, v.g., en los que la estereoquímica alrededor del grupo hidroxilo es (S). Adicionalmente, los compuestos que tienen la estereoquímica (R) pueden utilizarse para producir aquéllos que tienen la estereoquímica (S). Por ejemplo, un compuesto que tenga la estereoquímica (R) puede invertirse a la estereoquímica (S) utilizando métodos bien conocidos.

Preparación de los compuestos de fórmula I

Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula I anterior se pueden preparar utilizando el procedimiento general siguiente. Este procedimiento se muestra esquemáticamente en los Esquemas I y II siguientes:

ESQUEMA I

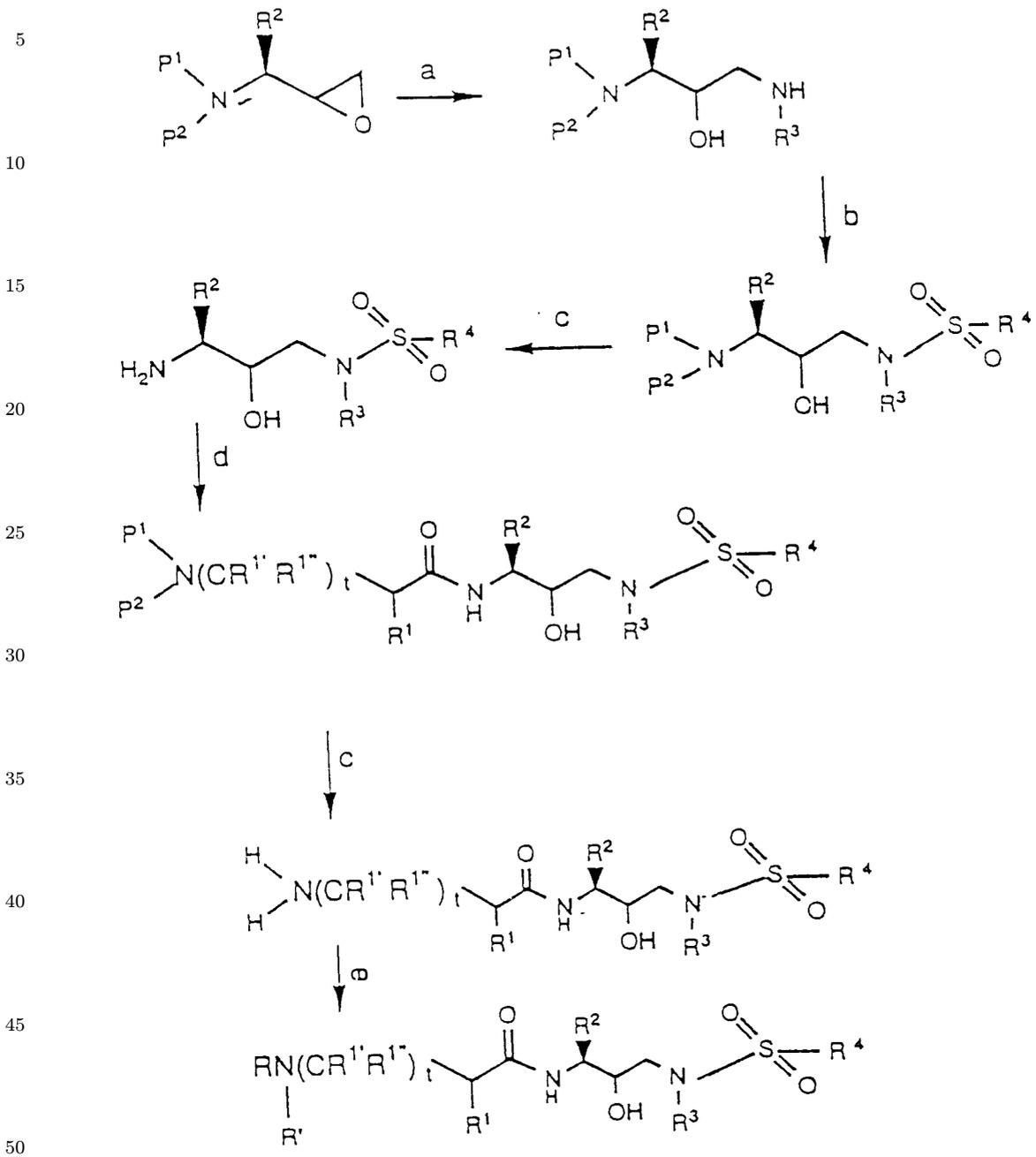


a) amina; b) cloruro de sulfonilo R^4SO_2Cl (o anhídrido) + agente de barrido de ácido; c) desprotección; d) acoplamiento; e) acoplamiento.

55

60

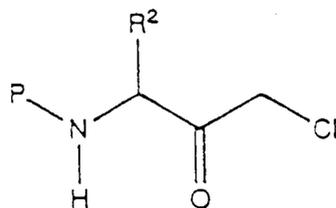
ESQUEMA II



a) amina; b) cloruro de sulfonilo R^4SO_2Cl (o anhídrido) + agente de barrido de ácido; c) desprotección; d) acoplamiento; e) acoplamiento.

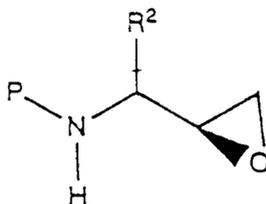
55 Un derivado de clorocetona protegido en N de un aminoácido que tiene la fórmula:

60



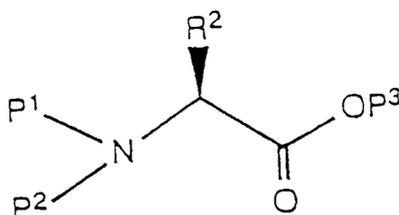
10 en la cual P representa un grupo protector de amino, y R² es como se ha definido anteriormente, se reduce al alcohol correspondiente utilizando un agente reductor apropiado. Grupos protectores de amino adecuados son bien conocidos en la técnica, e incluyen carbobenzoxi, o t-butoxicarbonilo. Un grupo protector de amino preferido es carbobenzoxi. Una clorocetona protegida en N preferida es N-bencil-
 15 oxycarbonil-L-fenilalanina-clorometil-cetona. Un agente reductor preferido es borohidruro de sodio. La reacción de reducción se conduce a una temperatura comprendida entre -10°C y aproximadamente 25°C, de modo preferible a aproximadamente 0°C, en un sistema disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano. Las clorocetonas protegidas en N están disponibles comercialmente, v.g., de Bachem, Inc., Torrance, California. Alternativamente, las clorocetonas se pueden preparar por el procedimiento
 20 expuesto en F.J. Fittkau, *J. Prakt. Chem.*, 315, 1037 (1973), y pueden protegerse subsiguientemente en N utilizando procedimientos que son bien conocidos en la técnica.

El alcohol halogenado puede utilizarse directamente, como se describe más adelante o, preferiblemente, se hace reaccionar luego, preferiblemente a la temperatura ambiente, con una base adecuada en un sistema
 25 disolvente adecuado para producir un amino-epóxido protegido en N de la fórmula:



en la cual P y R² son como se ha definido anteriormente. Sistemas disolventes adecuados para preparación del amino-epóxido incluyen etanol, metanol, isopropanol, tetrahidrofurano, dioxano, y análogos, con inclusión de mezclas de los mismos. Bases adecuadas para producir el epóxido a partir de la cloro-
 40 cetona reducida incluyen hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, t-butóxido de potasio o DBU. Una base preferida es hidróxido de potasio.

Alternativamente, un amino-epóxido protegido puede prepararse, tal como en la Solicitud de Patente PCT N° de Serie PCT/US93/04804, de los mismos propietarios y también en tramitación, que se incorpora
 45 en esta memoria por referencia, a partir de un L-aminoácido que se hace reaccionar con un grupo protector de amino adecuado en un disolvente adecuado para producir un éster de L-aminoácido protegido en amino de la fórmula



60 en la cual P³ representa un grupo protector de carboxilo, v.g., metilo, etilo, bencilo, o t-butilo; R² es como se ha definido anteriormente; y P¹ y P² se seleccionan independientemente de grupos protectores de amina, con inclusión, pero sin carácter limitante, de arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquenalquilo y cicloalquenalquilo sustituido, alilo, alilo sustituido, acilo, alcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilo y

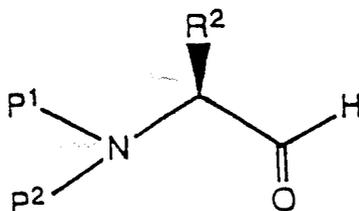
sililo. Ejemplos de arilalquilo incluyen, pero sin carácter limitante, bencilo, orto-metilbencilo, tritilo y benzhidrilo, que pueden estar sustituidos opcionalmente con halógeno, alquilo de C₁ a C₈, alcoxi, hidroxilo, nitro, alquilenilo, amino, alquilamino, acilamino y acilo, o sus sales, tales como sales de fosfonio y amonio. Ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftalenilo, indanilo, antraceno, durenilo, 9-(9-fenilfluorenilo) y fenantrenilo, cicloalquenilalquilo o radicales cicloalquenilalquilo sustituidos que contienen cicloalquilo C₆-C₁₀. Grupos acilo adecuados incluyen carbobenzoxi, t-butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, benzoílo, benzoílo sustituido, butirilo, acetilo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, o ftaloílo.

Adicionalmente, los grupos protectores P¹ y/o P² pueden formar un anillo heterocíclico con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, por ejemplo, 1,2-bis(metileno)benceno, ftalimidilo, succinimidilo, maleimidilo y análogos, y en los cuales estos grupos heterocíclicos pueden incluir adicionalmente anillos arilo y cicloalquilo adjuntos. Adicionalmente, los grupos heterocíclicos pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos, v.g., nitroftalimidilo. El término sililo se refiere a un átomo de silicio sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo, arilo y aralquilo.

Grupos protectores sililo adecuados incluyen, pero sin carácter limitante, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, t-butildimetilsililo, dimetilfenilsililo, 1,2-bis(dimetilsilil)benceno, 1,2-bis(dimetilsilil)etano y difenilmethylsililo. La sililación de las funciones amina para proporcionar mono- o bis-disililamina puede proporcionar derivados del aminoalcohol, aminoácido, éster de aminoácido y amida de aminoácido. En el caso de los aminoácidos, ésteres de aminoácidos y amidas de aminoácidos, la reducción de la función carbonilo proporciona el mono- o bis-silil-aminoalcohol requerido. La sililación del amino alcohol puede conducir al derivado de N,N,O-tri-sililo. La eliminación de la función sililo de la función silil-éter se realiza fácilmente por tratamiento, por ejemplo, con un reactivo de hidróxido metálico o de fluoruro de amonio, sea como un paso de reacción independiente o in situ durante la preparación del reactivo de amino-aldehído. Agentes de sililación adecuados son, por ejemplo, cloruro de trimetilsililo, cloruro de t-butildimetilsililo, cloruro de fenildimetilsililo, cloruro de difenilmethylsililo o sus productos de combinación con imidazol o DMF. Métodos para sililación de aminas y eliminación de los grupos protectores sililo son bien conocidos por los expertos en la técnica. Métodos de preparación de estos derivados amínicos a partir de los aminoácidos, amidas de aminoácido o ésteres de aminoácido correspondientes, son también bien conocidos por los expertos en la técnica de la química orgánica, con inclusión de la química de los aminoácidos, ésteres de aminoácidos o aminoalcoholes.

Preferiblemente, P¹ y P² se seleccionan independientemente de aralquilo y aralquilo sustituido. Más preferiblemente, cada uno de P¹ y P² es bencilo.

El éster de L-aminoácido protegido en amino se reduce luego al alcohol correspondiente. Por ejemplo, el éster de L-aminoácido protegido en amino puede reducirse con hidruro de diisobutilaluminio a -78°C en un disolvente adecuado tal como tolueno. Agentes reductores preferidos incluyen hidruro de litio y aluminio, borohidruro de litio, borohidruro de sodio, borano, hidruro de tri-t-butoxialuminio y litio, y complejo borano/THF. Muy preferiblemente, el agente reductor es hidruro de diisobutilaluminio (DiBAL-H) en tolueno. El alcohol resultante se convierte luego, por ejemplo, por una oxidación de Swern, en el aldehído correspondiente de la fórmula



en la cual P¹, P² y R² son como se ha definido anteriormente. Así, se añade una solución en diclorometano del alcohol a una solución enfriada (-75 a -68°C) de cloruro de oxalilo en diclorometano y DMSO en diclorometano y se agita durante 35 minutos.

Reactivos de oxidación aceptables incluyen, por ejemplo, complejo trióxido de azufre-piridina y DMSO, cloruro de oxalilo, y DMSO, cloruro o anhídrido de acetilo y DMSO, cloruro o anhídrido de trifluoroacetilo y DMSO, cloruro de metanosulfonilo y DMSO o tetrahidrotiofeno-S-óxido, bromuro de toluenosulfonilo y DMSO, anhídrido de trifluorometanosulfonilo (anhídrido triflico) y DMSO, pentacloruro de fósforo y

DMSO, cloruro de dimetilfosforilo y DMSO y cloroformiato de isobutilo y DMSO. Las condiciones de oxidación consignadas por Reetz et al. [*Angew. Chem.*, **99**, p. 1186 (1987)], *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **26**, p. 1141, 1987) empleaban cloruro de oxalilo y DMSO a -78°C .

5 El método de oxidación preferido descrito en esta invención es complejo trióxido de azufre-piridina, tri-etilamina y DMSO a la temperatura ambiente. Este sistema proporciona rendimientos excelentes del amino-aldehído protegido quiral deseado, utilizable sin necesidad de purificación, es decir, que la necesi-
10 dad de purificar kilogramos de compuestos intermedios por cromatografía se elimina y las operaciones en gran escala se hacen menos peligrosas. La reacción a la temperatura ambiente eliminaba también la necesi-
15 dad del uso del reactor de baja temperatura, lo que hace el proceso más adecuado para la producción comercial.

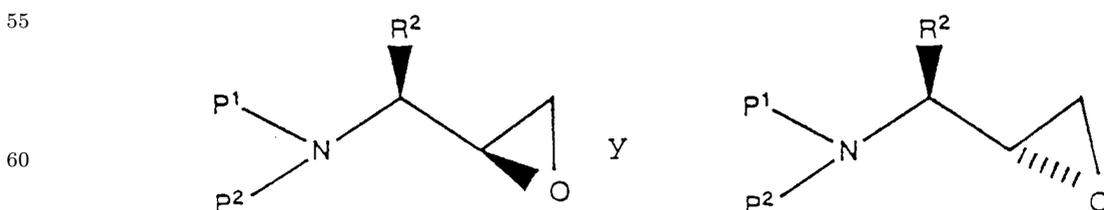
La reacción puede llevarse a cabo en una atmósfera inerte tal como nitrógeno o argón, o aire normal o seco, a la presión atmosférica o en un recipiente de reacción herméticamente cerrado bajo presión positiva.
15 Se prefiere una atmósfera de nitrógeno. Bases amínicas alternativas incluyen, por ejemplo, tri-butilamina, tri-isopropilamina, N-metilpiperidina, N-metil-morfolina, azabicyclononano, diisopropiletilamina, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, N,N-dimetilaminopiridina o mezclas de estas bases. La trietilamina es una base preferida. Alternativas a DMSO puro como disolvente incluyen mezclas de DMSO con disolventes no
20 próticos o halogenados, tales como tetrahydrofurano, acetato de etilo, tolueno, xileno, diclorometano, dicloruro de etileno y análogos. Codisolventes apróticos dipolares incluyen acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilacetamida, acetamida, tetrametilurea y su análogo cíclico, N-metilpirrolidona, sulfolano y análogos. En lugar del N,N-dibencilfenilalaninol como el aldehído precursor, los derivados de fenilalaninol expuestos anteriormente pueden utilizarse para proporcionar el aldehído correspondiente monosustituido en N [es decir P^1 o $\text{P}^2 = \text{H}$] o disustituido en N,N.

25 Adicionalmente, puede llevarse a cabo reducción con hidruro de un derivado de amida o éster del derivado correspondiente de fenilalanina, fenilalanina sustituida o análogo cicloalquilado de fenilalanina protegido en el nitrógeno con alquilo, bencilo o cicloalqueno, para proporcionar los aldehídos. La transferencia de hidruro es un método adicional de síntesis de aldehídos en condiciones en las cuales se evitan
30 las condensaciones aldehídicas; cf. la oxidación de Oppenauer.

Los aldehídos de este procedimiento pueden prepararse también por métodos de reducción de fenilalanina y análogos de fenilalanina protegidos o sus derivados amida o éster mediante, v.g., amalgama de sodio con HCl en etanol o litio o sodio o potasio o calcio en amoníaco. La temperatura de reacción puede
35 ser de aproximadamente -20°C a aproximadamente 45°C , y de modo preferible de aproximadamente 5°C a aproximadamente 25°C . Dos métodos adicionales de obtención del aldehído protegido en el nitrógeno incluyen oxidación del alcohol correspondiente con clorohipoclorito cálcico en presencia de una cantidad catalítica del radical libre 2,2,6,6-tetrametil-1-piridiloxi. En un segundo método, la oxidación del alcohol al aldehído se realiza por medio de una cantidad catalítica de perrutenato de tetrapropilamonio en presencia de N-metilmorfolina-N-óxido.
40

Alternativamente, un derivado de cloruro de ácido de una fenilalanina protegida o derivado de fenilalanina protegido como se ha descrito anteriormente puede reducirse con hidrógeno y un catalizador tal como Pd sobre carbonato de bario o sulfato de bario, con o sin un agente moderador adicional del catalizador tal como azufre o un tiol (reducción de Rosenmund).
45

El aldehído resultante de la oxidación de Swern se hace reaccionar luego con un reactivo de halometil-litio, reactivo que se genera *in situ* por reacción de un compuesto de alquil-litio o aril-litio con un dihalometano representado por la fórmula $\text{X}^1\text{CH}_2\text{X}^2$, en la cual X^1 y X^2 representan independientemente I, Br o Cl. Por ejemplo, una solución del aldehído y cloroyodometano en THF se enfría a -78°C y se añade una solución de n-butillitio en hexano. El producto resultante es una mezcla de diastereoisómeros de los epóxidos correspondientes protegidos en amino de las fórmulas:
50



Los diastereoisómeros se pueden separar, v.g., por cromatografía o, alternativamente, una vez que han reaccionado en los pasos subsiguientes, se pueden separar los productos diastereoisómeros. Para aquellos compuestos que tienen la estereoquímica (S), puede utilizarse un D-aminoácido en lugar del L-aminoácido.

5 La adición de clorometil-litio o bromometil-litio a un amino-aldehído quiral es altamente diastereoselectiva. Preferiblemente, el clorometil-litio o bromometil-litio se genera in situ a partir de la reacción del dihalometano y n-butil-litio. Halometanos que son aceptables como agentes de incorporación de un grupo metileno incluyen cloroyodometano, bromoclorometano, dibromometano, diyodometano, o bromofluorometano. El sulfonato-éster del producto de adición de, por ejemplo, bromuro de hidrógeno a formaldehído es también un agente de incorporación de un grupo metileno. El tetrahidrofurano es el disolvente preferido, si bien pueden utilizarse disolventes alternativos tales como tolueno, dimetoxietano, dicloruro de etileno o cloruro de metileno como disolventes puros o como una mezcla de los mismos. Disolventes apróticos dipolares tales como acetonitrilo, DMF y N-metilpirrolidona son útiles como disolventes o como parte de una mezcla de disolventes. La reacción puede llevarse a cabo en una atmósfera inerte tal como nitrógeno o argón. En lugar del n-butil-litio pueden emplearse otros reactivos organometálicos tales como metil-litio, t-butil-litio, sec-butil-litio, fenil-litio, o fenilo. La reacción puede llevarse a cabo a temperaturas comprendidas entre aproximadamente -80°C y 0°C, pero de modo preferible entre aproximadamente -80°C y -20°C. Las temperaturas de reacción más preferidas están comprendidas entre -40°C y -15°C. Los reactivos pueden añadirse una sola vez, pero se prefieren adiciones múltiples en ciertas condiciones. 20 La presión de reacción preferida es la atmosférica, si bien puede resultar valiosa una presión positiva en ciertas condiciones tales como en un ambiente de humedad elevada.

Métodos de conversión alternativos en los epóxidos de esta invención incluyen sustitución de otras especies precursoras de metilación cargadas seguida por su tratamiento con una base para formar el anión análogo. Ejemplos de estas especies incluyen tosilato o triflato de trimetilsulfoxonio, haluro de tetrametilamonio y haluro de metildifenilsulfoxonio, en los cuales haluro es cloruro, bromuro o yoduro.

La conversión de los aldehídos de esta invención en su derivado epóxido puede llevarse a cabo también en pasos múltiples. Por ejemplo, la adición del anión de tioanisol preparado a partir de, por ejemplo, un reactivo de butil- o aril-litio, al aminoaldehído protegido, oxidación del aminosulfuro-alcohol protegido resultante con agentes oxidantes bien conocidos tales como peróxido de hidrógeno, hipoclorito de t-butilo, clorohipoclorito cálcico o peryodato de sodio para dar un sulfóxido. La alquilación del sulfóxido, por ejemplo con yoduro o bromuro de metilo, tosilato de metilo, mesilato de metilo, triflato de metilo, bromuro de etilo, bromuro de isopropilo, o cloruro de bencilo en presencia de una base orgánica o inorgánica. Alternativamente, el aminosulfuro-alcohol protegido puede alquilarse, por ejemplo con los agentes de alquilación indicados anteriormente, para proporcionar sales de sulfonio que se convierten subsiguientemente en los presentes epóxidos con aminas terciarias o bases minerales.

Los epóxidos deseados se forman, utilizando las condiciones más preferidas, diastereoselectivamente en proporciones cuantitativas de al menos aproximadamente una relación 85:15 (S:R). El producto puede purificarse por cromatografía para dar el producto con pureza diastereoisómera y enantiómera, pero se utiliza de modo más conveniente directamente sin purificación para preparar los inhibidores de las proteasas retrovíricas. El procedimiento que antecede es aplicable a mezclas de isómeros ópticos así como a los compuestos resueltos. Si se desea un isómero óptico particular, el mismo puede seleccionarse por la elección del material de partida, v.g., L-fenilalanina, D-fenilalanina, L-fenilalaninol, D-fenilalaninol, D-hexahidrofenilalaninol y análogos, o la resolución puede realizarse en pasos intermedios o en los pasos finales. Adyuvantes quirales tales como uno o dos equivalentes de ácido canfosulfónico, ácido cítrico, ácido canfórico, o ácido 2-metoxifenilacético pueden utilizarse para formar sales, ésteres o amidas de los compuestos de esta invención. Estos compuestos o derivados pueden cristalizarse o separarse por cromatografía utilizando una columna quiral o aquiral como es bien conocido por los expertos en la técnica.

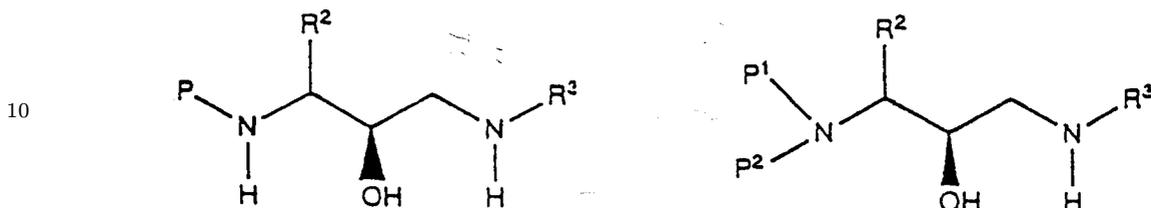
El amino-epóxido se hace reaccionar luego, en un sistema disolvente adecuado con una cantidad igual, o preferiblemente un exceso de, una amina deseada de la fórmula:



55 en la cual R^3 es hidrógeno o es como se ha definido anteriormente. La reacción puede conducirse en un amplio intervalo de temperaturas, v.g. desde aproximadamente 10°C a aproximadamente 100°C, pero preferiblemente, si bien no de modo necesario, se conduce a una temperatura a la cual comienza el reflujo del disolvente. Sistemas disolventes adecuados incluyen disolventes orgánicos próticos, no próticos y apróticos dipolares tales como, por ejemplo, aquéllos en los cuales el disolvente es un alcohol, tal como metanol, etanol, o isopropanol, éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano y análogos, y tolueno, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilsulfóxido, y sus mezclas. Un disolvente preferido es isopro-

panol. Aminas ilustrativas correspondientes a la fórmula R^3NH_2 incluyen bencilamina, isobutilamina, n-butilamina, isopentilamina, isoamilamina, ciclohexanometil-amina o naftilenometil-amina. El producto resultante es un 3-(N-aminoprotegido)-3-(R^2)-1-(NHR^3)-propan-2-ol (designado en lo sucesivo como un amino-alcohol) que puede representarse por las fórmulas:

5

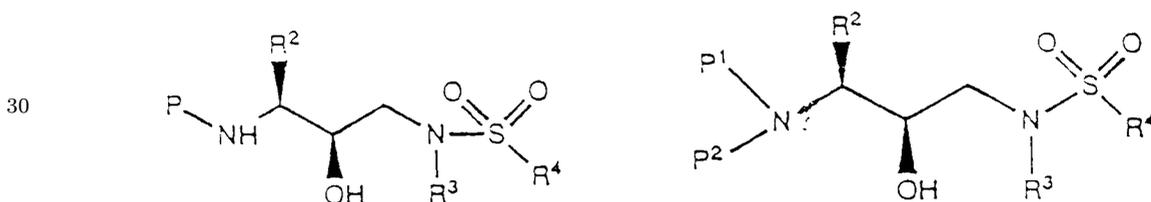


15

en las cuales P, P^1 , P^2 , R^2 y R^3 son como se ha descrito anteriormente. Alternativamente, puede utilizarse un haloalcohol en lugar del amino-epóxido.

El aminoalcohol definido anteriormente se hace reaccionar luego en un disolvente adecuado con un cloruro de sulfonilo (R^4SO_2Cl) o anhídrido de sulfonilo en presencia de una agente de barrido de ácido. Disolventes adecuados en los cuales la reacción puede conducirse incluyen cloruro de metileno y tetrahidrofurano. Agentes de barrido de ácido adecuados incluyen trietilamina y piridina. Cloruros de sulfonilo preferidos son cloruro de metanosulfonilo y cloruro de bencenosulfonilo. El derivado de sulfonamida resultante puede representarse, dependiendo del epóxido utilizado, por las fórmulas

25



35

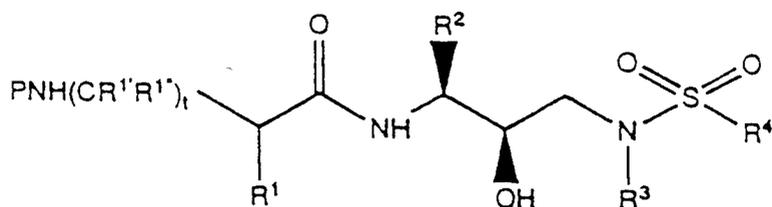
en las cuales P, P^1 , P^2 , R^2 , R^3 y R^4 son como se ha definido anteriormente. Estos compuestos intermedios son útiles para preparar los compuestos inhibidores de la presente invención, y son también inhibidores activos de las proteasas retrovíricas.

Los haluros de sulfonilo de la fórmula R^4SO_2X se pueden preparar por la reacción de un reactivo de Grignard o de alquil-litio adecuado con cloruro de sulfurilo, o dióxido de azufre seguido por oxidación con un halógeno, preferiblemente cloro. Asimismo, los tioles pueden oxidarse a cloruros de sulfonilo utilizando cloro en presencia de agua en condiciones cuidadosamente controladas. Adicionalmente, los ácidos sulfónicos pueden convertirse en haluros de sulfonilo utilizando reactivos tales como PCl_5 , y también en anhídridos utilizando reactivos de deshidratación adecuados. Los ácidos sulfónicos pueden prepararse a su vez utilizando procedimientos bien conocidos en la técnica. Tales ácidos sulfónicos están también disponibles comercialmente. En lugar de los haluros de sulfonilo, se pueden utilizar haluros de sulfenilo (R^4SOX) o haluros de sulfenilo (R^4SX) para preparar compuestos en los cuales el grupo $-SO_2$ está reemplazado por un grupo $-SO-$ o $-S-$, respectivamente.

50

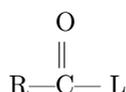
A continuación de la preparación del derivado de sulfonamida, el grupo protector de amino P o los grupos protectores de amino P^1 y P^2 se separan en condiciones que no afecten a la porción restante de la molécula. Estos métodos son bien conocidos en la técnica e incluyen hidrólisis con ácido, hidrogenólisis y análogos. Un método preferido implica la eliminación del grupo protector, v.g. eliminación de un grupo carbobenzoxi, por hidrogenólisis utilizando paladio sobre carbono en un sistema disolvente adecuado tal como un alcohol, ácido acético, y análogos, o sus mezclas. En los casos en que el grupo protector es un grupo t-butoxicarbonilo, el mismo puede eliminarse utilizando un ácido inorgánico u orgánico, v.g., HCl o ácido trifluoroacético, en un sistema disolvente adecuado, v.g., dioxano o cloruro de metileno. El producto resultante es el derivado de sal de amina. A continuación de la neutralización de la sal, la amina se hace reaccionar luego con un aminoácido o derivado correspondiente del mismo representado por la fórmula $(PN[CR^1R^{1''}]_tCH(R^1)COOH)$ en la cual t, R^1 , $R^{1'}$ y $R^{1''}$ son como se ha definido anteriormente, para producir los compuestos antivíricos de la presente invención que tienen la fórmula:

60



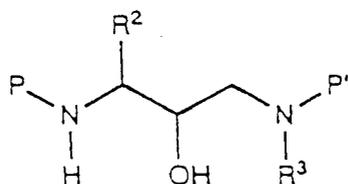
10 en la cual t, P, R¹, R^{1'}, R^{1''}, R², R³ y R⁴ son como se ha definido anteriormente. Grupos protectores preferidos en este caso son un grupo benciloxycarbonilo o un grupo t-butoxicarbonilo. En los casos en que la amina se hace reaccionar con un derivado de un aminoácido, v.g. cuando t = 1 y R^{1'} y R^{1''} son ambos H, con lo que el aminoácido es un β-aminoácido, tales β-aminoácidos se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento indicado en la solicitud de patente U.S. N° de Serie 07/345.808, también en tramitación. Cuando t es 1, uno de R^{1'} y R^{1''} es H y R¹ es hidrógeno, con lo que el aminoácido es un homo-β-aminoácido, tales homo-β-aminoácidos se pueden preparar por el procedimiento indicado en la solicitud U.S. N° de Serie 07/853.561, también en tramitación. Cuando t es 0 y R¹ es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, -CH₂SO₂NH₂, -CH₂CO₂CH₃, -CO₂CH₃, -CONH₂, -CH₂C(O)NHCH₃, -C(CH₃)₂(SH), -C(CH₃)₂(SCH₃), -C(CH₃)₂[S(O)CH₃], -C(CH₃)₂[S(O₂)CH₃], o una cadena lateral de aminoácido, tales materiales son bien conocidos y muchos de ellos están disponibles comercialmente de Sigma-Aldrich.

25 El grupo protector en N puede eliminarse subsiguientemente, si se desea, utilizando los procedimientos descritos anteriormente, y hacerse reaccionar luego con un carboxilato representado por la fórmula:

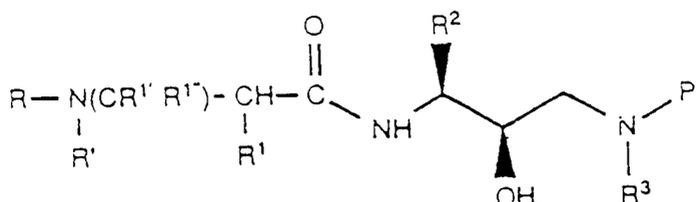


30 en la cual R es como se ha definido anteriormente, y L es un grupo lábil apropiado tal como un haluro. Preferiblemente, cuando R¹ es una cadena lateral de un α-aminoácido existente naturalmente, R es un grupo 2-quinolein-carbonilo derivado de carboxilato de N-hidroxisuccinimida-2-quinoleína, es decir, L es hidroxisuccinimida. Una solución de la amina libre (o sal acetato de amina) y aproximadamente 1,0 equivalentes del carboxilato se mezclan en un sistema disolvente apropiado y se tratan opcionalmente con hasta 5 equivalentes de una base tal como, por ejemplo, N-metilmorfolina, a aproximadamente la temperatura ambiente. Sistemas disolventes apropiados incluyen tetrahidrofurano, cloruro de metileno o N,N-dimetilformamida, y análogos, con inclusión de mezclas de los mismos.

40 Alternativamente, el amino-alcohol protegido procedente de la apertura del epóxido puede protegerse adicionalmente en el grupo amino recién introducido con un grupo protector P' que no se elimina cuando se elimina el primer grupo protector P. Un experto en la técnica puede seleccionar combinaciones apropiadas de P y P'. Una elección adecuada es aquella en la cual P es Cbz y P' es Boc. El compuesto resultante representado por la fórmula:



50 puede someterse al resto de la síntesis para proporcionar un compuesto de la fórmula:



y el nuevo grupo protector P' se elimina selectivamente, y después de la desprotección, la amina resultante se hace reaccionar para formar el derivado de sulfonamida como se ha descrito anteriormente. Esta desprotección y conversión selectivas en la sulfonamida pueden realizarse al final de la síntesis o en cualquier paso intermedio adecuado, si se desea.

5

En lugar de los haluros de sulfinilo, pueden utilizarse haluros de sulfinilo (RSOCl) y haluros de sulfenilo (RSCl) para preparar compuestos en los cuales el grupo -SO₂- está reemplazado por -SO- o -S-, respectivamente.

10

Se contempla que, para la preparación de los compuestos cuyas fórmulas tienen R⁶, los compuestos de pueden preparar siguiendo el procedimiento indicado anteriormente y, antes del acoplamiento del derivado de sulfonamida o análogo del mismo, v.g. por acoplamiento al aminoácido PNH(CH₂)_tCH(R¹)COOH, realizado por un procedimiento al que se hace referencia en la técnica como aminación reductora. Así, un cianoborohidruro de sodio y un aldehído o cetona apropiado pueden hacerse reaccionar con el compuesto derivado de sulfonamida o análogo apropiado a la temperatura ambiente a fin de aminor en condiciones reductoras cualquiera de los compuestos de fórmulas I-IV. Se contempla también que cuando R³ del compuesto intermedio de amino-alcohol es hidrógeno, los compuestos inhibidores de la presente invención en los cuales R³ es alquilo, u otros sustituyentes en los cuales el átomo C α contiene al menos un átomo de hidrógeno, pueden prepararse por aminación reductora del producto final de la reacción entre el amino-alcohol y la amina o en cualquier otra etapa de la síntesis para la preparación de los compuestos inhibidores.

15

20

Equivalentes contemplados de las fórmulas generales indicadas anteriormente para los compuestos antivíricos y sus derivados, así como los compuestos intermedios, son compuestos correspondientes por lo demás a aquellos y que tienen las mismas propiedades generales, tales como tautómeros de los mismos, así como compuestos en los cuales uno o más de los diversos grupos R son variaciones simples de los sustituyentes como se definen en dicho lugar, v.g., en los cuales R es un grupo alquilo mayor que el indicado. Adicionalmente, en los casos en que un sustituyente se designa como, o puede ser, un átomo de hidrógeno, la naturaleza química exacta de un sustituyente que es distinto de hidrógeno en dicha posición, v.g., un radical hidrocarbilo o un halógeno, o grupo funcional hidroxilo o amino, no es crítica con tal que la misma no afecte desfavorablemente a la actividad global y/o al procedimiento de síntesis.

25

30

Las reacciones químicas descritas anteriormente se exponen en general en términos de su aplicación más amplia a la preparación de los compuestos de esta invención. Ocasionalmente, las reacciones pueden no ser aplicables como se ha descrito a cada compuesto incluido dentro del alcance expuesto. Los compuestos para los cuales ocurre esto pueden ser fácilmente reconocidos por los expertos en la técnica. En la totalidad de dichos casos, o bien las reacciones pueden realizarse con éxito mediante modificaciones convencionales conocidas por los expertos en la técnica, v.g., por protección apropiada de grupos que puedan causar interferencia, por cambio a reactivos convencionales alternativos, por modificación rutinaria de las condiciones de reacción, u otras reacciones expuestas en esta memoria o convencionales en caso contrario, serán aplicables a la preparación de los compuestos correspondientes de esta invención. En todos los métodos de preparación, la totalidad de los materiales de partida son conocidos o se pueden preparar fácilmente a partir de materiales de partida conocidos.

35

40

45

Sin elaboración adicional, se cree que un experto en la técnica puede, utilizando la descripción que antecede, emplear la presente invención en su más plena extensión. Por tanto, las realizaciones específicas preferidas siguientes deben, interpretarse como meramente ilustrativas.

50

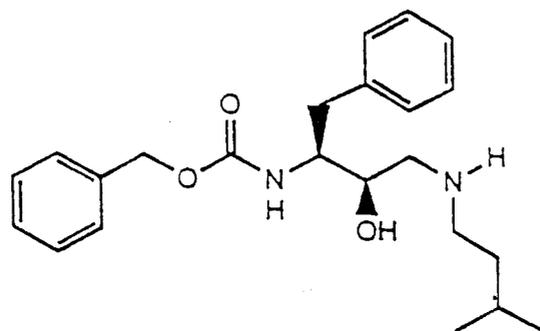
Todos los reactivos se utilizaron tal como se recibieron, sin purificación. Todos los espectros de resonancia magnética nuclear, NMR (del inglés Nuclear Magnetic Resonance) del protón y del carbono se obtuvieron en un espectrómetro de resonancia magnética nuclear Varian VXR-300 o VXR-400.

55

Los Ejemplos 1 a 9 siguientes ilustran la preparación de compuestos intermedios. Estos compuestos intermedios son útiles en la preparación de los compuestos inhibidores de la presente invención y se ilustran en los ejemplos 10-16.

60

Ejemplo 1A

*Preparación de N[3(S)-benciloxycarbonilamino-2(R)-hidroxi-4-fenilbutil]-N-isoamilamina*

Parte A:

20

A una solución de 75,0 g (0,226 moles) de N-benciloxycarbonil-L-fenilalanina-clorometil-cetona en una mezcla de 807 ml de metanol y 807 ml de tetrahidrofurano a -2°C , se añadieron 13,17 g (0,348 moles, 1,54 equivalentes) de borohidruro de sodio sólido en 100 minutos. Los disolventes se eliminaron a presión reducida a 40°C y el residuo se disolvió en acetato de etilo (aproximadamente 1 l). La solución se lavó sucesivamente con soluciones de hidrogenosulfato de potasio 1 M, bicarbonato de sodio saturado y finalmente con cloruro de sodio saturado. Después de secado sobre sulfato de magnesio anhidro y filtración, la solución se separó a presión reducida. Al aceite resultante se añadió hexano (aproximadamente 1 l) y la mezcla se calentó a 60°C con agitación turbulenta. Después de enfriar a la temperatura ambiente, se recogieron los sólidos y se lavaron con 2 l de hexano. El sólido resultante se recrystalizó en acetato de etilo y hexano calientes para proporcionar 32,3 g (rendimiento 43 %) de N-benciloxycarbonil-3(S)-amino-1-cloro-4-fenil-2(S)-butanol, p.f. $150\text{-}151^{\circ}\text{C}$ y $M+Li^{+} = 340$.

25

30

Parte B:

35

A una solución de 6,52 g (0,116 moles, 1,2 equivalentes) de hidróxido de potasio en 968 ml de etanol absoluto a la temperatura ambiente, se añadieron 32,3 g (0,097 moles) de N-CBZ-3(S)-amino-1-cloro-4-fenil-2(S)-butanol. Después de agitar durante 15 minutos, se eliminó el disolvente a presión reducida y se disolvieron los sólidos en cloruro de metileno. Después de lavado con agua, secado sobre sulfato de magnesio, filtración y separación de materias volátiles, se obtuvieron 27,9 g de un sólido blanco. La recrystalización en acetato de etilo y hexano calientes proporcionó 22,3 g (rendimiento 77 %) de N-benciloxycarbonil-3(S)-amino-1,2(S)-epoxi-4-fenilbutano, p.f. $102\text{-}103^{\circ}\text{C}$ y $MH^{+} = 298$.

40

Parte C:

45

Una solución de N-benciloxycarbonil-3(S)-amino-1,2-(S)-epoxi-4-fenilbutano (1,00 g, 3,36 milimoles) e iso-amilamina (4,90 g, 67,2 milimoles, 20 equivalentes) en 10 ml de alcohol isopropílico se calentó a reflujo durante 1,5 horas. La solución se enfrió a la temperatura ambiente, se concentró a vacío y se vertió luego en 100 ml de hexano mantenido en agitación, después de lo cual el producto cristalizó a partir de la solución. El producto se aisló por filtración y se secó al aire para dar 1,18 g, 95 %, de N=[[3(S)-fenilmetilcarbamoil]amino-2(R)-hidroxi-4-fenilbutil]N-[(3-metilbutil)]amina, p.f. $108,0\text{-}109,5^{\circ}\text{C}$, $MH^{+} m/z = 371$.

50

55

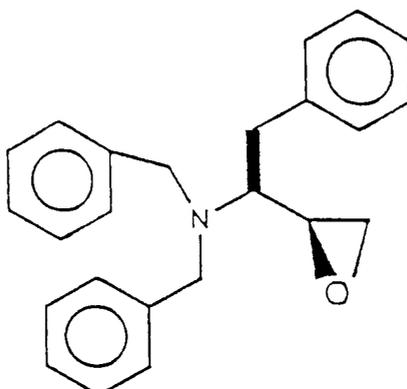
60

Ejemplo 1B

5

10

15



20

Preparación de N,N-dibencil-3(S)-amino-1,2-(S)-epoxi-4-fenilbutano

Paso A:

25

30

Una solución de L-fenilalanina (50,0 g, 0,302 moles), hidróxido de sodio (24,2 g, 0,605 moles) y carbonato de potasio (83,6 g, 0,605 moles) en agua (500 ml) se calentó a 97°C. Se añadió luego lentamente bromuro de bencilo (108,5 ml, 0,912 moles) (tiempo de adición ~25 min). La mezcla se agitó luego a 97°C durante 30 minutos. La solución se enfrió a la temperatura ambiente y se extrajo con tolueno (2 x 250 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron luego con agua y con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar un producto aceitoso. El producto bruto se utilizó luego en el paso inmediatamente siguiente sin purificación.

Paso B:

35

40

45

50

El producto bencilado bruto del paso anterior se disolvió en tolueno (750 ml) y se enfrió a -55°C. Se añadió luego una solución 1,5 M de DIBAL-H en tolueno (443,9 ml, 0,666 moles) a un régimen tal que se mantuviera la temperatura entre -55° y -50°C (tiempo de adición -1 hora). La mezcla se agitó durante 20 minutos a -55°C. La reacción se extinguió a -55°C por adición lenta de metanol (37 ml). La solución fría se vertió luego en solución 1,5 M de HCl fría (5°C) (1,8 l). El sólido precipitado (aproximadamente 138 g) se separó por filtración y se lavó con tolueno. El material sólido se suspendió en una mezcla de tolueno (400 ml) y agua (100 ml). La mezcla se enfrió a 5°C, se trató con NaOH 2,5 N (186 ml) y se agitó luego a la temperatura ambiente hasta que se disolvió el sólido. La capa de tolueno se separó de la fase acuosa y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a un volumen de 75 ml (89 g). Se añadieron luego acetato de etilo (25 ml) y hexano (25 ml) al residuo, después de lo cual el producto alcohol comenzó a cristalizar. Al cabo de 30 min, se añadieron 50 ml adicionales de hexano para promover la cristalización ulterior. se separó el sólido por filtración y se lavó con 50 ml de hexano para dar aproximadamente 35 g de material. Pudo aislarse una segunda cosecha de material por refiltración de las aguas madres. Los sólidos se reunieron y recrystalizaron en acetato de etilo (20 ml) y hexano (30 ml) para dar, en dos cosechas, aproximadamente 40 g (40% a partir de L-fenilalanina) del producto alcohol analíticamente puro. Las aguas madres se reunieron y se concentraron (34 g). El residuo se trató con acetato de etilo y hexano, lo que proporcionó 7 g adicionales (~7% de rendimiento) de un producto sólido ligeramente impuro. Es posible una optimización ulterior de la recuperación a partir de las aguas madres.

55

60

Alternativamente, el alcohol se preparó a partir de L-fenilalaninol. Se añadió L-fenilalaninol (176,6 g, 1,168 moles) a una solución agitada de carbonato de potasio (484,6 g, 3,506 moles) en 710 ml de agua. La mezcla se calentó a 65°C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución de bromuro de bencilo (400 g, 2,339 moles) en etanol 3A (305 ml), a un régimen tal que la temperatura se mantuvo entre 60 y 68°C. La solución bifásica se agitó a 65°C durante 55 min y se dejó luego enfriar a 10°C con agitación enérgica. El producto aceitoso solidificó en pequeños gránulos. Se diluyó el producto con 2,0 l de agua del grifo y se agitó durante 5 minutos para disolver los subproductos inorgánicos. El producto se aisló por filtración a presión reducida y se lavó con agua hasta que el pH fue 7. El producto bruto obtenido se secó al aire durante una noche para dar un sólido semiseco (407 g) que se recrystalizó en 1,1 l de acetato de etilo/heptano (1:10 en volumen). El producto se aisló por filtración (a -8°C), se lavó con 1,6 l de acetato

ES 2 123 065 T3

de etilo/heptano (1:10 en volumen) frío (-10°C) y se secó al aire para dar 339 g (rendimiento 88 %) de β -S-2-[bis(fenilmetil)amino]benceno-propanol, p.f. 71,5-73,0°C. Puede obtenerse más producto a partir de las aguas madres, en caso necesario. La otra caracterización analítica fue idéntica a la del compuesto preparado como se ha descrito anteriormente.

5

Paso C:

Una solución de cloruro de oxalilo (8,4 ml, 0,096 moles) en diclorometano (240 ml) se enfrió a -74°C. Se añadió luego lentamente una solución de DMSO (12,0 ml, 0,155 moles) en diclorometano (50 ml) a un régimen tal que la temperatura se mantuviera a -74°C (tiempo de adición ~1,25 h). La mezcla se agitó durante 5 min, seguido por adición de una solución del alcohol (0,074 moles) en 100 ml de diclorometano (tiempo de adición ~20 min, temperatura -75°C a -68°C). La solución se agitó a -78°C durante 35 minutos. Se añadió luego trietilamina (41,2 ml, 0,295 moles) a lo largo de 10 min (temp. -78°C a -68°C) con lo cual precipitó la sal amónica. La mezcla fría se agitó durante 30 min y se añadió luego agua (225 ml). La capa de diclorometano se separó de la fase acuosa y se lavó con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se diluyó con acetato de etilo y hexano y se filtró luego para eliminar ulteriormente la sal amónica. El filtrado se concentró para dar el producto aldehído deseado. El aldehído se llevó al paso inmediatamente siguiente sin purificación.

20

Temperaturas más altas que -70°C han sido consignadas en la bibliografía para la oxidación de Swern. Son también posibles otras modificaciones del método de Swern y alternativas a las oxidaciones de Swern.

25

30

35

40

45

Alternativamente, el aldehído se preparó como sigue. Se disolvieron 200 g (0,604 moles) en trietilamina (300 ml, 2,15 moles). La mezcla se enfrió a 12°C y se añadió una solución de complejo trióxido de azufre/piridina (380 g, 2,39 moles) en DMSO (1,6 l) a un régimen tal que la temperatura se mantuviera entre 8 y 17°C (tiempo de adición, 1,0 h). La solución se agitó a la temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 1,5 h, transcurrido cuyo tiempo la reacción era completa por análisis mediante cromatografía en capa fina (TLC, del inglés Thin Layer Chromatography) (33% acetato de etilo/hexano, gel de sílice). La mezcla de reacción se enfrió con agua y hielo y se extinguió con 1,6 l de agua fría (10-15°C) durante 45 min. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (2,0 l), se lavó con ácido cítrico al 5% (2,0 l), y salmuera (2,2 l), se secó sobre MgSO₄ (280 g) y se filtró. El disolvente se separó en un evaporador rotativo a 35-40°C y se secó luego a vacío para dar 198,8 g de α S-[bis-(fenilmetil)amino]-bencenopropanaldehído como un aceite amarillo pálido (99,9%). El producto bruto obtenido era lo suficientemente puro para ser utilizado directamente en el paso inmediatamente siguiente sin purificación. Los datos analíticos del compuesto eran concordantes con la bibliografía publicada. $[\alpha]_D^{25} = -92,9^\circ$ (c 1,87, CH₂Cl₂); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ , 2,94 y 3,15 (Sistema ABX, 2H, $J_{AB} = 13,9$ Hz, $J_{AX} = 7,3$ Hz y $J_{BX} = 6,2$ Hz), 3,56 (t, 1H, 7,1 Hz), 3,69 y 3,82 (Sistema AB, 4H, $J_{AB} = 13,7$ Hz), 7,25 (m, 15H) y 9,72 (s, 1H); HRMS, calculado para (M+1) C₂₃H₂₄NO 330,450, encontrado: 330,1836. Análisis calculado para C₂₃H₂₃ON: C, 83,86; H, 7,04; N, 4,25. Encontrado: C, 83,64; H, 7,42; N, 4,19. Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC, del inglés high performance liquid chromatography) sobre fase estacionaria quiral: columna (S,S) Pirkle-Whelk-O 1 (250 x 4,6 mm de diámetro interior), fase móvil: hexano/isopropanol (99,5:0,5, volumen/volumen), caudal: 1,5 ml/min, detección con detector UV a 210 nm. Tiempo de retención del isómero S deseado: 8,75 min, tiempo de retención del enantiómero R, 10,62 min.

45

Paso D:

50

55

60

Una solución de α S-[bis-(fenilmetil)amino]-bencenopropanaldehído (191,7 g, 0,58 moles) y cloroyodometano (56,4 ml, 0,77 moles) en tetrahidrofurano (1,8 l) se enfrió entre -30 y -35°C (una temperatura más fría, tal como -70°C, daba también resultados satisfactorios, pero las temperaturas más templadas se alcanzan más fácilmente en operaciones en gran escala) en un reactor de acero inoxidable en atmósfera de nitrógeno. Se añadió luego una solución de n-butil-litio en hexano (1,6 M, 365 ml, 0,58 moles) a un régimen tal que la temperatura se mantuviera por debajo de -25°C. Después de la adición, la mezcla se agitó entre -30 y -35°C durante 10 minutos. Se llevaron a cabo más adiciones de reactivos de la manera siguiente: (1) se añadió cloroyodometano adicional (17 ml), seguido por n-butil-litio (110 ml) a temperatura inferior a -25°C. Después de la adición, la mezcla se agitó entre -30 y -35°C durante 10 minutos. Esto se repitió una vez más. (2) Se añadió cloroyodometano adicional (8,5 ml, 0,11 moles), seguido por n-butil-litio (55 ml, 0,088 moles) a temperatura inferior a -25°C. después de la adición, la mezcla se agitó entre -30 y -35°C durante 10 minutos. Esto se repitió 5 veces. (3). Se añadió cloroyodometano adicional (8,5 ml, 0,11 moles) seguido por n-butil-litio (37 ml, 0,059 moles) a temperatura inferior a -25°C. Después de la adición, la mezcla se agitó entre -30 y -35°C durante 10 veces. Esto se repitió una vez más. Se interrumpió el enfriamiento externo y la mezcla se calentó a la temperatura ambiente

durante 4 a 16 horas, en cuyo momento la TLC (gel de sílice, 20% acetato de etilo/hexano) indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se enfrió a 10°C y se extinguió la reacción con 1452 g de solución de cloruro de amonio al 16% (preparada por disolución de 232 g de cloruro de amonio en 1220 ml de agua), manteniendo la temperatura por debajo de 23°C. La mezcla se agitó durante 10 minutos y se separaron las fases orgánica y acuosa. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml). La capa de acetato de etilo se reunió con la capa de tetrahidrofurano. La solución reunida se secó sobre sulfato de magnesio (220 g), se filtró y se concentró en un evaporador rotativo a 65°C. El residuo aceitoso pardo se secó a 70°C a vacío (0,8 bares) durante 1 h para dar 222,8 g de material bruto. (El peso de producto bruto era >100%. Debido a la inestabilidad relativa del producto sobre gel de sílice, el producto bruto se utiliza usualmente de manera directa en el paso inmediatamente siguiente sin purificación). La relación de diastereoisómeros de la mezcla bruta se determinó por NMR del protón: (2S)/(2R): 86:14. Los diastereoisómeros del epóxido menor y mayor se caracterizaron en esta mezcla por análisis TLC (gel de sílice, 10% acetato de etilo/hexano), R_f = 0,29 y 0,32, respectivamente. Se obtuvo una muestra analítica de cada uno de los diastereoisómeros por purificación mediante cromatografía en gel de sílice (3% acetato de etilo/hexano) y se caracterizó como sigue:

N,N,αS-Tris(fenilmetil)-2S-oxiranometanamina

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2,49 y 2,51 (Sistema AB, 1H, J_{AB} = 2,82), 2,76 y 2,77 (Sistema AB, 1H, J_{AB} = 4,03), 2,83 (m, 2H), 2,99 y 3,03 (Sistema AB, 1H, J_{AB} = 10,1 Hz), 3,15 (m, 1H), 3,73 y 3,84 (Sistema AB, 4H, J_{AB} = 14,00), 7,21 (m, 15H); ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 139,55, 129,45, 128,42, 128,14, 128,09, 126,84, 125,97, 60,32, 54,23, 52,13, 45,99, 33,76; HRMS calculada para C₂₄H₂₆NO (M+1) 344,477, encontrada 344,2003.

N,N,αS-Tris-(fenilmetil)-2R-oxiranometanamina

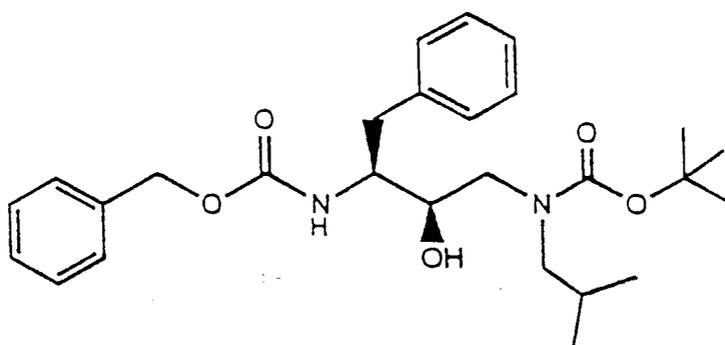
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,20 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,97 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,85 (Sistema AB, 4H), 7,25 (m, 15H). HPLC sobre fase estacionaria quiral: columna Pirkle-Whelk-O 1 (250 x 4,6 mm de diámetro interior), fase móvil: hexano/isopropanol (99,5:0,5, volumen/volumen), caudal: 1,5 ml/min, detección con detector UV a 210 nm. Tiempo de retención de (8): 9,38 min, tiempo de retención del enantiómero de (4): 13,75 min.

Alternativamente, una solución del aldehído bruto (0,074 moles) y cloroyodometano (7,0 ml, 0,096 moles) en tetrahidrofurano (285 ml) se enfrió a -78°C, en atmósfera de nitrógeno. Se añadió luego una solución 1,6 M de n-butil-litio en hexano (25 ml, 0,040 moles) a un régimen tal que la temperatura se mantuviera a -75°C (tiempo de adición, 15 min). Después de la primera adición, se añadió de nuevo cloroyodometano adicional (1,6 ml, 0,022 moles), seguido por n-butil-litio (23 ml, 0,037 moles) manteniendo la temperatura a -75°C. La mezcla se agitó durante 15 min. Cada uno de los reactivos, cloroyodometano (0,70 ml, 0,010 moles) y n-butil-litio (5 ml, 0,008 moles) se añadió 4 veces más a lo largo de 45 min a -75°C. El baño de enfriamiento se retiró luego y la solución se calentó a 22°C durante 1,5 h. La mezcla se vertió en 300 ml de solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se separó la capa de tetrahidrofurano. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (1 x 300 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar un aceite pardo (27,4 g). El producto pudo utilizarse en el paso inmediatamente siguiente sin purificación. El diastereoisómero deseado puede purificarse por recristalización en un paso subsiguiente. El producto pudo purificarse también por cromatografía.

Alternativamente, una solución de αS-[bis(fenilmetil)amino]benceno-propanaldehído (178,84 g, 0,54 moles) y bromoclorometano (46 ml, 0,71 moles) en tetrahidrofurano (1,8 l) se enfrió entre -30 y -35°C (una temperatura más fría, tal como -78°C, se comportaría también satisfactoriamente, pero las temperaturas más moderadas se consiguen más fácilmente en operaciones en gran escala) en un reactor de acero inoxidable en atmósfera de nitrógeno. Se añadió luego una solución de n-butil-litio en hexano (1,6 M, 340 ml, 0,54 moles) a un régimen tal que se mantuviera la temperatura por debajo de -25°C. Después de la adición, la mezcla se agitó entre -30 y -35°C durante 10 minutos. Se efectuaron más adiciones de reactivos de la manera siguiente: (1) se añadió bromoclorometano adicional (14 ml), seguido por n-butil-litio (102 ml) a temperatura inferior a -25°C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura comprendida entre -30 y -35°C durante 10 minutos. Esto se repitió una vez más. (2) Se añadió bromoclorometano adicional (7 ml, 0,11 moles), seguido por n-butil-litio (51 ml, 0,082 moles) a temperatura inferior a -25°C. Después de la adición, la mezcla se agitó entre -30 y -35°C durante 10 minutos. Esto se repitió 5 veces. (3) Se añadió bromoclorometano adicional (7 ml, 0,11 moles), seguido por n-butil-litio (51 ml, 0,082 moles) a temperatura inferior a -25°C. Después de la adición, la mezcla se agitó entre -30 y -35°C durante 10 minutos. Esto se repitió una vez más. El enfriamiento externo se interrumpió, y la mezcla se calentó a

la temperatura ambiente a lo largo de 4 a 16 horas, en cuyo momento la TLC (gel de sílice, 20 % acetato de etilo/hexano) indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se enfrió a 10°C y se extinguió la reacción con 1452 g de solución de cloruro de amonio al 16 % (preparada disolviendo 232 g de cloruro de amonio en 1220 ml de agua), manteniendo la temperatura por debajo de 23°C. La mezcla se agitó durante 10 minutos, y se separaron las capas orgánica y acuosa. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml). La capa de acetato de etilo se reunió con la capa de tetrahidrofurano. La solución reunida se secó sobre sulfato de magnesio (220 g), se filtró y se concentró en un evaporador rotativo a 65°C. El residuo aceitoso pardo se secó a 70°C a vacío (0,8 bares) durante 1 h para dar 228 g de material bruto.

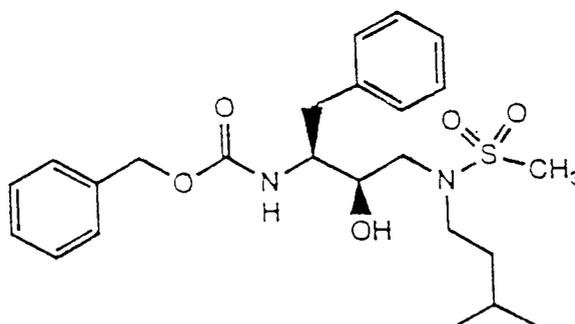
Ejemplo 2



Preparación de N-[[3S-(fenilmetilcarbamoil)amino]-2R-hidroxi-4-fenil]-1-[(2-metilpropil)amino]-2-(1,1-dimetiletoxi)carbonil]butano

A una solución de 7,51 g (20,3 milimoles) de N-[[3S-(fenilmetilcarbamoil)amino]-2R-hidroxi-4-fenilbutil]-N-(2-metilpropil)amina en 67 ml de tetrahidrofurano anhidro se añadieron 2,25 g (22,3 milimoles) de trietilamina. Después de enfriar a 0°C, se añadieron 4,4 g (20,3 milimoles) de bicarbonato de di-t-butilo, y se continuó la agitación a la temperatura ambiente durante 21 horas. Se separaron las materias volátiles a vacío, se añadió acetato de etilo, se lavó luego con ácido cítrico al 5 %, bicarbonato de sodio saturado, y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar 9,6 g de producto bruto. La cromatografía sobre gel de sílice utilizando 30 % acetato de etilo/hexano proporcionó 8,2 g de N-[[3S-(fenilmetilcarbamoil)amino]-2R-hidroxi-4-fenil]-1-[(2-metilpropil)amino]-2-(1,1-dimetiletoxi)carbonil]butano puro, espectro de masas m/e = 477 (M+Li).

Ejemplo 3A

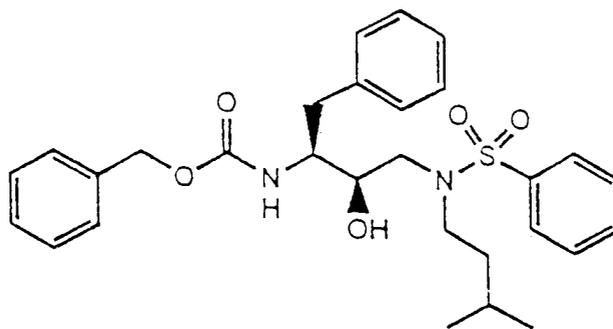


Preparación de [2R-hidroxi-3-[(3-metilbutil)-(metilsulfonil)amino]-1S-(fenilmetil)propil]carbamato de fenilmetilo

A una solución de N-[3(S)-benciloxycarbonilamino-2(R)-hidroxi-4-fenilbutil]-N-isoamilamina (2,0 g, 5,2 milimoles) y trietilamina (723 μ l, 5,5 milimoles) en diclorometano (20 ml) se añadió gota a gota cloruro

de metanosulfonilo (400 μ l, 5,2 milimoles). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a la temperatura ambiente, se concentró luego la solución de diclorometano a aproximadamente 5 ml y se aplicó a una columna de gel de sílice (100 g). La columna se eluyó con cloroformo que contenía 1% de etanol y 1% de metanol. El [2R-hidroxi-3-[(3-metilbutil)-(metilsulfonil)amino]-1S-(fenilmetil)propil]carbamato de fenilmetilo se obtuvo como un sólido blanco. Análisis, calculado para $C_{24}H_{34}N_2O_5S$: C, 62,31; H, 7,41; N, 6,06. Encontrado: C, 62,17; H, 7,55; N, 5,97.

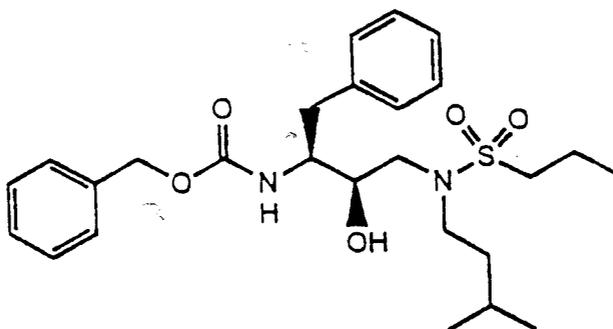
Ejemplo 3B



Preparación de [2R-hidroxi-3-[(3-metilbutil)-(fenilsulfonil)amino]-1S-(fenilmetil)propil]carbamato de fenilmetilo

A partir de la reacción de N[3(S)-benciloxycarbonilamino-2(R)-hidroxi-4-fenilbutil]-N-isoamilamina (1,47 g, 3,8 milimoles), trietilamina (528 μ l, 3,8 milimoles) y cloruro de bencenosulfonilo (483 μ l, 3,8 milimoles), se obtiene [2R]-hidroxi-3-[(3-metilbutil)-(fenilsulfonil)amino]-1S-(fenilmetil)propil]-carbamato de fenilmetilo. La cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con cloroformo que contenía 1% de etanol, proporcionó el producto puro. Análisis, calculado para $C_{29}H_{36}N_2O_5S$: C, 66,39; H, 6,92; N, 5,34. Encontrado: C, 66,37; H, 6,93; N, 5,26.

Ejemplo 4



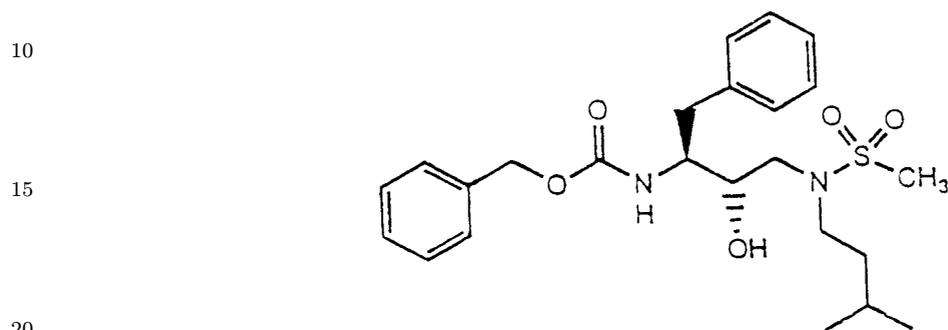
Preparación de [2R-hidroxi-3-[(3-metilbutil)-(n-propanosulfonil)amino]-1S-(fenilmetil)propil]carbamato de fenilmetilo

A una solución de N[3(S)-benciloxycarbonilamino-2(R)-hidroxi-4-fenilbutil]-N-isoamilamina (192 mg, 0,5 milimoles) y trietilamina (139 μ l, 1,0 milimoles) en diclorometano (10 ml) se añadió gota a gota cloruro de trimetilsililo (63 μ l, 0,5 milimoles). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 1 hora a la temperatura ambiente, se enfrió a 0°C con una bañera de hielo y se añadió luego gota a gota cloruro de n-propanosulfonilo (56 μ l, 0,5 milimoles). Se agitó la mezcla de reacción durante 1,5 horas a la temperatura ambiente, se diluyó luego con acetato de etilo (50 ml) y se lavó sucesivamente con HCl 1 M, con agua, con solución saturada de bicarbonato de sodio y con solución saturada de cloruro de sodio (25 ml de cada una). La solución orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar un aceite. El aceite se agitó con metanol (10 ml) durante 16 horas, se concentró, y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice (50 g) eluyendo con acetato de etilo al 10% en hexano (450

ES 2 123 065 T3

ml), y luego con acetato de etilo/hexano 1:1. El [2R-hidroxi-3-[(3-metilbutil)-(n-propanosulfonyl)amino]-1S-(fenilmetil)propil]carbamato de fenilmetilo se recristalizó en éter etílico/hexano para proporcionar un sólido blanco. Análisis, calculado para $C_{26}H_{38}N_2O_5S$: C, 63,64; H, 7,81; N, 5,71. Encontrado: C, 63,09; H, 7,74; N, 5,64.

5
Ejemplo 5



Se utilizó el procedimiento descrito en el ejemplo 2 para preparar [2S-hidroxi-3-[(3-metilbutil)-(metilsulfonyl)amino]-1S-(fenilmetil)propil]carbamato de fenilmetilo.

25 A una solución de N[3(S)-benciloxicarbonilamino-2(S)-hidroxi-4-fenilbutil]-N-isoamilamina (192 mg, 0,5 milimoles) y trietilamina (139 μ l, 0,55 milimoles) en diclorometano (8 ml) se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonylo (39 μ l, 0,55 milimoles). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a la temperatura ambiente, después de lo cual se aplicó la solución de diclorometano a una columna de gel de sílice (50 g). La columna se eluyó con diclorometano que contenía 2,5% de metanol. Se obtuvo
30 el [2S-hidroxi-3-[(3-metilbutil)-(metilsulfonyl)amino]-1S-(fenilmetil)propil]carbamato de fenilmetilo como un sólido blanco. Análisis, calculado para $C_{24}H_{34}N_2O_5S \cdot 0,2 H_2O$: C, 61,83; H, 7,44; N, 6,01. Encontrado: C, 61,62; H, 7,40; N, 5,99.

35
Ejemplo 6

Siguiendo los procedimientos de los ejemplos 1-5 anteriores, se prepararon los compuestos intermedios indicados en las tablas 1A y 1B.

40

45

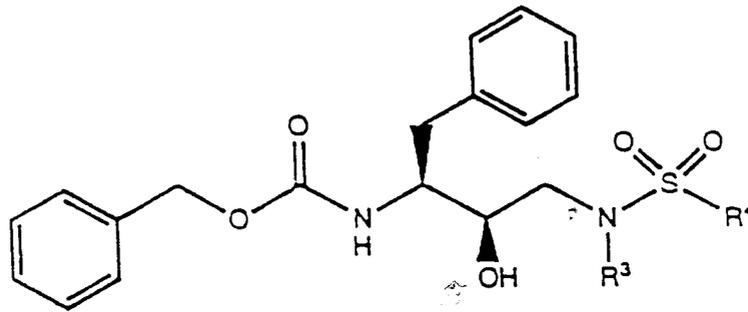
(Ver Tabla 1A en página siguiente).

50

55

60

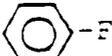
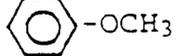
TABLA 1A



Entrada	R ³	R ⁴
1	Isoamilo	p-Fluorofenilo
2	Isoamilo	p-Nitrofenilo
3	Isoamilo	o-Nitrofenilo
4	Isoamilo	β -Naftilo
5	Isoamilo	2-Tienilo
6	Isoamilo	Bencilo
7	Isobutilo	p-Fluorofenilo
8	p-Fluorobencilo	Fenilo
9	4-Piridilmetilo	Fenilo
10	Ciclohexilmetilo	Fenilo
11	Arilo	Fenilo
12	Propilo	Fenilo
13	Ciclopropilmetilo	Fenilo
14	Metilo	Fenilo
15	Propargilo	Fenilo
16	Isoamilo	p-Clorofenilo

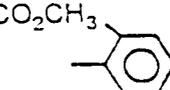
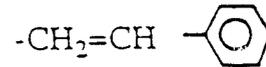
ES 2 123 065 T3

TABLA 1A (Continuación).

5	Entrada	R ³	R ⁴
	17	Isoamilo	p-Metoxifenilo
10	18	Isoamilo	m-Nitrofenilo
	19	Isoamilo	m-Trifluorometilfenilo
15	20	Isoamilo	o-Metoxycarbonilfenilo
	21	Isoamilo	p-Acetamidofenilo
	22	Isobutilo	Fenilo
20	23	-CH ₂ Ph	-Ph
	24	-CH ₂ - 	-Ph
25	25	-CH ₂ - 	-Ph
	26	-CH ₂ - 	-Ph
30	27	-CH ₂ - 	-Ph
	28	-CH ₂ - 	-Ph
35	29	-CH ₂ CH=CH ₂	-Ph
	30	- 	-Ph
40	31	- 	-Ph
	32	-CH ₂ CH ₂ Ph	-Ph
	33	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	-Ph
45	34	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	-Ph
	35	-CH ₂ CH ₂ - 	-Ph
50	36	-CH ₃	-Ph
	37	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ SCH ₃	-Ph
	38	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ CH ₃	-Ph
55	39	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	- 
	40	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
60			

ES 2 123 065 T3

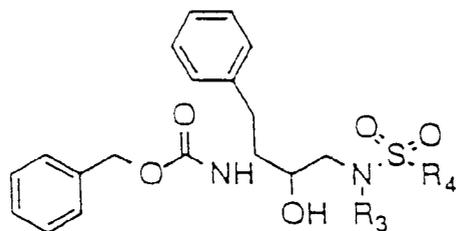
TABLA 1A (Continuación)

Entrada	R ³	R ⁴
41	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-CH ₃
42	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
43	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
44	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
45	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
46	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
47	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
48	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	
49	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	
50	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-CF ₃
51	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-CH ₃
52	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ Cl
53	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
54	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
55	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-CH=CH ₂
56	-CH ₂ -CH(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)	

ES 2 123 065 T3

TABLA 1A (Continuación)

Entrada



MEDIDA DE MASA

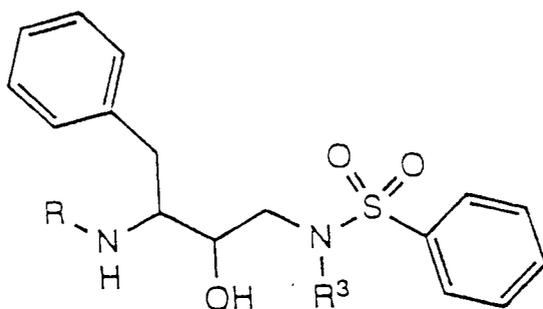
	R ³	R ⁴	FORM. MOL.	CALC.	ENCON.
1			C ₂₉ H ₃₆ N ₂ O ₅ S	531 (M+Li)	531
2			C ₂₉ H ₃₆ N ₂ O ₆ S	541(M+H)	541
3			C ₃₀ H ₃₆ N ₂ O ₆ S	555.2529 (M+H)	555.2582
4					
5					
6			C ₂₈ H ₃₃ N ₂ O ₅ SF	529.2172 (M+H)	521.2976
7					
8			C ₂₉ H ₃₆ N ₂ O ₅ S ₂	563 (M+Li)	563
9			C ₂₉ H ₃₆ N ₂ O ₆ S ₂	573(M+H)	573
10			C ₂₉ H ₃₆ N ₂ O ₇ S ₂	595 (M+Li)	595

TABLA 1B

5

10

15



20

Entrada

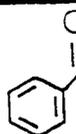
R

R³

25

30

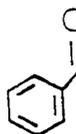
1



-CH₂Ph

35

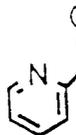
2



-CH₂CH₂CH(CH₃)₂

40

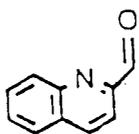
3



-CH₂CH(CH₃)₂

45

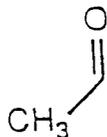
4



-CH₂CH(CH₃)₂

50

5



-CH₂CH(CH₃)₂

55

60

TABLA 1B (Continuación)

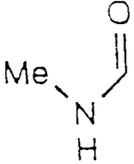
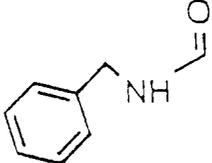
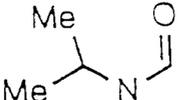
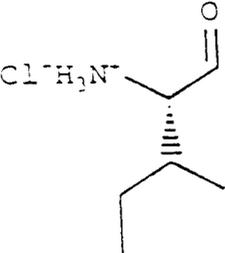
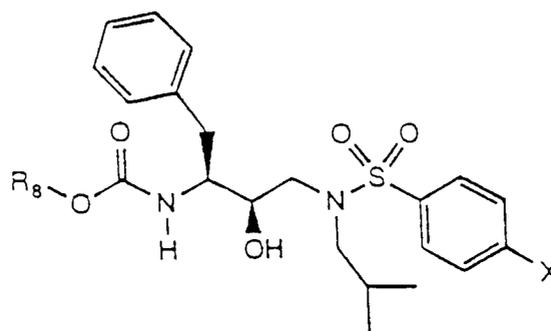
Entrada	R	R ³
6		-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
7		-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
8		-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
9		-CH ₂ CH ₂ (CH ₃) ₂

TABLA 1C



5

10

15

20

25

30

35

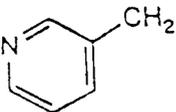
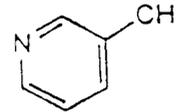
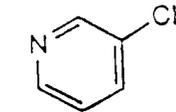
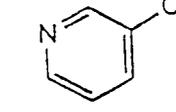
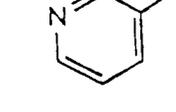
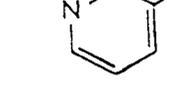
40

45

50

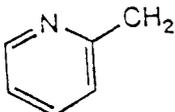
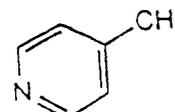
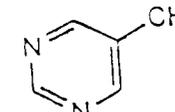
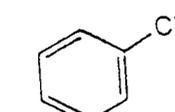
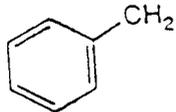
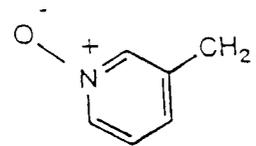
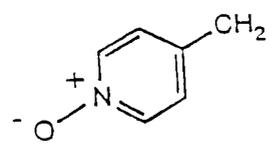
55

60

X	R ⁸	FORMULA	Determinación de la masa	
			Calc.	Encon.
H		C ₂₇ H ₃₃ N ₃ O ₅ S	512.2219(M+H)	521.2267
OCH ₃		C ₂₈ H ₃₅ N ₃ O ₆ S	548.2407(M+Li)	548.2434
F		C ₂₇ H ₃₂ N ₃ O ₅ SF	530(M+H)	530
Cl		C ₂₇ H ₃₂ N ₃ O ₅ SCl	546(M+H)	546
NO ₂		C ₂₇ H ₃₂ N ₄ O ₇ S	557(M+H)	557
OH		C ₂₇ H ₃₃ N ₃ O ₆ S	528(M+H)	528

ES 2 123 065 T3

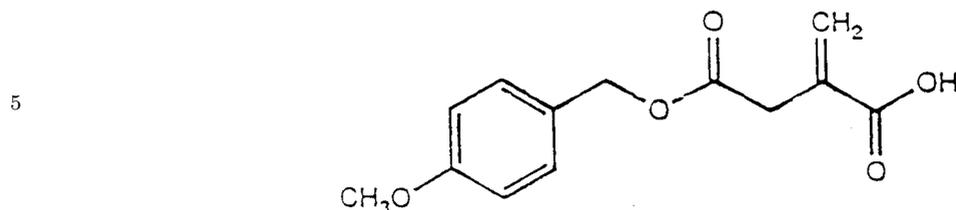
TABLA 1C (continuación)

5	X	R ⁸	FORMULA	Determinación de la masa	
				Calc.	Encon.
10	OCH ₃		C ₂₈ H ₃₅ N ₃ O ₆ S	542.2325(M+H)	542.2362
15					
20	OCH ₃		C ₂₈ H ₃₅ N ₃ O ₆ S	548.2407(M+Li)	548.2393
25					
30	OCH ₃		C ₂₉ H ₃₆ O ₆ N ₂ S	547.2454(M+Li)	547.2475
35		t-Butilo			
40	OCH ₃		C ₂₈ H ₃₅ N ₃ O ₇ S	564(M+Li)	564
45					
50					

Los ejemplos 7-9 siguientes ilustran la preparación de compuestos intermedios β-aminoácidos. Estos compuestos intermedios pueden acoplarse a los compuestos intermedios de los ejemplos 1-6 para producir compuestos inhibidores de la presente invención que contienen β-aminoácidos.

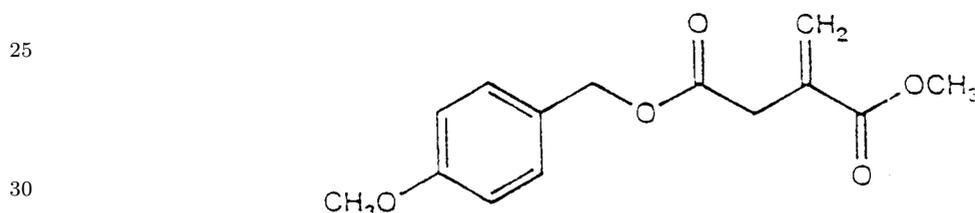
Ejemplo 7

60 A. Preparación de 4-itaconato de 4-metoxibencilo



10 Un matraz de fondo redondo con 3 bocas, de 5 l de capacidad, equipado con embudo de adición a presión constante, condensador de reflujo, entrada de nitrógeno y agitador mecánico se cargó con anhídrido itacónico (660,8 g, 5,88 moles) y tolueno (2300 ml). La solución se calentó a reflujo y se trató con alcohol 4-metoxibencílico (812,4 g, 5,88 moles) gota a gota durante un período de 2,6 horas. La solución se mantuvo a reflujo durante 1,5 h adicionales y después de ello se vertió el contenido en 3 mar-
 15 trases erlenmeyer de 2 l para cristalizar. La solución se dejó enfriar a la temperatura ambiente, después de lo cual se cristalizó el monoéster deseado. El producto se aisló por filtración en un embudo Buchner y se secó al aire para dar 850,2 g, 58 % de material con p.f. 83-85°C; se aisló una segunda cosecha, 17%, después de enfriamiento del filtrado en un baño de hielo. ¹H NMR (CDCl₃) 300 MHz 7,32 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,49 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,40 (s, 2H).

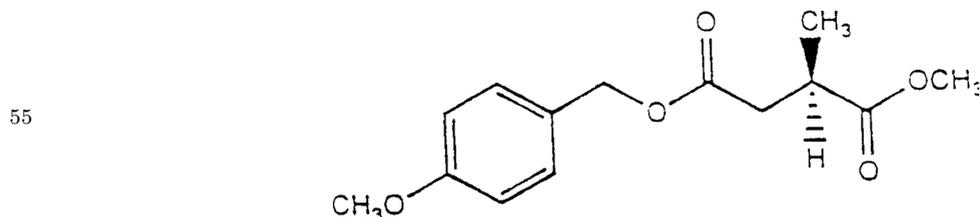
20 B. Preparación de 4-(4-metoxibencil)-itaconato de metilo



Un matraz de fondo redondo, de 5 l de capacidad y provisto de 3 bocas, equipado con condensador de reflujo, entrada de nitrógeno, embudo de adición a presión constante y agitador mecánico, se cargó con 4-itaconato de (4-metoxibencil) (453,4 g, 1,81 moles) y se trató con 1,5-diazabicyclo [4.3.0] non-5-eno (275,6 g, 1,81 moles), (DBN), gota a gota de tal manera que la temperatura no se elevara por encima de 15°C. A esta mezcla en agitación se añadió una solución de yoduro de metilo (256,9 g, 1,81 moles) en 250 ml de tolueno desde el embudo de adición durante un período de tiempo de 45 m. La solución se dejó calentar a la temperatura ambiente y se agitó durante 3,25 h adicionales.

40 El hidroyoduro de DBN precipitado se separó por filtración, se lavó con tolueno y el filtrado se vertió en un embudo de separación. La solución se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 500 ml), HCl 0,2 N (1 x 500 ml) y salmuera (2 x 500 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a vacío. Esto dio un aceite incoloro y transparente, 450,2 g, 94 %, cuyo espectro NMR era coherente con la estructura asignada. ¹H NMR (CDCl₃) 300 MHz, 7,30 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,34 (s, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,38 (s, 2H), ¹³C NMR (CDCl₃) 170,46, 166,47, 159,51, 133,55, 129,97, 128,45, 127,72, 113,77, 66,36, 55,12, 51,94, 37,64.

50 C. Preparación de 4-(4-metoxibencil)-2(R)-metilsuccinato de metilo



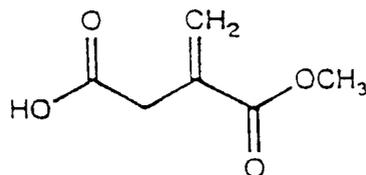
Se cargó una botella Fisher-Porter de 500 ml con 4-(4-metoxibencil)-itaconato de metilo (71,1 g, 0,269 moles), catalizador de rodio (R,R) DiPAMP (204 mg, 0,269 milimoles, 0,1% en moles) y metanol desgasificado (215 ml). La botella se lavó abundantemente 5 veces con nitrógeno y 5 veces con hidrógeno

a una presión final de 40 psig (2,81 kg/cm² manométricos). La hidrogenación comenzó inmediatamente y, al cabo de aproximadamente 1 h, la absorción comenzó a descender gradualmente, y la absorción de hidrógeno cesó al cabo de 3 h, después de lo cual la botella se lavó abundantemente con nitrógeno, se abrió y se concentró su contenido en un evaporador rotativo para dar un aceite pardo que se recogió en iso-octano a ebullición (aprox. 200 ml, operación que se repitió dos veces), se filtró a través de un taco de Celite y el filtrado se concentró a vacío para dar 66,6 g, 93 %, de un aceite incoloro y transparente, ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz 7,30 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,08 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,95 (ddq, J = 5,7, 7,5, 8,7 Hz, 1H), 2,79 (dd, J = 8,1, 16,5 Hz, 1H), 2,45 (dd, J = 5,7, 16,5 Hz, 1H), 1,23 (d, J = 7,5 Hz, 3H).

D. Preparación de 2(R)-metilsuccinato de metilo

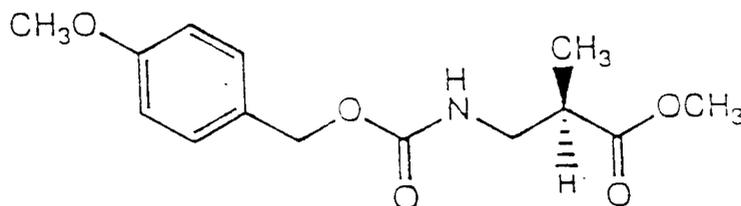
Un matraz de fondo redondo con tres bocas, de 3 l de capacidad, equipado con entrada de nitrógeno, agitador mecánico, condensador de reflujo y embudo de adición a presión constante se cargó con 4-(4-metoxibencil)-2(R)-metilsuccinato de metilo (432,6 g, 1,65 moles) y tolueno (1200 ml). El agitador se puso en marcha y la solución se trató con ácido trifluoroacético (600 ml) desde el embudo de adición a lo largo de 0,25 h. La solución se volvió de un color púrpura intenso y la temperatura interna se elevó a 45°C. Después de agitar durante 2,25 h, la temperatura era 27°C y la solución había adquirido un color rosado. La solución se concentró en un evaporador rotativo. El residuo se diluyó con agua (2200 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (1000 ml). Se añadió NaHCO₃ adicional hasta que el ácido se hubo neutralizado. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 1000 ml) para eliminar los subproductos, y la capa acuosa se acidificó a pH = 1,8 con HCl concentrado. Esta solución se extrajo con acetato de etilo (4 x 1000 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró en un evaporador rotativo para dar un líquido incoloro, 251 g, >100 %, que se destiló a vacío en un aparato de recorrido corto; fracción 1: temperatura del baño 120°C a >1 mm, p.e. 25-29°C; fracción 2: temperatura del baño 140°C a 0,5 mm, p.e. 95-108°C, 151 g, [α]_D a 25°C = +1,38° (c = 15,475, MeOH), [α]_D = +8,48° (puro); fracción 3: temperatura del baño 140°C, p.e. 108°C, 36 g, [α]_D a 25°C = +1,49° (c = 15,00, MeOH), [α]_D = +8,98° (puro). Las fracciones 2 y 3 se reunieron para dar 189 g, 78 %, del producto, ¹H NMR (CDCl₃) 300 MHz 11,6 (brs, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,92 (ddq, J = 5,7, 6,9, 8,0 Hz, 1H), 2,81 (dd, J = 8,0, 16,8 Hz, 1H), 2,47 (dd, J = 5,7, 16,8 Hz, 1H), 1,26 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

E. Preparación de itaconato de metilo



Un matraz de fondo redondo de 50 ml de capacidad, equipado con condensador de reflujo, entrada de nitrógeno y varilla de agitación magnética, se cargó con 4-(4-metoxibencil)-itaconato de metilo (4,00 g, 16 milimoles), 12 ml de tolueno y 6 ml de ácido trifluoroacético. La solución se mantuvo a la temperatura ambiente durante 18 horas y después de ello se eliminaron las materias volátiles a vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo y se extrajo tres veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. El extracto acuoso reunido se acidificó a pH = 1 con bisulfato de potasio acuoso y se extrajo luego tres veces con acetato de etilo. La solución en acetato de etilo reunida se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró a vacío. El residuo se destiló luego a vacío para dar 1,23 g, 75 %, de producto puro, p.e. 85-87 a 0,1 mm. ¹H NMR (CDCl₃) 300 MHz, 6,34 (s, 1H), 5,73 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,38 (s, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃) 177,03, 166,65, 129,220, 132,99, 52,27, 37,46.

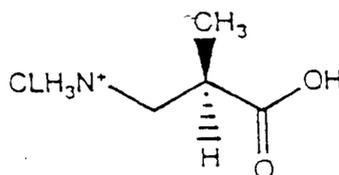
F. Transposición de Curtius de 2(R)-metilsuccinato de metilo: preparación de metil-N-Moz-α-metil-β-alanina



10 Un matraz de fondo redondo con 4 bocas, de 5 de capacidad, equipado con entrada de nitrógeno, condensador de reflujo, agitador mecánico, embudo de adición a presión constante, y adaptador para termómetro se cargó con 2(R)-metilsuccinato de metilo (184,1 g, 1,26 moles), trietilamina (165,6 g, 218 ml, 1,64 moles, 1,3 equivalentes), y tolueno (1063 ml). La solución se calentó a 85°C y se trató luego
 15 gota a gota con una solución de difenilfosforil-azida (346,8 g, 1,26 moles), a lo largo de un período de 1,2 h. La solución se mantuvo a dicha temperatura durante 1,0 h adicionales y luego se trató la mezcla con alcohol 4-metoxibencílico (174,1 g, 1,26 moles) a lo largo de un período de 0,33 h desde el embudo de goteo. La solución se agitó a 88°C durante 2,25 h adicionales y se enfrió luego a la temperatura ambiente. El contenido del matraz se vertió en un embudo de separación y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado
 20 (2 x 500 ml), HCl 0,2 N (2 x 500 ml), salmuera (1 x 500 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró, y se concentró a vacío para dar 302,3 g, 85 %, del producto deseado como un aceite ligeramente pardo. ¹H NMR (CDCl₃) 300 MHz 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,2 (brm, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 1,20 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

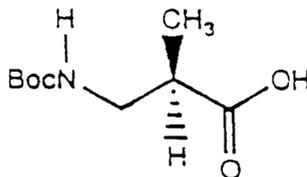
25 G. *Hidrólisis de metil-N-Moz-α-metil-β-alanina:*

Preparación de hidrocloreuro de α-metil-β-alanina



Un matraz de fondo redondo con 3 bocas, de 5 l de capacidad, equipado con condensador de reflujo, entrada de nitrógeno y agitador mecánico se cargó con metil-N-Moz-α-metil-β-alanina (218,6 g, 0,78 moles), ácido acético glacial (975 ml) y ácido clorhídrico 12 N (1960 ml). La solución se calentó luego a reflujo durante 3 h. Después que la solución se hubo enfriado a la temperatura ambiente (aprox. 1 h) la fase acuosa se decantó del residuo orgánico (polímero) y la fase acuosa se concentró en un evaporador rotativo. Después de la adición de acetona al residuo concentrado, se formó un sólido ligeramente amarillo que se empastó con acetona y el sólido blanco se aisló por filtración en un embudo de Buchner. Las últimas
 40 trazas de acetona se separaron a vacío para dar 97,7 g, 90 %, de producto puro, p.f. 128,5-130,5°C, [α]_D a 25°C = 9,0° (c = 2,535, metanol). ¹H NMR (D₂O) 300 MHz 3,29 (dd, J = 8,6, 13,0 Hz, 1H), 3,16 (dd, J = 5,0, 13,0 Hz, 1H), 2,94 (ddq, J = 7,2, 5,0, 8,6 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 7,2 Hz, 3H); ¹³C NMR (D₂O) 180,84, 44,56, 40,27, 17,49.

50 H. *Preparación de N-Boc-α-metil-β-alanina*



Se ajustó el pH de una solución de hidrocloreuro de α-metil-β-alanina (97,7 g, 0,70 moles) en agua (1050 ml) y dioxano (1050 ml) a 8,9 con solución 2,9 N de NaOH. Esta solución se trató luego, mientras que se agitaba, con pirocarbonato de di-*t*-butilo (183,3 g, 0,84 moles, 1,2 equivalentes) en una sola vez. El

pH de la solución se mantuvo entre 8,7 y 9,0 por adición periódica de solución 2,5 N de NaOH. Después de 2,5 h, el pH se había estabilizado, y se consideró que la reacción era completa. La solución se concentró en un evaporador rotativo (la temperatura se mantuvo por debajo de 40°C). El exceso de pirocarbonato de di-*t*-butilo se eliminó por extracción con diclorometano y después de ello la solución acuosa se acidificó con HCl 1 M frío y se extrajo inmediatamente con acetato de etilo (4 x 1000 ml). El extracto de acetato de etilo reunido se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró en un evaporador rotativo para dar un aceite denso, 127,3 g, rendimiento bruto 90%, que se agitó con n-hexano, después de lo cual se formaron cristales de producto puro, 95,65 g, 67%, p.f. 76-78°C, $[\alpha]_d$ a 25°C = -11,8° (c = 2,4, EtOH). Se obtuvo una segunda cosecha por concentración del filtrado y dilución con hexano, 15,4 g, para un rendimiento combinado de 111,05 g, 78%. ¹H NMR (acetona, D₆) 300 MHz 11,7 (brs, 1H), 6,05 (brs, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,19 (d, J = 7,3 Hz, 3H); ¹³C NMR (acetona, D₆) 177,01, 79,28, 44,44, 40,92, 29,08, 15,50. Análisis elemental: calculado para C₉H₁₇NO₄: C, 53,19; H, 8,42; N, 6,89. Encontrado: C, 53,36; H, 8,46; N, 6,99.

15 I. Preparación de N-4-metoxibenciloxicarbonil- α -metil- β -alanina

Una solución de éster metílico de N-4-metoxibenciloxicarbonil- α -metil- β -alanina (2,81 g, 10,0 milimoles) en 30 ml de metanol acuoso al 25 % se trató con hidróxido de litio (1,3 equivalentes) a la temperatura ambiente durante un período de 2 h. La solución se concentró a vacío y el residuo se recogió en una mezcla de agua y éter, después de lo cual se separaron las fases y se desechó la fase orgánica. La fase acuosa se acidificó con hidrogenosulfato de potasio acuoso a pH = 1,5, y después de ello se extrajo tres veces con éter. La fase etérea reunida se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar 2,60 g, 97%, de N-4-metoxibenciloxicarbonil- α -metil- β -alanina (N-Moz-AMBA) que se purificó por recristalización en una mezcla de acetato de etilo y hexano para dar 2,44 g, 91% de producto puro, p.f. 96-97°C, MH⁺ = 268. ¹H NMR (D₆-acetona/300 MHz) 1,16 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,70 (1H, m), 3,31 (2H, m), 3,31 (3H, s), 4,99 (2H, s), 6,92 (2H, 4, J = 8,7 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,7 Hz).

Ejemplo 8

30 Siguiendo en líneas generales el procedimiento el ejemplo 7, se prepararon los β -aminoácidos que se indican en la tabla 1.

35

40

(Ver Tabla 2 en página siguiente).

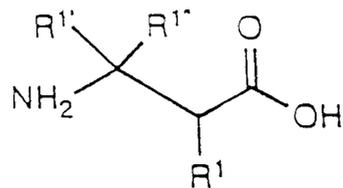
45

50

55

60

TABLA 2



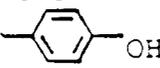
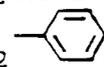
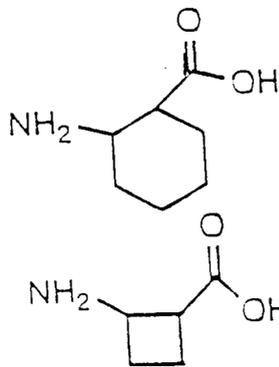
Entrada	R ¹	R ^{1'}	R ^{1''}
1	-CH ₃	H	H
2	-CH(CH ₃) ₂	H	H
3	-C(CH ₃) ₃	H	H
4	H	H	H
5	H	-CH ₃	H
6	H	-CH ₃	-CH ₃
7	H	H	-CO ₂ CH ₃
8	H	H	-CONH ₂
9	-CH ₂ CH ₃	H	H
10	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	H
11	-CH ₂ C ₆ H ₅	H	H
12	-CH ₂ 	H	H
13	-CH ₂ 	H	H
14	-CH ₂ COOH	H	H
15	H	-CH(CH ₃) ₂	H
16	H	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H
17	H	-CH ₂ 	H

TABLA 2 (Continuación)

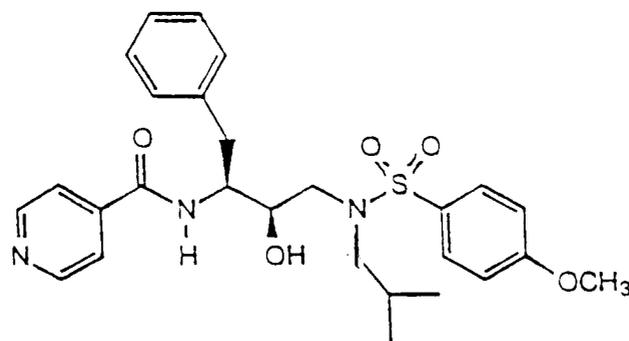
Entrada	R ¹	R ^{1'}	R ^{1''}
18	H	-CH ₂ CH ₂ - 	H
19	H	-(CH ₂) ₃ - 	H
20	H	-(CH ₂) ₄ - 	H
21	H	-(CH ₂) ₃ CH(C ₆ H ₅) ₂	H

Ejemplo 9

Utilizando en líneas generales el procedimiento indicado en el ejemplo 7, se prepararon los compuestos β-aminoácidos siguientes.



Ejemplo 10A

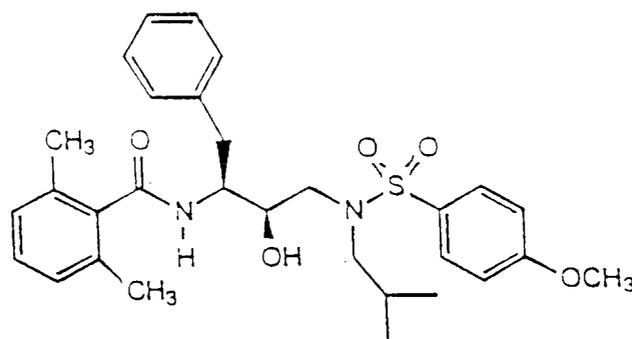


Preparación de N - [2R- hidroxi-3-[[4-metoxifenil)sulfonyl](2-metilpropil)amino]-1S-(fenilmetil)propil]-4-piridinacarboxamida

A una solución de 231 mg (0,57 milimoles) de 2R-hidroxi-3-[(2-metilpropil)(4-metoxifenil)sulfonyl]amino-1S-(fenilmetil)propilamina en 3 ml de cloruro de metileno a 0°C, se añadieron 288 mg (2,85 milimoles) de trietilamina y a continuación 112 mg (0,63 milimoles) de hidrocloreto de cloruro de isonicotinoilo.

Después de 19 horas a la temperatura ambiente, se separó el disolvente, se añadió acetato de etilo, se lavó luego con bicarbonato de sodio saturado y con salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar 290 mg de producto bruto. Se cromatografió éste sobre gel de sílice utilizando 3-5 % de isopropanol/cloruro de metileno como eluyente para proporcionar 190 mg del compuesto deseado; espectro de masas, calculado para $C_{27}H_{34}N_3O_5S$ (M + H) 512,2219; encontrado 512,2280.

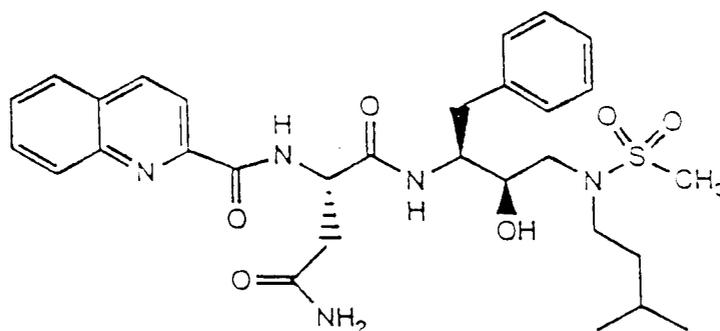
Ejemplo 10B



Preparación de *N*-[2*R*-hidroxi-3-[(4-metoxifenil)sulfonyl](2-metilpropil)amino]-1*S*-(fenilmetil)propil]-2,6-dimetilbenzamida

A una solución de 83 mg (0,55 milimoles) de ácido 2,6-dimetilbenzoico y 125 mg (0,82 milimoles) de *N*-hidroxibenzotriazol en 3 ml de DMF anhidra a 0°C se añadieron 117 mg (0,61 milimoles) de hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. Después de 2 horas a 0°C, se añadieron 203 mg (0,50 milimoles) de 2*R*-hidroxi-3-[(2-metilpropil)(4-metoxifenil)sulfonyl]amino-1*S*-(fenilmetil)propilamina. Después de 22 horas a la temperatura ambiente, se separó el disolvente a vacío, se añadió acetato de etilo, se lavó luego con bicarbonato de sodio saturado y con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar 300 mg de producto bruto. La cromatografía sobre gel de sílice utilizando 20-50 % de acetato de etilo/hexano, proporcionó 37 mg del producto deseado; espectro de masas calculado para $C_{30}H_{38}N_2O_5S$ (M+H) 539,2580; encontrado, 539,2632.

Ejemplo 11A



Preparación de *N*1-[2*R*-hidroxi-3-[(3-metilbutil)(metilsulfonyl)amino]-1*S*-(fenilmetil)propil]-2*S*-[(2-quinolinilcarbonil)amino]butanodiamida

Parte A:

Una solución de [2*R*-hidroxi-3-[(3-metilbutil)(metilsulfonyl)amino]-1*S*-(fenilmetil)-propil]carbamato de fenilmetilo preparado como en el ejemplo 3A (100 mg) en metanol (10 ml) se hidrogenó sobre paladio al 10% en carbono durante 2 horas, se filtró a través de tierra de diatomeas y se concentró para dar el producto como un aceite.

Parte B:

Una solución de *N*-CBZ-*L*-asparagina (61 mg, 0,23 milimoles) y *N*-hidroxibenzotriazol (33 mg, 0,22 milimoles) en DMF (2 ml) se enfrió a 0°C con un baño de hielo y se añadió luego EDC (42 mg, 0,22 milimoles). La solución se agitó durante 30 minutos a 0°C y después de ello se añadió el producto de la parte A (69 mg, 0,21 milimoles) en DMF (2 ml). Después de 30 minutos a 0°C, la reacción se dejó calentar a la temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió luego en una solución acuosa saturada al 50% de bicarbonato de sodio (100 ml), y el precipitado blanco resultante se recogió por filtración con succión, se lavó con agua y se secó a vacío. El [3-amino-1S-[[2R-hidroxi-3-[(3-metilbutil)(metilsulfonil)amino]-1S-(fenilmetil)amino]carbonil]-3-oxopropil]carbamato de fenilmetilo se obtuvo como un sólido blanco. Análisis, calculado para C₂₈H₄₀N₄O₇S·0,5H₂O: C, 57,42; H, 7,06; N, 9,57. Encontrado: C, 57,72; H, 7,21; N, 9,24.

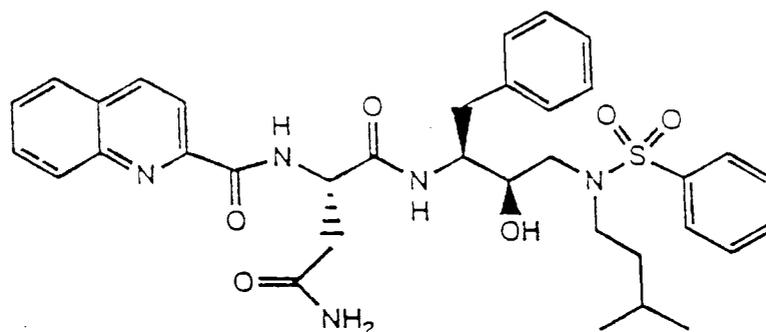
Parte C:

Una solución de [3-amino-1S-[[2R-hidroxi-3-[(3-metilbutil)-(metilsulfonil)amino]-1S-(fenilmetil)amino]carbonil]-3-oxopropil]carbamato de fenilmetilo (135 mg, 0,23) en metanol (15 ml) se hidrogenó sobre paladio al 10% en carbono durante 6 horas, se filtró a través de tierra de diatomeas y se concentró para dar el producto como un aceite.

Parte D:

A una solución del producto de la parte C (101 mg, 0,23 milimoles) en DMF (5 ml) se añadió éster de *N*-hidroxisuccinimida del ácido 2-quinolein-carboxílico (67 mg, 0,25 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas, y se vertió luego en una solución semi-saturada de bicarbonato de sodio (60 ml). El sólido resultante se recogió por filtración con succión, se lavó con agua y se secó a vacío. Se obtuvo la *N*1-[2R-hidroxi-3-[(3-metilbutil)-(metilsulfonil)-amino]-1S-(fenilmetil)propil]-2S-[(2-quinolinilcarbonil)-amino]butanodiamida como un sólido blanco. Análisis, calculado para C₃₀H₃₉N₅O₆S·0,1H₂O: C, 58,52; H, 6,71; N, 11,37. Encontrado: C, 58,34; H, 6,35; N, 11,13.

Ejemplo 11B



Preparación de N1 - [2R- hidroxi-3-[(3-metilbutil)-(fenilsulfonil)-amino]-1S-(fenilmetil)propil]-2S-[(2-quinolinilcarbonil)-amino]butanodiamida

Parte A:

El compuesto [2R-hidroxi-[(3-metilbutil)-(fenilsulfonil)amino]-1S-(fenilmetil)propil]carbamato de fenilmetilo protegido con CBZ (200 mg, 0,38 milimoles) se desprotegió por hidrogenación sobre paladio al 10% en carbono, y el producto resultante se obtuvo como un aceite.

Parte B:

La amina libre de la parte A se acopló con *N*-CBZ-*L*-asparagina (109 mg, 0,41 milimoles) en presencia de *N*-hidroxibenzotriazol (63 mg, 0,41 milimoles) y EDC (77 mg, 0,40 milimoles) para dar [3-amino-1S-[[2R-hidroxi-3-[(3-metilbutil)-(fenilsulfonil)amino]-1S-(fenilmetil)amino]carbonil]-3-oxopropil] carbamato de fenilmetilo como un sólido blanco. Análisis, calculado para C₃₃H₄₂N₄O₇S: C, 62,05; H, 6,63; N, 88,77.

Encontrado: C, 61,86; H, 6,60; N, 8,64.

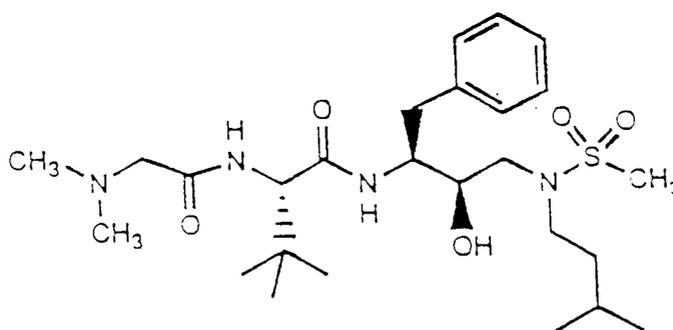
Parte C:

- 5 El producto de la parte B (110 mg, 0,17) se desprotegió por hidrogenación sobre paladio al 10% en carbono para dar el producto como un aceite.

Parte D:

- 10 La amina libre resultante se acopló con éster de N-succinimida del ácido 2-quinolein-carboxílico (45 mg, 0,17 milimoles) para dar N1-[2R-hidroxi-3-[(3-metilbutil)-(fenilsulfonil)amino]-1S-(fenilmetil)propil]-2S-[(2-quinolinilcarbonyl)amino]butanodiamida como un sólido blanco. Análisis, calculado para C₃₅H₄₁N₅O₆S: C, 63,71; H, 6,26; N, 10,61. Encontrado C, 63,59; H, 6,42; N, 10,42.

- 15 Ejemplo 12A



Preparación de 2S-[[[(dimetilamino)acetil]amino]-N-[2R-hidroxi-3-[(3-metilbutil) - (metilsulfonil) amino]-1S-(fenilmetil)propil]-3,3-dimetilbutanamida

Parte A:

- 35 A una solución de N-CBZ-L-t-leucina (100 mg, 0,38 milimoles) y N-hidroxibenzotriazol (52 mg, 0,34 milimoles) en DMF (3 ml) se añadió EDC (65 mg, 0,34 milimoles). La solución se agitó durante 60 minutos a la temperatura ambiente y se añadió luego el producto del ejemplo 10, parte A (105 mg, 0,32 milimoles) en DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a la temperatura ambiente, y se vertió luego en una solución semi-saturada de bicarbonato de sodio (50 ml). La mezcla acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (25 ml). Las capas de acetato de etilo reunidas se lavaron con agua (25 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio. Por filtración y concentración se obtuvo un aceite que se cromatografió sobre gel de sílice (50 g) eluyendo con metanol al 2,5% en diclorometano. Se obtuvo el [1S-[[[2R-hidroxi-3-[(3-metilbutil)-(metilsulfonil)amino]-1S-(fenilmetil)propil]amino]-carbonil]-2,2-dimetilpropil]carbamato de fenilmetilo como un sólido gomoso. Análisis, calculado para C₃₀H₄₅N₃O₆S·2,2H₂O: C, 58,55; H, 8,09; N, 6,83. Encontrado: C, 58,38; H, 7,77; N, 7,10.

Parte B:

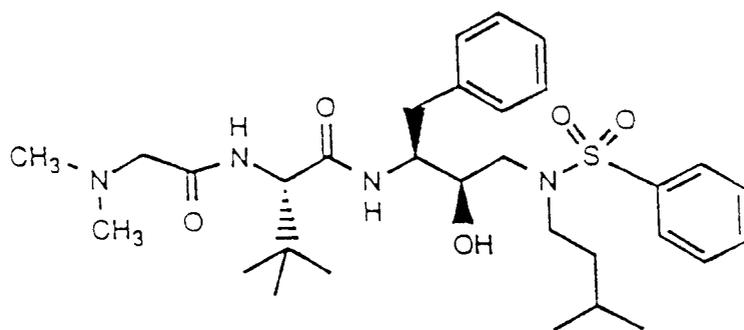
- 50 Una solución de [1S-[[[2R-hidroxi-3-[(3-metilbutil)-(metilsulfonil)amino]-1S-(fenilmetil)propil]amino]-carbonil]-2,2-dimetilpropil]carbamato de fenilmetilo (100 mg, 0,17 milimoles) en metanol (10 ml) se hidrogenó sobre paladio al 10% en carbono durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y se concentró para dar un aceite.

- 55 Parte C:

- 60 Se agitaron N,N-dimetilglicina (20 mg, 0,19 milimoles), N-hidroxibenzotriazol (28 mg, 0,18 milimoles) y EDC (35 mg, 0,18 milimoles) en DMF (4 ml) a la temperatura ambiente durante 40 minutos. Se añadió el producto procedente de la parte B en DMF (4 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas, y se vertió luego en una solución semisaturada de bicarbonato de sodio (50 ml). La mezcla acuosa se extrajo 3 veces con diclorometano (30 ml), y los extractos se lavaron a su vez con agua (30 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio. Por filtración y concentración se obtuvo un aceite. El aceite

se cromatografió sobre gel de sílice (50 g) eluyendo inicialmente con metanol al 2,5 % en diclorometano (400 ml) y luego con metanol al 5 % en diclorometano. Se obtuvo la 2S-[[[(dimetilamino)acetil]amino]-N-[2R-hidroxi-3-[(3-metilbutil)(metilsulfonil)amino]-1S-(fenilmetil)-propil]-3,3-dimetilbutanamida como un sólido blanco. Análisis, calculado para $C_{26}H_{46}N_4O_5S \cdot 0,5CH_2Cl_2$: C, 56,04; H, 8,34; N, 9,87. Encontrado: C, 56,06; H, 8,36; N, 9,70.

Ejemplo 12B



Preparación de 2S-[[[(dimetilamino)acetil]amino]-N-[2R-hidroxi-3-[(3-metil-butil)(fenilsulfonil)amino]-1S-(fenilmetil)propil]-3,3-dimetilbutanamida

Parte A:

A una solución de N-CBZ-L-t-leucina (450 mg, 1,7 milimoles) y N-hidroxibenzotriazol (260 mg, 1,7 milimoles) en DMF (10 ml) se añadió EDC (307 mg, 1,6 milimoles). La solución se agitó durante 60 minutos a la temperatura ambiente y se añadió luego el producto del ejemplo 11, parte A (585 mg, 1,5 milimoles) en DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a la temperatura ambiente, y se vertió luego en una solución semisaturada de bicarbonato de sodio (200 ml). La mezcla acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo (50 ml). Las capas de acetato de etilo reunidas se lavaron con agua (50 ml) y solución saturada de NaCl (50 ml), y se secaron luego sobre sulfato de magnesio. La filtración y concentración produjeron un aceite que se cromatografió sobre gel de sílice (50 g) eluyendo con acetato de etilo al 20 % en hexano. Se obtuvo el [1S-[[[2R-hidroxi-3-[(3-metilbutil)-(fenilsulfonil)amino]-1S-(fenilmetil)propil]amino]carbonil]-2,2-dimetilpropil]carbamato de fenilmetilo como un sólido. Análisis, calculado para $C_{35}H_{47}N_3O_6S$: C, 65,91; H, 7,43; N, 6,59. Encontrado: C, 65,42; H, 7,24; N, 6,55.

Parte B:

Una solución de [1S-[[[2R-hidroxi-3-[(3-metilbutil)-(fenilsulfonil)amino]-1S-(fenilmetil)propil]amino]carbonil]-2,2-dimetilpropil]carbamato de fenilmetilo (200 mg, 0,31 milimoles) en metanol (15 ml) se hidrogenó sobre paladio al 10 % en carbono durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y se concentró para dar un aceite.

Parte C:

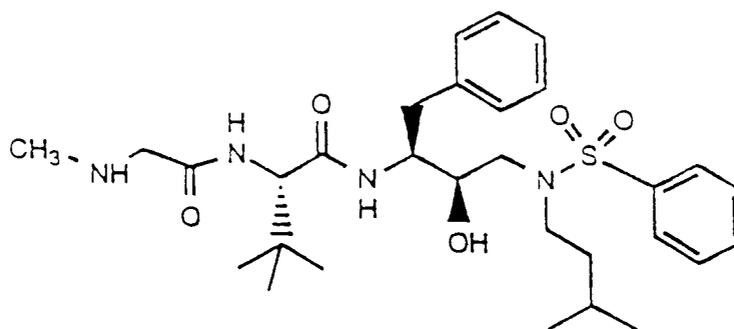
La amina libre resultante de la parte B (150 mg, 0,3 milimoles) se combinó con diisopropiletilamina (114 μ l, 0,33 milimoles) en diclorometano (5 ml). Se añadió a esto cloruro de bromoacetilo (27 μ l, 0,33 milimoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a la temperatura ambiente, se diluyó luego con diclorometano (30 ml) y se extrajo con HCl 1 N, con agua, y luego con solución saturada de NaCl (25 ml de cada uno). La solución orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para dar un sólido. La 2S-[[[bromoacetil]amino]-N-[2R-hidroxi-3-[(3-metilbutil)(fenilsulfonil)amino]-1S-(fenilmetil)propil]-3,3-dimetilbutanoamida era suficientemente pura para uso en el paso inmediatamente siguiente. Este material se puede preparar también empleando anhídrido bromoacético en sustitución del cloruro de bromoacetilo, o pueden utilizarse cloruro de cloroacetilo o anhídrido cloroacético.

Parte D:

El producto de la parte C se disolvió en diclorometano (5 ml) y se añadieron diisopropiletilamina (114 μ l, 0,66 milimoles) e hidrocloreuro de dimetilamina (53 mg, 0,66 milimoles). La mezcla de reacción se

agitó durante 18 horas y se concentró luego en corriente de nitrógeno hasta aproximadamente 1 ml. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (50 g) utilizando metanol al 2% en diclorometano. Se obtuvo la 2S-[[[(dimetilamino)-acetil]-amino]-N-[2R-hidroxi-3-[(3-metilbutil)-(fenilsulfonil)amino]-1S-(fenilmetil)propil]-3,3-dimetilbutanoamida como un sólido. Análisis, calculado para C₃₁H₄₈N₄O₅S: C, 63,24; H, 8,22; N, 9,52. Encontrado: C, 63,03; H, 8,01; N, 9,40.

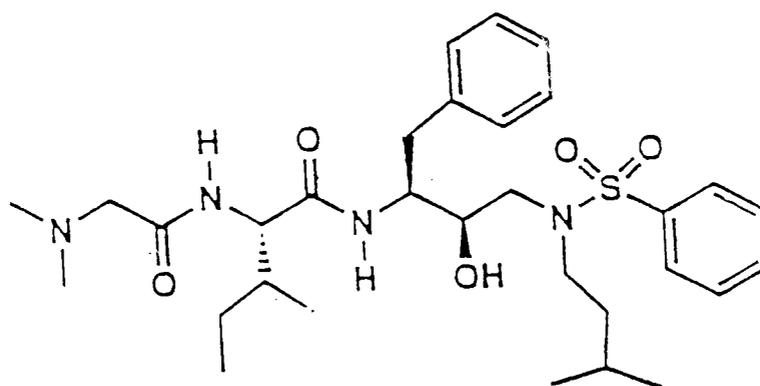
Ejemplo 12C



Preparación de 2S - [[(metilamino)acetil]amino]-N-[2R-hidroxi-3-[(3-metilbutil)(fenilsulfonil)amino]-1S-(fenilmetil)propil]-3,3-dimetilbutanoamida

Se combinaron 2S-[[bromoacetil]amino]-N-[2R-hidroxi-3-[(3-metilbutil)(fenilsulfonil)amino]-1S-(fenilmetil)propil]-3,3-dimetilbutanoamida (103 mg, 0,16 milimoles) y metilamina acuosa al 40% (42 μ l, 0,49 milimoles) en etanol (2 ml) y se agitaron a la temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se trituroó con éter. El material sólido se separó por filtración y el filtrado se concentró para dar un aceite. El aceite se cromatografió sobre sílice (50 g) utilizando metanol al 4% en diclorometano. Se obtuvo la 2S-[[[(metilamino)acetil]amino]-N-[2R-hidroxi-3-[(3-metilbutil)(fenilsulfonil)amino]-1S-(fenilmetil)propil]-3,3-dimetilbutanoamida como un sólido. Análisis, calculado para C₃₀H₄₆N₄O₅S: C, 62,69; H, 8,07; N, 9,75. Encontrado: C, 62,38, H, 8,14; N, 9,60.

Ejemplo 12D



Preparación de 2S - [[(dimetilamino)acetil]amino]-N-[2R-hidroxi-3-[(3-metilbutil)fenilsulfonil]amino]-1S-(fenilmetil)propil]-3S-metil-pentanamida

Parte A:

A una solución del producto amínico del ejemplo 11, parte A, (2,79 g, 7,1 milimoles) en 27 ml de dioxano se añadieron 2,3 g (7,1 milimoles) de éster de N-t-butylcarbonil-L-isoleucina-N-hidroxisuccinamida, y la mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. El contenido de la reacción se concentró a vacío, y el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con hidrogenosulfato de potasio

ES 2 123 065 T3

(acuoso al 5%), bicarbonato de sodio saturado, y cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar 4,3 gramos de material bruto que se cromatógrafió utilizando acetato de etilo:hexano 3:1 para obtener 3,05 g, rendimiento 72 %, de 2S-[[[(1,1-dimetiletóxi)carbónil]amino]-N-[2R-hidroxi-3-[(3-metilbutil)fenilsulfonil]amino]-1S-(fenilmetil)propil]-3-metil-pentanamida.

5

Parte B:

Se disolvieron 3,05 g (5,0 milimoles) del producto de la parte A, en 20 ml de HCl 4 N en dioxano, y se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 1,5 horas. El contenido se concentró a vacío, y se expulsó con éter dietílico. La sal hidrocioruro bruta se bombeó a 1 mm Hg hasta sequedad, para dar 2,54 g de producto como su sal hidrocioruro.

10

Parte C:

Se disolvieron 2,54 g (5,0 milimoles) de hidrocioruro de amina en 50 ml de tetrahidrofurano y se añadieron a esto 1,01 g (10 milimoles) de 4-metil-morfolina, en cuyo momento se formó un precipitado. A esta suspensión se añadió anhídrido cloroacético (0,865 g, 5,0 milimoles) y se agitó durante 40 minutos. El contenido se concentró a vacío, y el residuo se repartió en acetato de etilo (200 ml) y KHSO₄ al 5%. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado y cloruro de sodio saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. La purificación por cromatografía en gel de sílice utilizando un eluyente de acetato de etilo:hexanos 1:1, produjo 1,89 gramos de cloroacetamida pura.

15

20

Parte D:

25

A una solución de cloroacetamida (1,89 g, 3,2 milimoles) procedente de la parte C, en 25 ml de tetrahidrofurano se añadieron 4,0 ml de dimetilamina acuosa al 50 % y la solución se agitó durante 1 hora. La solución se concentró a vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar el producto bruto que se purificó por cristalización en acetato de etilo e isoctano para dar 1,80 g (88 % de rendimiento), p.f. = 121-122°C, HRes.MS. Calculado 589,3424, encontrado 589,3405.

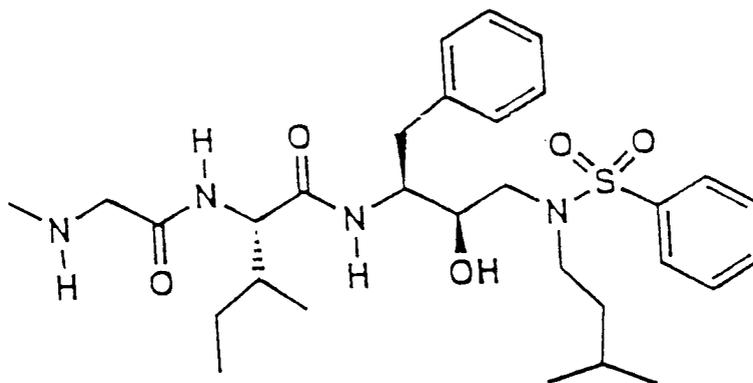
30

Ejemplo 12E

35

40

45



50

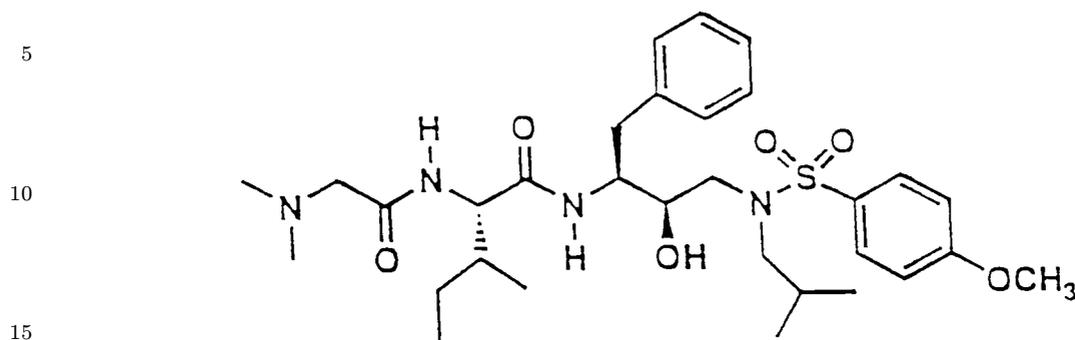
Preparación de 2S - [[(metilamino)acetil]amino]-N-[2R-hidroxi-3-[(3-metilbutil)fenilsulfonil]amino]-1S-(fenilmetil)propil]-3S-metil-pentanamida

55

A una solución de la cloroacetamida del ejemplo 12D, parte C (2,36 g, 4,0 milimoles) en tetrahidrofurano (25 ml) se añadieron 3 ml de metilamina acuosa al 40 % en peso, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. El contenido se concentró y el residuo se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por recristalización en acetato de etilo/heptano; (M+H) 575, HRes. encontrado 575,3267.

60

Ejemplo 12F



20 *Preparación de 2S - [[(dimetilamino)acetil]amino]-N-[2R-hidroxi-3-[(3-metilpropil)(4-metoxifenilsulfonil)amino]-1S-(fenilmetil)propil]-3S-metil-pentanamida*

Parte A:

25 A una solución de 2R-hidroxi-3-[(2-metilpropil)(4-metoxifenilsulfonil)amino]-1-S-propilamina (1,70 g, 4,18 milimoles) en 40 ml de diclorometano se añadió éster de N-carbobenciloxi-L-isoleucina-N-hidroxisuccinamida (1,51 g, 4,18 milimoles) y la solución se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. El contenido se concentró a vacío y el residuo se redisolvió en acetato de etilo. La solución en acetato de etilo se lavó con una solución acuosa de KHSO_4 al 5%, bicarbonato de sodio saturado, y cloruro de sodio saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró para dar 2,47 g de producto bruto. El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice utilizando hexano:acetato de etilo 12:1 como eluyente para dar 2,3 g (84% de rendimiento) de 2-[(carbobenciloxi)amino]-N-[2-hidroxi-3-[(3-metilpropil)(4-metoxifenilsulfonil)amino]-1-(fenilmetil)propil]-3-metil-[4-(R*,S*,S*)]-pentanamida.

30

Parte B:

35 Se disolvieron 1,18 g (1,8 milimoles) del producto de la parte A en 50 ml de metanol, y se añadieron a esto 250 mg de paladio al 10% sobre carbono mientras que se encontraba en corriente de nitrógeno. La suspensión se hidrogenó utilizando 50 psig (3,52 kg/cm² manométricos) de hidrógeno durante 20 horas. El contenido se purgó con nitrógeno y se filtró a través de Celite, después de lo cual se concentró a vacío para dar 935 mg de 2S-(amino)-N-[2R-hidroxi-3-[(3-metilpropil)(4-metoxifenilsulfonil)amino]-1S-(fenilmetil)propil]-3-metil-pentanamida, que se utilizó sin purificación ulterior.

40

Parte C:

45 Se disolvieron 0,935 g (1,8 milimoles) de la amina de la parte B en 15 ml de dioxano y se añadieron a esto 190 mg (1,85 milimoles) de 4-metilmorfolina seguido por 0,315 g (1,8 milimoles) de anhídrido cloroacético. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 3 horas, se concentró a vacío, y se redisolvió en acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se lavó con 50 ml de KHSO_4 acuoso al 5%, NaHCO_3 saturado, y solución saturada de NaCl, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para dar 613 mg (68% de rendimiento) de 2S-[(cloroacetil)amino]-N-[2R-hidroxi-3-[(3-metilpropil)(4-metoxifenilsulfonil)amino]-1S-(fenilmetil)propil]-3S-metil-pentanamida, después de purificación por cromatografía en gel de sílice utilizando hexano:acetato de etilo 1:1.

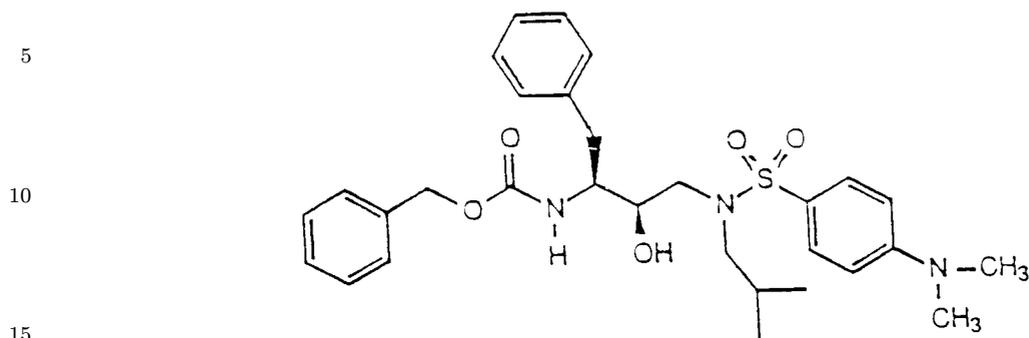
50

Parte D:

55 A una solución de la cloroacetamida de la parte C (673 mg, 1,10 milimoles), en 20 ml de tetrahydrofurano se añadieron 5 ml de dimetilamina acuosa al 50% en peso y la solución se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se redisolvió en 50 ml de acetato de etilo y se lavó con 25 ml de agua. La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar un sólido bruto que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente diclorometano:metanol 97:3 para proporcionar 400 mg de 2S-[[dimetilamino)acetil]amino]-N-[2R-hidroxi-3-[(3-metilpropil)(4-metoxifenilsulfonil)amino]-1S-(fenilmetil)propil]-3S-metil-pentanamida.

60

Ejemplo 13A

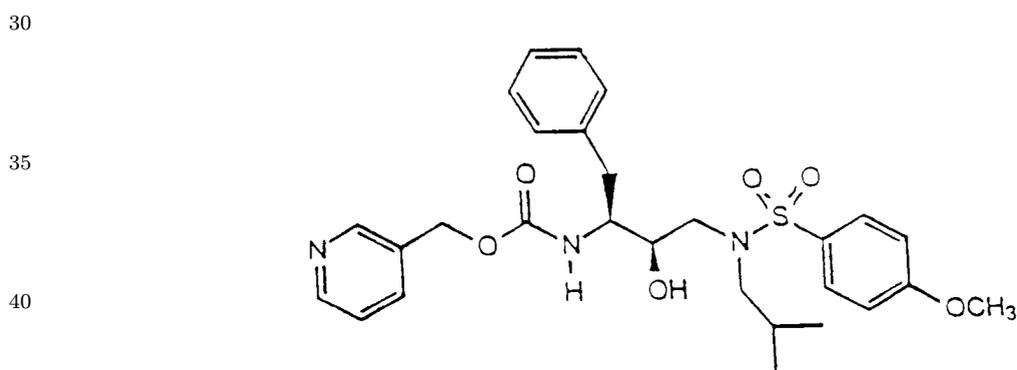


Preparación de ácido [2R - hidroxil-[[4-dimetilaminofenil]sulfonyl](2-metilpropil)amino]-1S-(fenilmetil)propil]-carbámico, éster fenilmetílico

20 A una solución de 100 mg (0,19 milimoles) de ácido [2R-hidroxi-3-[[4-fluorofenil]sulfonyl](2-metilpropil)amino]-1S-(fenilmetil)propil]-carbámico, éster fenilmetílico en 1 ml de piridina se añadieron 53 μ l de trietilamina y 120 μ l (p.95 milimoles) de dimetilamina acuosa al 40%. Después de calentar durante 24 horas a 100°C, se enfrió la solución, se añadió acetato de etilo, se lavó luego con ácido cítrico al 5%, y bicarbonato de sodio saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El sólido resultante se recrystalizó en acetato de etilo/hexano para proporcionar 10 mg del producto deseado; espectro de masas m/e = 1540 (M+H).

25

Ejemplo 13B



45 *Preparación de ácido [2R-hidroxi-3-[[4-metoxifenil]sulfonyl](2-metilpropil)amino]-1S-(fenilmetil)propil]-carbámico, éster 3-piridilmetílico*

Parte A:

50 Una solución de N-benciloxycarbonil-3S-amino-1,2-S-epoxi-4-fenilbutano (50 g, 0,168 moles) e isobutilamina (246 g, 3,24 moles) en 650 ml de alcohol isopropílico se calentó a reflujo durante 1,25 horas. La solución se enfrió a la temperatura ambiente, se concentró a vacío y se vertió luego en 1 l de hexano mantenido en agitación, después de lo cual cristalizó el producto de la solución, se recogió y se secó al aire para dar 57,6 g de N-[3S-benciloxycarbonilamino-2R-hidroxi-4-fenil]-N-isobutilamina, p.f. 108-109,5°C, espectro de masas m/e = 371 (M+H).

55

Parte B:

60 La amina procedente de la parte A (1,11 g, 3,0 milimoles) y trietilamina (124 mg, 3,20 milimoles) en 20 ml de cloruro de metileno se trataron con 715 mg (3,46 milimoles) de cloruro de 4-metoxibencenosulfonylo. La solución se agitó a la temperatura ambiente durante 6 horas, se concentró, se disolvió en acetato de etilo, se lavó luego con hidrogenosulfato de potasio 1 N, bicarbonato de sodio saturado, y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar un aceite transparente. Se recrystalizó

ES 2 123 065 T3

este en éter dietílico para proporcionar 1,27 g de ácido [2R-hidroxi-3-[[4-metoxifenil]sulfonil](2-metilpropil)amino]-1S-(fenilmetil)propil]-carbámico, éster fenilmetílico, p.f. 97-101°C, espectro de masas m/e = 541 (M+H).

5 Parte C:

Una solución de 930 mg (3,20 milimoles) del producto de la parte B en 30 ml de metanol se hidrogenó en presencia de 70 mg de un catalizador de paladio al 10% en carbono a 40 psig (2,81 kg/cm² manométricos) durante 17 horas, se separó el catalizador por filtración, y la solución se concentró para proporcionar 704 mg de [2R-hidroxi-3-[[4-metoxifenil]sulfonil](2-metilpropil)amino]-1S-(fenilmetil)propilamina, espectro de masas m/e = 407 (M+H), que se utilizó directamente en el paso inmediatamente siguiente sin purificación.

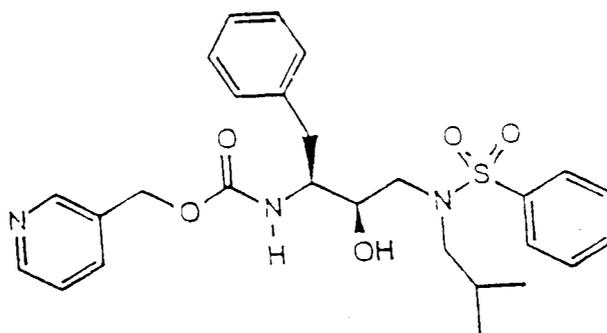
15 Parte D:

A una solución de 2,5 g (22,9 milimoles) de 3-piridilcarbinol en 100 ml de acetonitrilo anhidro se añadieron 8,8 g (34,4 milimoles) de carbonato de N,N'-disuccinimidilo y 5,55 ml (68,7 milimoles) de piridina. La solución se agitó durante 1 hora y se concentró luego a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó luego con bicarbonato de sodio saturado, y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar 5,3 g de carbonato de N-hidroxisuccinimida-3-piridilmetilo, espectro de masas m/e = 251 (M+H), que se utilizó directamente en el paso siguiente sin purificación.

20 Parte E:

A una solución de la amina de la parte C (2,87 g, 7,0 milimoles) y 1,38 ml de trietilamina en 24 ml de cloruro de metileno anhidro se añadió una solución de 1,65 g (6,6 milimoles) de carbonato de N-hidroxisuccinimida-3-piridilo de la parte D en 24 ml de cloruro de metileno. La solución se agitó durante 1 hora. Se añadieron 100 ml de cloruro de metileno, se lavó luego con bicarbonato de sodio saturado, y con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar 3,69 g de producto bruto. La cromatografía sobre gel de sílice utilizando 2% metanol/cloruro de metileno proporcionó 3,27 g de ácido [2R-hidroxi-3-[[4-metoxifenil]sulfonil](2-metilpropil)amino]-1S-(fenilmetil)propil]-carbámico, éster 3-piridilmetílico, espectro de masas m/e = 548 (M+Li).

35 Ejemplo 13C



50 *Preparación de ácido [2R-hidroxi-3-[(fenilsulfonil)(2-metilpropil)amino]-1S-(fenilmetil)propil]-carbámico, éster 3-piridilmetílico*

55 Parte A:

Una solución de N-benciloxicarbonil-3S-amino-1,2-S-epoxi-4-fenilbutano (50 g, 0,168 moles) e isobutilamina (246 g, 3,24 moles) en 650 ml de alcohol isopropílico se calentó a reflujo durante 1,25 horas. La solución se enfrió a la temperatura ambiente, se concentró a vacío y se vertió en 1 l de hexano con agitación, después de lo cual el producto se cristalizó de la solución, se recogió y se secó al aire para dar 57,6 g de N-[3S-benciloxicarbonilamino-2R-hidroxi-4-fenil]-N-isobutilamina, p.f. 108-109,5°C, espectro de masas m/e = 371 (M+H).

Parte B:

La amina de la parte A (0,94 g, 2,5 milimoles) y trietilamina (288 mg, 2,85 milimoles) en 20 ml de cloruro de metileno se trató con 461 mg (2,61 milimoles) de cloruro de bencenosulfonilo. La solución se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas, se concentró, se disolvió en acetato de etilo, se lavó luego con hidrogenosulfato de potasio 1 N, bicarbonato de sodio saturado, y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar un aceite transparente. Se recristalizó éste en éter dietílico y hexano para proporcionar 0,73 g de ácido [2R-hidroxi-3-[(fenilsulfonil)(2-metilpropil)amino]-1S-(fenilmetil)propil]-carbámico, éster fenilmetílico, p.f. 95-99°C, espectro de masas m/e = 511 (M+H).

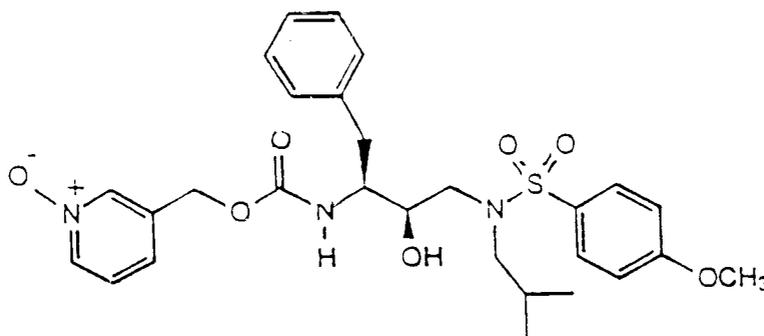
Parte C:

Una solución de 500 mg de ácido [2R-hidroxi-3-[(fenilsulfonil)(2-metilpropil)amino]-1S-(fenilmetil)propil]-carbámico, éster fenilmetílico en 20 ml de metanol se hidrogenó en presencia de 250 mg de un catalizador de paladio al 10 % sobre carbono a 40 psig (2,81 kg/cm² manométricos) durante 3 horas, se separó el catalizador por filtración, y la solución se concentró para proporcionar 352 mg de [2R-hidroxi-3-[(fenilsulfonil)-2-metilpropil)-amino]-1S-(fenilmetil)propilamina, espectro de masas m/e = 377 (M+H), que se utilizó directamente en el paso siguiente sin purificación.

Parte D:

A una solución de 1,24 milimoles de 5-norborneno-2,3-dicarboximido-carbonoclorhidrato (Henklein, P., et al., Synthesis 1987, 166-167) en 1 ml de cloruro de metileno anhidro, se añadió una solución de 43 µl (2,44 milimoles) de 3-piridilcarbinol y 129 µl (1,6 milimoles) de piridina en 1 ml de cloruro de metileno a 0°C en atmósfera de nitrógeno. Después de 4 horas a la temperatura ambiente, se añadieron 150 mg (0,4 milimoles) de [2R-hidroxi-3-[(fenilsulfonil)-2-metilpropil)amino]-1S-(fenilmetil)propilamina de la parte C anterior y 100 µl de piridina. Después de agitar durante 15 horas a la temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo, se lavó luego con ácido clorhídrico 1 N, bicarbonato de sodio saturado, y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar 175 mg de producto bruto. La cromatografía sobre gel de sílice utilizando 1 % metanol/cloruro de metileno proporcionó 69 mg de ácido [2R-hidroxi-3-[(fenilsulfonil)(2-metilpropil)amino]-1S-(fenilmetil)propil]-carbámico puro, éster 3-piridilmetílico, espectro de masas m/e = 512,2267 (M+H); calculado para C₂₇H₃₃N₃O₅S, 512,2219.

Ejemplo 13D



Preparación de ácido [2R-hidroxi-3-[[4-metoxifenil)sulfonil](2-metilpropil)amino]-1S-(fenilmetil)propil]-carbámico, N-óxido del éster 3-piridilmetílico

A una solución de 211 mg (0,39 milimoles) de ácido [2R-hidroxi-3-[[4-metoxifenil)sulfonil](2-metilpropil)amino]-1S-(fenilmetil)propil]-carbámico, éster 3-piridilmetílico en 5 ml de cloruro de metileno a 0°C se añadieron 500 mg de ácido 3-cloroperbenzoico al 50 %. Después de agitar a la temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió acetato de etilo, se lavó la solución con bicarbonato de sodio saturado, solución de hidróxido de amonio 0,2 N y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar 200 mg de producto bruto. Se cromatografió éste sobre material C18 en fase inversa utilizando 20-40 % acetonitrilo/agua, y luego 100 % de acetonitrilo para proporcionar 90 mg del producto deseado, que se recristalizó luego en acetato de etilo/isooctano para dar 34 mg de ácido [2R-hidroxi-3-[[4-metoxifenil)sulfonil](2-metilpropil)amino]-1S-(fenilmetil)propil]-carbámico, N-óxido del

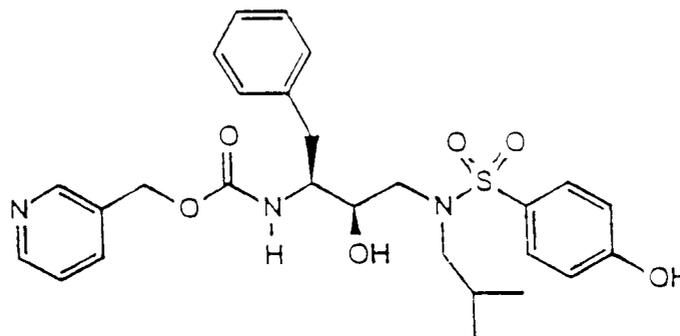
éster 3-piridilmetílico; espectro de masas $m/e = 564$ (M+Li).

Ejemplo 13E

5

10

15



20 *Preparación de ácido [2R-hidroxi-3-[[4-hidroxi-fenil]sulfonyl](2-metilpropil)amino]-1S-(fenilmetil)propil]-carbámico, éster 3-piridilmetílico*

Parte A:

25 Una solución de 0,98 g (1,85 milimoles) de ácido [2R-hidroxi-3-[[4-fluorofenil]sulfonyl](2-metilpropil)amino]-1S-(fenilmetil)propil]-carbámico, éster fenilmetílico, en 3,8 ml de DMF anhidra se añadió a 22 mg (7,4 milimoles) de hidruro de sodio al 80% en 2 ml de DMF. Se añadieron a esta mezcla 0,40 g (3,7 milimoles) de alcohol bencílico. Al cabo de 2 horas, la solución se enfrió a 0°C, se añadió agua, y luego acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido cítrico al 5%, bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar 0,90 g de material bruto. Este se cromatografió sobre alúmina básica utilizando 3% de metanol/cloruro de metileno para proporcionar 0,70 g de [2R-hidroxi-3-[(2-metilpropil)(4-hidroxi-fenil)sulfonyl]-amino-1S-(fenilmetil)propil]amina, carbamato cíclico; espectro de masas $m/e = 509$ (M+H).

35 Parte B:

A una solución de 0,65 g (1,28 milimoles) del carbonato cíclico de la parte A en 15 ml de etanol, se añadieron 2,6 ml (6,4 milimoles) de solución de hidróxido de sodio 2,5 N. Después de 1 hora a reflujo, se añadieron 4 ml de agua y la solución se calentó a reflujo durante 8 horas más. Se separaron las materias volátiles, se añadió acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar 550 mg de 2R-hidroxi-3-[(2-metilpropil)(4-hidroxi-fenil)sulfonyl]amino-1S-(fenilmetil)propilamina bruta.

Parte C:

45

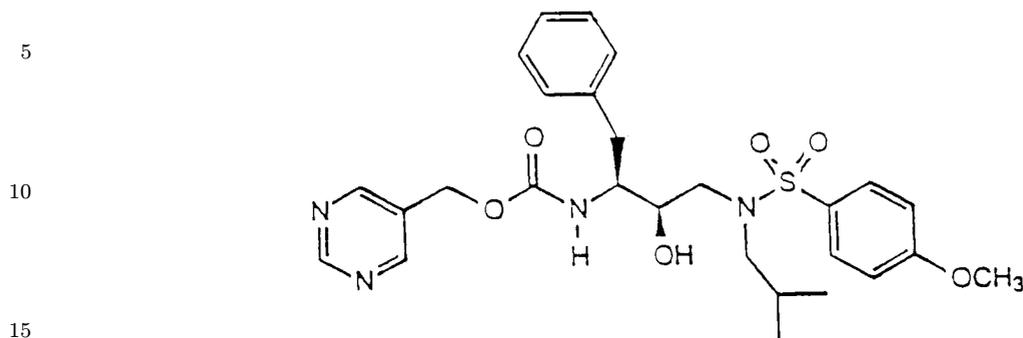
Una solución de 2R-hidroxi-3-[(2-metilpropil)(4-benciloxifenil)sulfonyl]amino-1S-(fenilmetil)propilamina bruta en 10 ml de etanol se hidrogenó en presencia de 500 mg de un catalizador de paladio al 10% sobre carbono a 50 psig (3,52 kg/cm² manométricos) de hidrógeno durante 2 horas. El catalizador se separó por filtración y el disolvente se separó a vacío para proporcionar 330 mg de 2R-hidroxi-3-[(2-metilpropil)(4-hidroxi-fenil)-sulfonyl]amino-1S-(fenilmetil)propionamida, espectro de masas $m/e = 393$ (M+H).

50 Parte D:

A una solución de 320 mg (0,82 milimoles) de la amina de la parte C en 6 ml de DMF, se añadieron 192 mg (0,76 milimoles) de carbonato de N-hidroxisuccinimida-3-piridilmetilo. Después de 15 horas a la temperatura ambiente, se separó la DMF a vacío, se añadió acetato de etilo, se lavó con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar 390 mg de material bruto. La cromatografía sobre gel de sílice utilizando 50-80% acetato de etilo/hexano proporcionó 180 mg de ácido [2R-hidroxi-3-[[4-hidroxi-fenil]sulfonyl](2-metilpropil)amino]-1S-(fenilmetil)propil]-carbámico, éster 3-piridilmetílico, espectro de masas $m/e = 528$ (M+H).

60

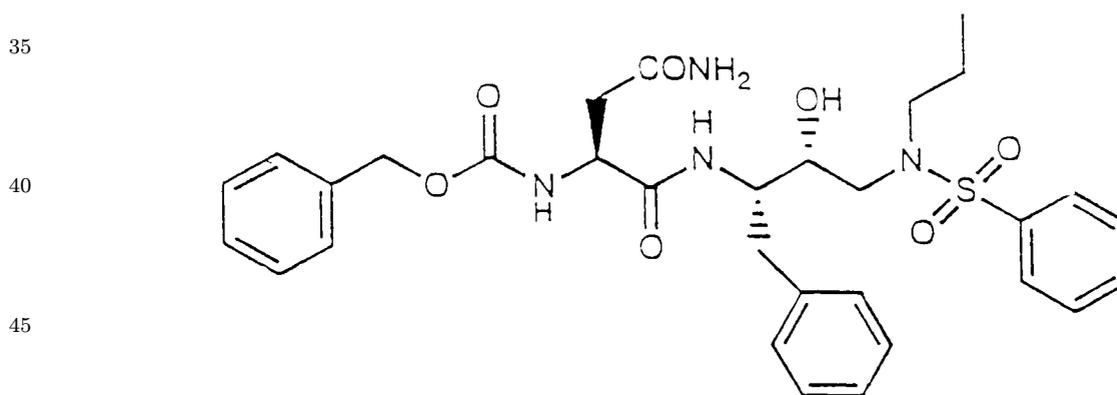
Ejemplo 13F



Preparación de ácido [2R-hidroxi-3-[[4-metoxifenil]sulfonyl]-(2-metilpropil)amino]-1S-(fenilmetil)propil]-carbámico, éster 5-pirimidilmetílico

20 A una solución de 9,5 mg (0,09 milimoles) de 5-pirimidilcarbinol en 1 ml de acetonitrilo anhidro a la temperatura ambiente, se añadieron 24 mg (0,09 milimoles) de carbonato de N,N'-disuccinimidilo y 19,1 μ l (0,24 milimoles) de piridina. Después de agitar durante 5 horas, se añadieron 32 mg (0,08 milimoles) de 2R-hidroxi-3-[[2-metilpropil]-(4-metoxifenil)sulfonyl]amino-1S-(fenilmetil)propilamina y la solución se agitó durante 48 horas. Después de concentración a vacío, se añadió cloruro de metileno, se lavó luego con una mezcla 1:1 de bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar 27 mg de producto bruto. La cromatografía sobre gel de sílice utilizando 2% metanol/cloruro de metileno proporcionó 22 mg del producto deseado, espectro de masas m/e = 543 (M+H).

30 Ejemplo 14

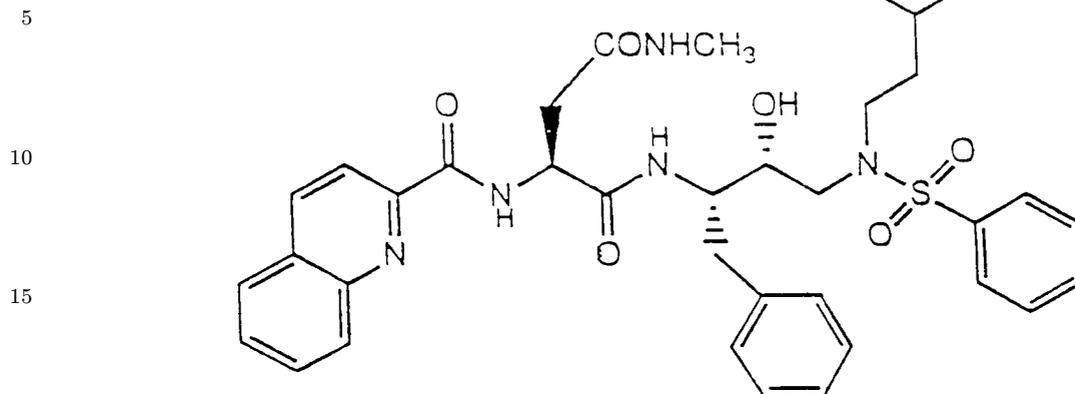


50 Preparación de fenilmetil[[3-amino-1S-[[2R-hidroxi-3-[(3-propil)(fenilsulfonyl)amino]-1S-(fenilmetil)propil]-carbámico]-3-oxopropil]carbamato

55 Se desprotegió fenilmetil[2R-hidroxi-3-[(3-propil)(fenilsulfonyl)amino]-1S-(fenilmetil)propil]-carbamato (200 mg, 0,40 milimoles) por hidrogenación sobre paladio al 10% en carbono y la amina libre resultante se acopló con N-CBZ-L-asparagina (157 mg, 0,42 milimoles) en presencia de N-hidroxibenzotriazol (114 mg, 0,84 milimoles) y EDC (130 mg, 0,67 milimoles) para dar fenilmetil[[3-amino-1S-[[2R-hidroxi-3-[(3-propil)(fenilsulfonyl)amino]-1S-(fenilmetil)propil]-carbámico]-3-oxopropil]carbamato como un sólido. Análisis calculado para $C_{31}H_{38}N_4O_7S \cdot 0,2H_2O$: C, 60,61; H, 6,30; N, 9,12. Encontrado: C, 60,27; H, 6,16; N, 8,93.

60

Ejemplo 15A



Preparación de N1-[2R-hidroxi-3-[(3-metilbutil)(fenilsulfonil)amino]-N4-metil-1S-(fenilmetil)propil]-2S-[(2-quinolinilcarbonyl)amino]butanodiamida

Parte A:

Se preparó N2-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-N-metil-L-asparagina a partir de éster α -benílico del ácido Boc-L-aspártico (1,0 g, 3,09 milimoles), hidrocloreto de metilamina (209 mg, 3,09 milimoles), EDC (711 mg, 3,7 milimoles), 1-hidroxibenzotriazol (627 mg, 4,63 milimoles) y N-metilmorfolina (0,7 ml, 6,3 milimoles), en DMF (20 ml). Después de agitar durante la noche a la temperatura ambiente (t.a.) la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, bicarbonato de sodio saturado, ácido cítrico al 5% y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar un aceite. El aceite se recogió en 20 ml de etanol seco, y se hidrogenó en presencia de 10% peso/peso de Pd al 10% sobre C a la presión atmosférica y a la temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró para dar una espuma sólida blanca, 670 mg.

Parte B:

Una solución de [2R-hidroxi-3-[(3-metilbutil)-(fenilsulfonil)amino]-1S-(fenilmetil)-propil]carbamato de fenilmetilo (310 mg, 0,59 milimoles) en metanol (10 ml) se hidrogenó sobre paladio al 10 en carbono durante 3 h, se filtró a través de tierra de diatomeas y se concentró para dar el producto como un aceite (214 mg). Esta amina libre (208 mg, 0,53 milimoles) se acopló con N2-[(1,1-dimetiletoxi)-carbonil]-N-metil-L-asparagina (137 mg, 0,56 milimoles) en presencia de N-hidroxibenzotriazol (102 mg, 0,76 milimoles) y EDC (130 mg, 0,67 milimoles) para dar 290 mg de N1[2R-hidroxi-3-[(3-metilbutil)(fenilsulfonil)-amino]-N4-metil-1S-(fenilmetil)propil]-2S-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]butanodiamida.

Parte C:

Se agitó N1[2R-hidroxi-3-[(3-metilbutil)(fenilsulfonil)amino]-N4-metil-1S-(fenilmetil)propil]-2S-[(1,1-dime-tiletoxicarbonil)amino]butanodiamida (270 mg, 0,43 milimoles) en HCl 4 N en dioxano (5 ml) a t.a. durante 0,5 h. Se evaporaron a sequedad el disolvente y el exceso de reactivo. El producto se secó a vacío. Este material (125 mg, 0,225 milimoles) se hizo reaccionar luego con éster de N-hidroxisuccinimida del ácido 2-quinoleína-carboxílico (61 mg, 0,225 milimoles) y N-metilmorfolina (50 μ l, 0,45 milimoles) en cloruro de metileno (2 ml) durante 3 h. El producto, N1-[2R-hidroxi-3-[(3-metilbutil)(fenilsulfonil)amino]-N4-metil-1S-(fenilmetil)propil]-2S-[(2-quinolinilcarbonyl)amino]butanodiamida se purificó por cromatografía en gel de sílice. Análisis, calculado para $C_{36}H_{43}N_5O_6S \cdot 0,2H_2O$: C, 63,83; H, 6,45; N, 10,34. Encontrado: C, 63,64; H, 6,40; N, 10,34.

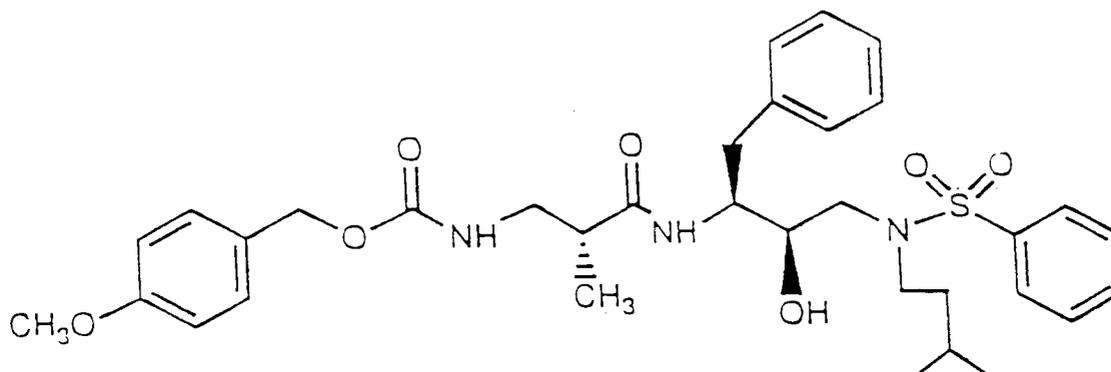
Ejemplo 15B

Seguendo los procedimientos indicados anteriormente, se preparó también el compuesto siguiente:

5

10

15



Preparación de ácido [3-[[2-hidroxi-3-[(3-metilbutil) (fenilsulfonil)amino]-1-(fenilmetil)propil]amino]-2-metil-3-oxopropil]-carbámico, éster (4-metoxifenil)metílico, [1S-[1R*(S*),2S*]]

20

En este caso, 4,10 g (7,8 milimoles) de ácido [2R-hidroxi-3-[(3-metilbutil)(fenilsulfonil)amino]-1S-(fenilmetil)propil]-carbámico, éster fenilmetílico, [R-(R*,S*)], se hidrogenaron en una solución de metanol y etanol utilizando como catalizador Pd/C al 10% a 50 psig (3,52 kg/cm² manométricos) de hidrógeno durante 3 horas. Se filtró el catalizador y los disolventes se separaron a vacío para dar 3,0 gramos de amina libre.

25

30

En un matraz separado, se añadieron 2,09 g (7,8 milimoles) de N-Moz-AMBA a 10 ml de dimetilformamida y 1,58 g (1,5 equivalentes), de N-hidroxibenzotriazol, y la solución se enfrió a 5°C. Se añadieron a esta solución 1,49 g (7,8 milimoles) de EDC, y la solución se agitó durante 30 min. Se añadieron a esto la amina libre en 10 ml de dimetilformamida, y la reacción se agitó durante 20 horas. Se separó el disolvente por evaporación, y el material bruto se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa de acetato de etilo se lavó con hidrogenosulfato de potasio al 5% y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar 2,58 gramos de producto puro después de recristalización en acetato de etilo, éter y hexanos. Rendimiento 52%.

35 Ejemplo 16

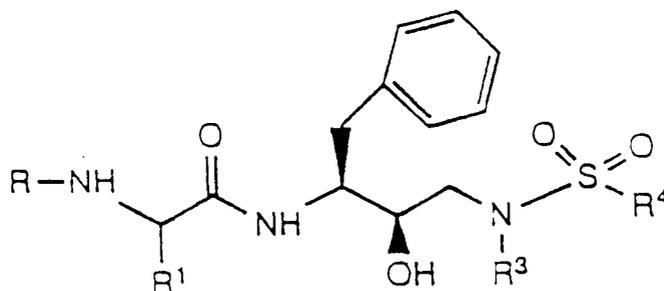
Siguiendo los procedimientos de los ejemplos 1-15, se prepararon los compuestos que se muestran en la tabla 3.

40

TABLA 3

45

50



55

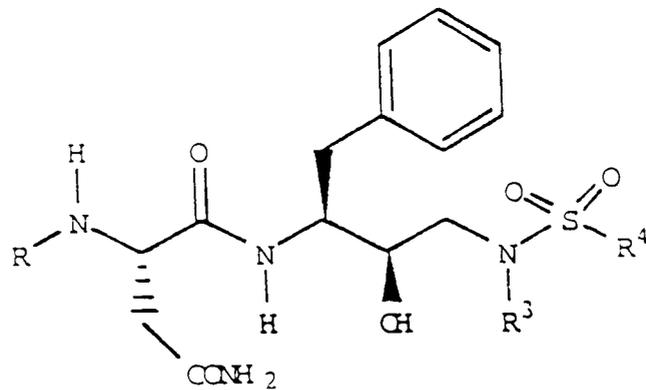
Entrada N°	R	R ¹	R ³	R ⁴
1	Cbz	t-Butilo	Isoamilo	Metilo
2	N,N-dimetilglicina	t-Butilo	Isoamilo	Metilo
3	Cbz	Isopropilo	Isoamilo	Fenilo
4	Cbz	sec-Butilo	Isoamilo	Fenilo

60

TABLA 3 (Continuación).

Entrada N°	R	R ¹	R ³	R ⁴
5	Cbz	CH ₂ C(O)NH ₂	n-Propilo	Fenilo
6	N-metilglicina	t-Butilo	Isoamilo	Fenilo
7	Cbz	t-Butilo	Isobutilo	Fenilo
8	N,N-dimetilglicina	t-Butilo	Isoamilo	Fenilo
9	N-Metilglicina	t-Butilo	Isoamilo	Fenilo
10	N,N-Dimetilglicina	t-Butilo	Isobutilo	(4-OCH ₃)Fenilo
11	N-metilglicina	t-butilo	Isobutilo	(4-OCH ₃)Fenilo

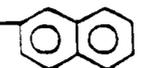
TABLA 4



Entrada N°	R	R ³	R ⁴
1	Cbz ^a	CH ₃	n-Butilo
2	Cbz	Isobutilo	CH ₃
3	Cbz	Isobutilo	n-Butilo
4	Q ^b	Isobutilo	n-Butilo
5	Cbz	Isopropilo	n-Butilo
6	Q	Isopropilo	n-Butilo
7	Cbz	C ₆ H ₅	n-Butilo
8	Cbz	-CH ₂ -	n-Butilo
9	Cbz	-CH ₂ -	n-Butilo
10	Q	-CH ₂ -	n-Butilo
11	Cbz		n-Butilo
12	Cbz	Isobutilo	n-Propilo

ES 2 123 065 T3

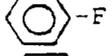
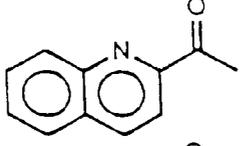
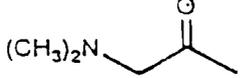
TABLA 4 (Continuación)

Entrada N°	R	R ³	R ⁴	
5	13	Cbz	Isobutilo	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
10	14	Cbz	(R) -CH(CH ₃) - 	n-Butilo
15	15	Cbz	CH ₂ - 	Isopropilo
15	16	Cbz	-CH ₂ - 	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂
15	17	Cbz	Isobutilo	-CH ₂ CH ₃
15	18	Cbz	Isobutilo	-CH(CH ₃) ₂
20	19	Cbz	Isobutilo	
20	20	Q	-Butilo	
25	21	Cbz	-CH ₂ - 	-(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂
25	22	Cbz	(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	-CH(CH ₃) ₂
25	23	Q	Isobutilo	-CH(CH ₃) ₂
30	24	Cbz	Isobutilo	-C(CH ₃) ₃
30	25	Q	Isobutilo	-C(CH ₃) ₃
35	26	Cbz	-CH ₂ - 	-C(CH ₃) ₃
35	27	Q	-CH ₂ - 	-C(CH ₃) ₃
40	28	Cbz	-(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	-C(CH ₃) ₃
40	29	Q	-(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	-C(CH ₃) ₃
45	30	Cbz	-CH ₂ C ₆ H ₅	-C(CH ₃) ₃
45	31	Q	-CH ₂ C ₆ H ₅	-C(CH ₃) ₃
50	32	Cbz	-(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	-C(CH ₃) ₃
50	33	Cbz	-(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	-C(CH ₃) ₃
55	34	Cbz	n-Butilo	-C(CH ₃) ₃

60

ES 2 123 065 T3

TABLA 4 (Continuación)

5	Entrada	No. R	R ³	R ⁴
10	35	Cbz	n- Pentilo	-C(CH ₃) ₃
	36	Cbz	n-Hexilo	-C(CH ₃) ₃
	37	Cbz	-CH ₂ - 	-C(CH ₃) ₃
15	38	Cbz	-CH ₂ C(CH ₃) ₃	-C(CH ₃) ₃
	39	Q	-CH ₂ C(CH ₃) ₃	-C(CH ₃) ₃
20	40	Cbz	-CH ₂ CH ₂ -N 	-C(CH ₃) ₃
25	41	Cbz	-CH ₂ C ₆ H ₅ OCH ₃ (para)	-C(CH ₃) ₃
	42	Cbz	-CH ₂ - 	-C(CH ₃) ₃
30	43	Cbz	-CH ₂ - 	-C(CH ₃) ₃
	44	Cbz	-(CH ₂) ₂ C(CH ₃) ₃	-C(CH ₃) ₃
35	45	Q	-(CH ₂) ₂ C(CH ₃) ₃	-C(CH ₃) ₃
	46	Cbz	-(CH ₂) ₄ OH	-C(CH ₃) ₃
40	47	Q	-(CH ₂) ₄ OH	-C(CH ₃) ₃
	48	Q	-CH ₂ - 	-C(CH ₃) ₃
45	49	Q	-CH ₂ - 	-C(CH ₃) ₃
	50	Cbz	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-C ₆ H ₅
50	51		-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-C ₆ H ₅
55	52		-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-C ₆ H ₅
60				

ES 2 123 065 T3

TABLA 4 (Continuación)

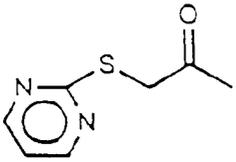
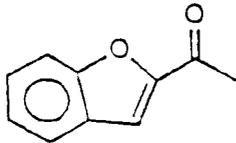
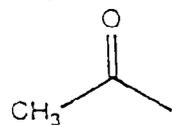
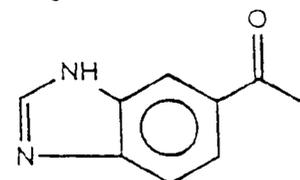
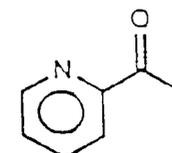
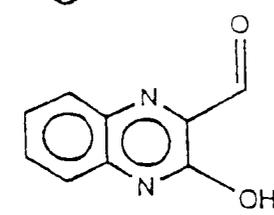
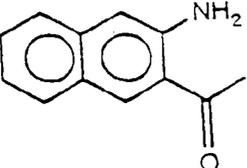
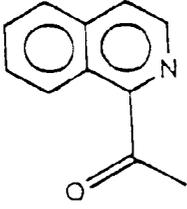
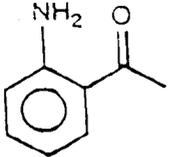
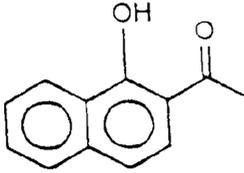
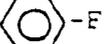
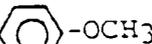
5	Entrada	No.	R	R ³	R ⁴
10	53			-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-C ₆ H ₅
15	54			-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-C ₆ H ₅
20	55			-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-C ₆ H ₅
25	56			-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-C ₆ H ₅
30	57			-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-C ₆ H ₅
35	58			-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-C ₆ H ₅
40	59			-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-C ₆ H ₅
45					
50					
55					
60					

TABLA 4 (Continuación)

5	Entrada	No.	R	R ³	R ⁴
10	60			-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-C ₆ H ₅
15	61			-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-C ₆ H ₅
20	62			-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-C ₆ H ₅
30	63			-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-C ₆ H ₅
35	64			-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-C ₆ H ₅
40	65			-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-C ₆ H ₅
50					
55					
60					

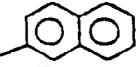
ES 2 123 065 T3

TABLA 4 (Continuación)

5	Entrada	No.	R	R ³	R ⁴
10	66			-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-C ₆ H ₅
15					
20	67			-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-C ₆ H ₅
25	68			-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-C ₆ H ₅
30	69			-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-C ₆ H ₅
35	70		Q	-CH ₂ Ph	-Ph
40	71		Q	-CH ₂ - 	-Ph
45	72		Q	-CH ₂ - 	-Ph
50	73		Q	-CH ₂ - 	-Ph
55	74		Q	-CH ₂ - 	-Ph
60					

ES 2 123 065 T3

TABLA 4 (Continuación)

Entrada	No.	R	R ³	R ⁴
5				
10	75	Q	-CH ₂ - 	-Ph
	76	Q	-CH ₂ CH=CH ₂	-Ph
15	77	Q	- 	-Ph
	78	Q	- 	-Ph
20	79	Q	-CH ₂ CH ₂ Ph	-Ph
	80	Q	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	-Ph
	81	Q	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	-Ph
25	82	Q	-CH ₂ CH ₂ -N 	-Ph
	83	Q	-CH ₃	-Ph
30	84	Q	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ SCH ₃	-Ph
	85	Q	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ CH ₃	-Ph
35	86	Q	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	- 
	87	Q	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ - 
40	88	Q	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
	89	Q	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-CH ₃
	90	Q	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	- 
45	91	Q	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	- 
	92	Q	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	- 
50	93	Q	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	- 
55				
60				

ES 2 123 065 T3

TABLA 4 (Continuación)

Entrada	No.	R	R ³	R ⁴
94	Q	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-C ₆ H ₄ -OCH ₃	
95	Q	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-C ₆ H ₄ -NO ₂	
96	Q	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-C ₆ H ₄ -NO ₂	
97	Q	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-C ₆ H ₄ -CF ₃	
98	Q	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-C ₆ H ₄ -NHAc	
99	Q	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-C ₆ H ₄ -Cl	
100	Q	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-C ₆ H ₄ -CH ₃	
101	Q	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-C ₆ H ₄ -CO ₂ CH ₃	
102	Q	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-C ₆ H ₅	
103	Q	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-C ₆ H ₄ -F	
104	Q	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-C ₆ H ₄ -NHAc	
105	Q	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-C ₆ H ₄ -CH ₃	
106	Q	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-C ₆ H ₄ -OCH ₃	
107	Q	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	-C ₆ H ₄ -OCH ₃	

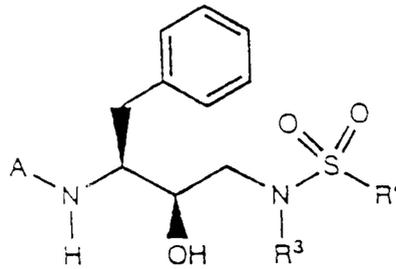
^a benciloxycarbonilo

^b 2-quinolinilcarbonilo

55

60

TABLA 5

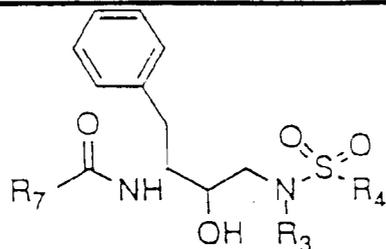


Entrada	A	R ³	R ⁴
1	Cbz-Val	Isoamilo	-C ₆ H ₅
2	Cbz-Leu	Isoamilo	-C ₆ H ₅
3	Cbz-Ile	Isoamilo	-C ₆ H ₅
4	Ac-D- <u>homo</u> -Phe	Isobutilo	metilo
5	Qui-Orn(g-Cbz)	-CH ₂ - 	-C ₆ H ₅
6	Cbz-Asn	-CH ₂ CH=CH ₂	-C ₆ H ₅
7	Acetil-t-BuGly	Isoamilo	-C ₆ H ₅
8	Acetil-Phe	Isoamilo	-C ₆ H ₅
9	Acetil-Ile	Isoamilo	-C ₆ H ₅
10	Acetil-Leu	Isoamilo	-C ₆ H ₅
11	Acetil-His	Isoamilo	-C ₆ H ₅
12	Acetil-Thr	Isoamilo	-C ₆ H ₅
13	Acetil-NHCH(C(CH ₃) ₂ (SCH ₃))C(O)	Isoamilo	-C ₆ H ₅
14	Cbz-Asn	Isoamilo	-C ₆ H ₅
15	Cbz-Ala	Isoamilo	-C ₆ H ₅
16	(N,N-dimetilglicinil)Val	Isoamilo	-C ₆ H ₅
17	(N-metilglicinil)Val	Isoamilo	-C ₆ H ₅
18	(N,N-dimetilglicinil)Ile	Isoamilo	-C ₆ H ₅
19	(N-metilglicinil)Ile	Isoamilo	-C ₆ H ₅
20	Cbz-Ala	Isoamilo	-C ₆ H ₅
21	Cbz-β-cianoAla	Isoamilo	-C ₆ H ₅
22	Cbz-t-BuGly	Isoamilo	-C ₆ H ₅
23	Q-t-BuGly	Isoamilo	-C ₆ H ₅
24	Q-SCH ₃ Cys	Isoamilo	-C ₆ H ₅
25	Cbz-SCH ₃ Cys	Isoamilo	-C ₆ H ₅
26	Q-Asp	Isoamilo	-C ₆ H ₅
27	Cbz-(NHCH(C(CH ₃) ₂ (SCH ₃))C(O)-	Isoamilo	-C ₆ H ₅
28	Cbz-EtGly	Isoamilo	-C ₆ H ₅
29	Cbz-PrGly	Isoamilo	-C ₆ H ₅
30	Cbz-Thr	Isoamilo	-C ₆ H ₅
31	Q-Phe	Isoamilo	-C ₆ H ₅
32	Cbz-Phe	Isoamilo	-C ₆ H ₅
33	CH ₂ =CHCH ₂ O)C=O)	Isobutilo	-C ₆ H _y (4-OCH ₃)

ES 2 123 065 T3

TABLA 5A

5
Entrada



		MEDIDA DE MASA		
	R ³	R ⁴	R ⁷	FORM. MOL. CALC. ENCON. M+H
1				C ₂₇ H ₃₈ N ₂ O ₅ S 503.2661 503.2624
2				C ₂₈ H ₄₀ N ₂ O ₅ S 517.2736 517.2777
3				C ₂₉ H ₄₂ N ₂ O ₅ S 531.2893 531.2916
4				C ₃₂ H ₄₀ N ₂ O ₅ S 565.2736 565.2731
5				C ₃₀ H ₃₅ N ₃ O ₅ S 550.2376 550.2427

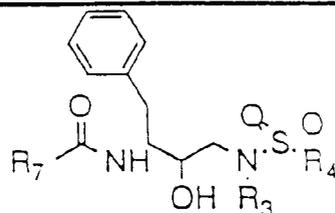
55

60

ES 2 123 065 T3

TABLA 5A (Continuación)

5
Entrada



20
25
30

		MEDIDA DE MASA		
		FORM. MOL.	CALC.	ENCON.
6		C ₃₀ H ₃₈ N ₂ O ₅ S	539(M+H)	539
7		C ₂₉ H ₃₆ N ₂ O ₅ S	?	?
8		C ₃₀ H ₃₈ N ₂ O ₅ S	539.2580 (M+H)	539.2591

35

40

45

50

55

60

ES 2 123 065 T3

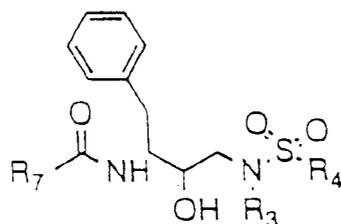
TABLA 5A (Continuación)

5

Entrada

10

15

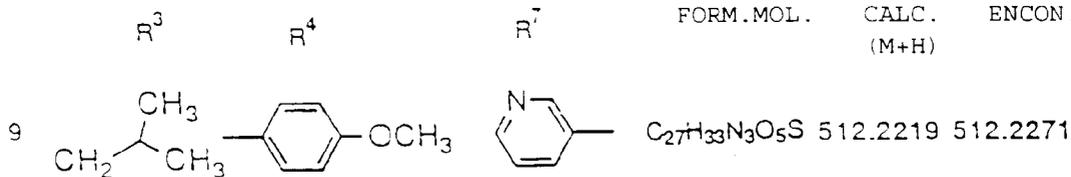


20

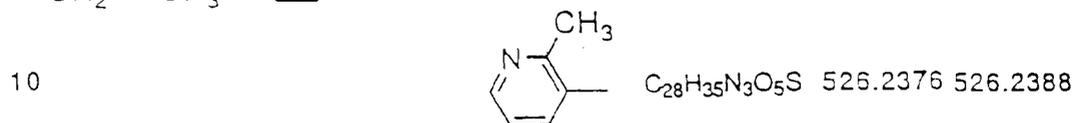
MEDIDA DE MASA

FORM. MOL. CALC. ENCON.
(M+H)

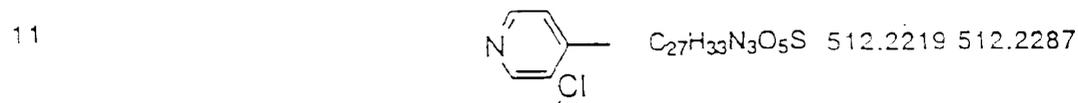
25



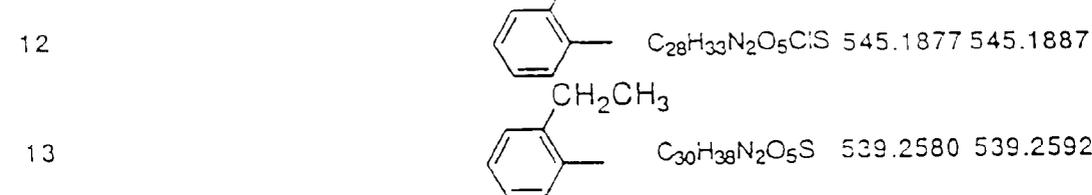
30



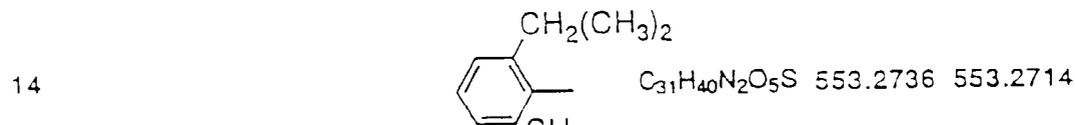
35



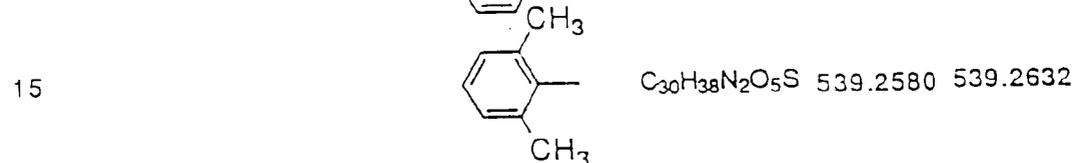
40



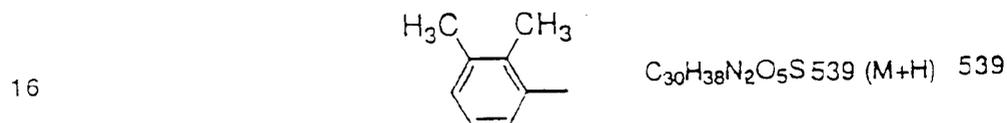
45



50



55



60

ES 2 123 065 T3

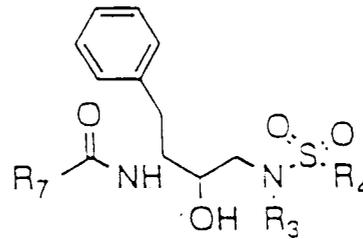
TABLA 5A (Continuación)

5

Entrada

10

15



20

25

	R ³	R ⁴	R ⁷	MEDIDA DE MASA		
				FORM. MOL.	CALC.	ENCON.
17				C ₂₉ H ₃₆ N ₂ O ₇ S ₂	589.2042	589.2086 (M+H)

30

18				C ₂₉ H ₃₆ N ₂ O ₇ S ₂	595.2124	595.2103 (M+Li)
----	--	--	--	--	----------	--------------------

35

19				C ₂₉ H ₃₆ N ₂ O ₇ S ₂	595.2124	595.2191 (M+Li)
----	--	--	--	--	----------	--------------------

40

20				C ₃₀ H ₃₈ N ₂ O ₇ S ₂	609.2281	609.2313 (M+Li)
----	--	--	--	--	----------	--------------------

45

21				C ₃₀ H ₃₈ N ₂ O ₇ S ₂	603.2199	603.2247 (M+H)
----	--	--	--	--	----------	-------------------

50

22				C ₃₀ H ₃₈ N ₂ O ₇ S ₂	603.2199	603.2266 (M+H)
----	--	--	--	--	----------	-------------------

55

60

ES 2 123 065 T3

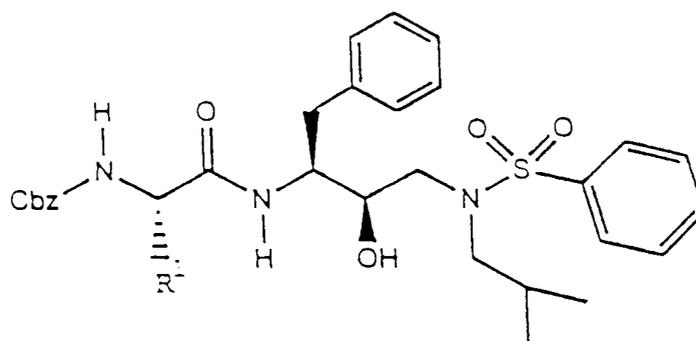
TABLA 5A (Continuación)

Entrada	Chemical Structure			MEDIDA EXACTA DE MASA		
	R ³	R ⁴	R ⁷	FORM. MOL.	CALC. (M+H)	ENCON. (M+H)
23						
24				C ₂₇ H ₃₂ N ₂ O ₄ S	481.2161	481.2213
25				C ₂₈ H ₃₅ N ₂ O ₅ S	511.2267	511.2319
26				C ₂₉ H ₃₆ N ₂ O ₅ S	525.2423	525.2469
27				C ₂₉ H ₃₆ N ₂ O ₅ S	525.2428	525.2464
28				C ₂₉ H ₃₆ N ₂ O ₅ S	525.2423	525.2432
29				C ₂₉ H ₃₆ N ₂ O ₆ S	541.2372	541.2332
30				C ₂₉ H ₃₆ N ₂ O ₆ S	541.2372	541.2355
31				C ₂₉ H ₃₆ N ₂ O ₆ S	541.2372	541.2329

TABLA 5B

Tabla	Entrada	CI ₅₀ (μM) o % inhibición
1A	3	0.02
5A	1	0.04
5A	3	0.02
5A	4	0.01
5A	5	0.026
5A	6	0.023
5A	7	0.007
5A	9	0.067
5A	11	0.018
5A	12	0.006
5A	13	0.0098
5A	14	0.049
5A	16	0.008
5A	17	59 % @ 10μM
5A	18	0.13
5A	19	0.092
5A	20	85 % @ 1μM
5A	22	63 % @ 1μM
5A	24	0.047
5A	25	0.014
5A	26	0.005
5A	28	0.015
5A	29	0.19
5A	30	0.03
5A	31	0.02

TABLA 6



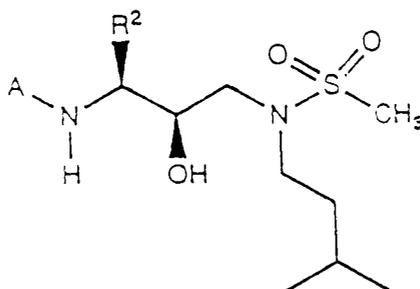
Entrada	R ¹
1	CH ₂ SO ₂ CH ₃
2	(R)-CH(OH)CH ₃
3	CH(CH ₃) ₂
4	(R,S)CH ₂ SOCH ₃
5	CH ₂ SO ₂ NH ₂

ES 2 123 065 T3

TABLA 6 (Continuación).

Entrada	R ¹
6	CH ₂ SCH ₃
7	CH ₂ CH(CH ₃) ₂
8	CH ₂ CH ₂ C(O)NH ₂
9	(S)-CH(OH)CH ₃
10	-CH ₂ C ≡ C-H

TABLA 7



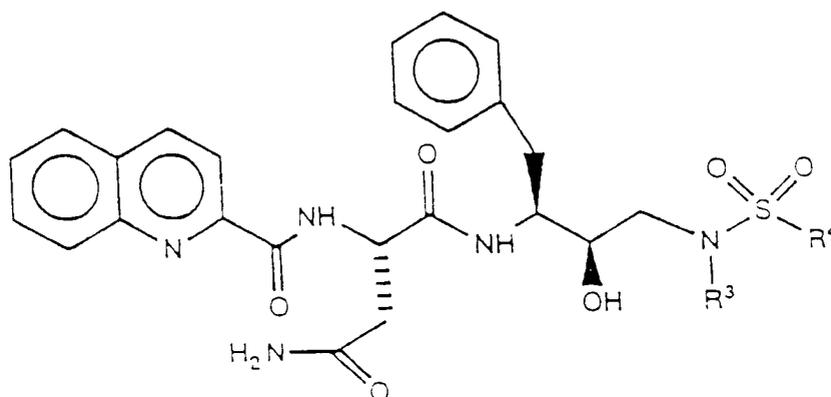
Entrada	R ²	A
1	n-Bu	Cbz-Asn
2	ciclohexilmetilo	Cbz-Asn
3	n-Bu	Boc
4	n-Bu	Cbz
5	C ₆ H ₅ CH ₂	Boc
6	p-F-C ₆ H ₅ CH ₂	Cbz
7	C ₆ H ₅ CH ₂	benzofilo
8	ciclohexilmetilo	Cbz
9	n-Bu	Q-Asn
10	ciclohexilmetilo	Q-Asn
11	C ₆ H ₅ CH ₂	Cbz-Ile
12	C ₆ H ₅ CH ₂	Q-Ile
13	p-F-C ₆ H ₅ CH ₂	Cbz-t-BuGly
14	C ₆ H ₅ CH ₂	Q-t-BuGly
15	C ₆ H ₅ CH ₂	Cbz-Val
16	C ₆ H ₅ CH ₂	Q-Val
17	2-naftilmetilo	Cbz-Asn
18	2-naftilmetilo	Q-Asn
19	2-naftilmetilo	Cbz
20	n-Bu	Cbz-Val
21	n-Bu	Q-Val
22	n-Bu	Q-Ile
23	n-Bu	Cbz-t-BuGly
24	n-Bu	Q-buGly
25	p-F-(C ₆ H ₄)CH ₂	Q-Asn
26	p-F(C ₆ H ₄)CH ₂	Cbz
27	p-F(C ₆ H ₄)CH ₂	Cbz-Asn
28	C ₆ H ₅ CH ₂	Cbz-propargilglicina
29	C ₆ H ₅ CH ₂	Q-propargilglicina
30	C ₆ H ₅ CH ₂	Acetilpropargilglicina

TABLA 8

5

10

15



20

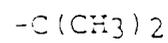
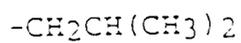
Entrada

R³

R⁴

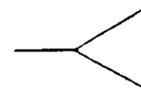
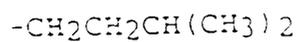
25

1



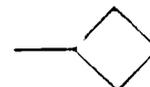
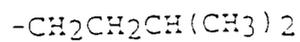
30

2

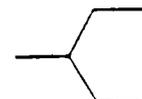
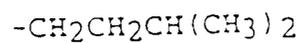


35

3

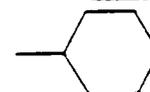


4



40

5



45

50

55

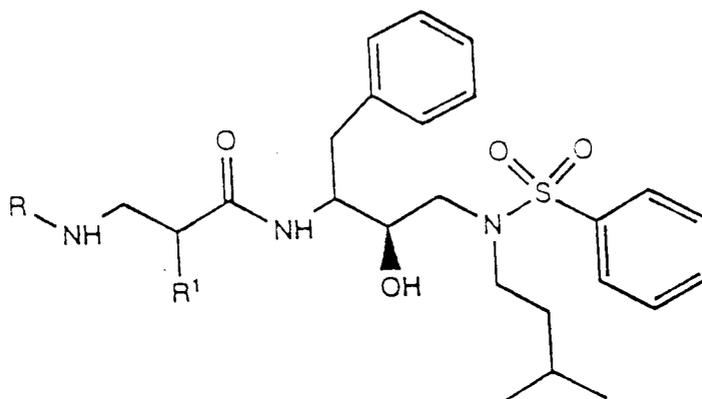
60

TABLA 9

5

10

15



20

Entrada	R	R ¹
1		-CH ₃
2		-CH ₃
3		-CH(CH ₃) ₂
4		-CH(CH ₃) ₂
5		-C(CH ₃) ₃
6		-CH ₃
7		-CH ₃

25

30

35

40

45

50

55

60

TABLA 9 (Continuación)

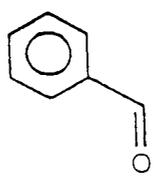
5	Entrada	R	R ¹
10	8	$\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-}$	-CH ₃
15	9		-CH ₃
20	10	$\text{CH}_3\text{NH-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-}$	-CH ₃
25	11	$(\text{CH}_3)_2\text{CH-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-}$	-CH ₃
30	12	$\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-}$	-CH ₃
35	13	$(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-}$	-CH ₃
40	14	$\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-}$	-CH ₃
55			
60			

TABLA 9 (Continuación)

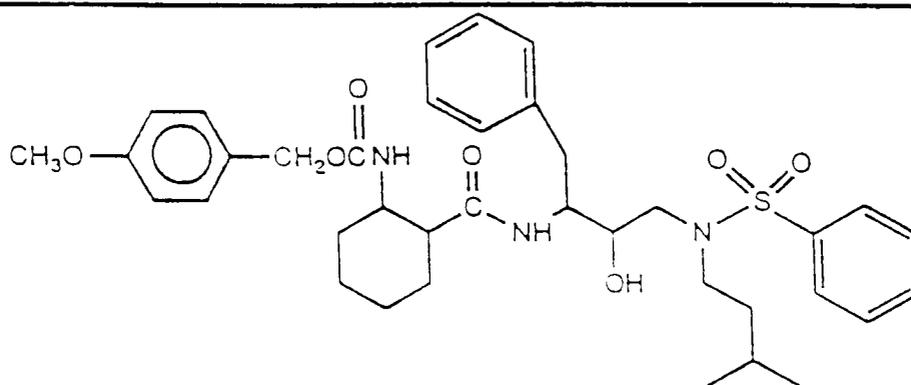
5

Entrada

10

15

15

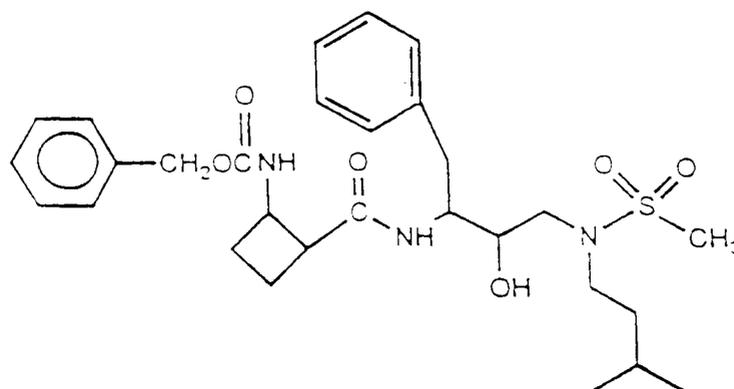


20

25

30

15



35

40

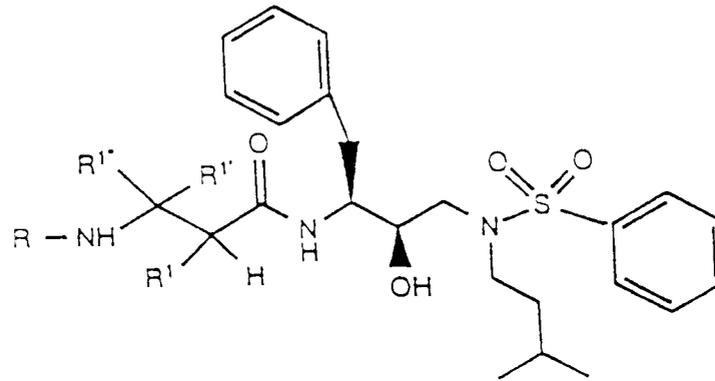
45

50

55

60

TABLA 10



20

Entrada	R ¹	R ^{1'}	R ^{1''}	R
1	H	H	H	
2	H	H	H	
3	H	CH ₃	H	
4	H	CH ₃	CH ₃	
5	H	H	CO ₂ CH ₃	
6	H	H	H	
7	H	H	H	
8	H	H	CONH ₂	Cbz
9	H	H	CONH ₂	2-quinolinilcarbonilo

25

30

35

40

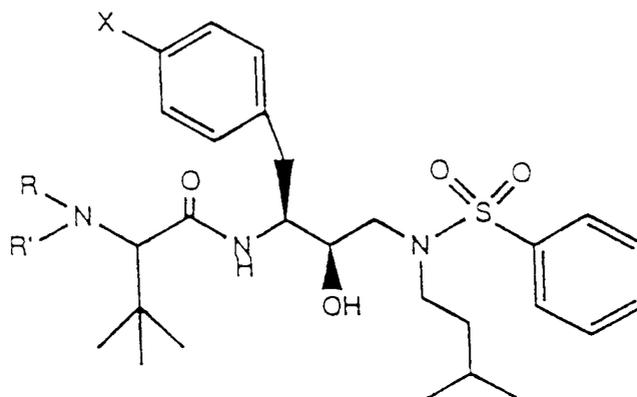
45

50

55

60

TABLA 11



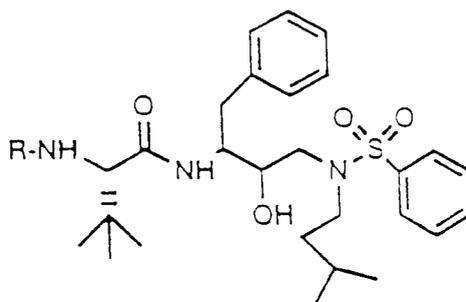
20

Entrada	R	R'	X
1	R=H	R' ¹ =H	X=H
2	R=Me	R'=Me	X=H
3	R=H	R'=Me	X=H
4	R=Me	R'=Me	X=F
5	R=H	R'=Me	X=F
6	R=Cbz	R'=Me	X=H
7	R=H	R'=Bz	X=H
8	R + R' = pirrol		X=H

25

30

TABLA 12



50

Entrada	Grupo acilo (R)
1	benciloxycarbonilo
2	t-butoxicarbonilo
3	acetilo
4	2-quinolilcarbonilo
5	fenoxiacetilo
6	benzoílo
7	metiloxaloílo
8	pivaloílo
9	trifluoroacetilo
10	bromoacetilo

55

60

ES 2 123 065 T3

TABLA 12 (Continuación).

Entrada	Grupo acilo (R)
5	11 hidroxiacetilo
	12 morfolinilacetilo
	13 N,N-dimetilaminoacetilo
10	14 N-bencilaminoacetilo
	15 N-fenilaminoacetilo
	16 N-bencil-N-metilaminoacetilo
	17 N-metil-N-(2-hidroxietil)aminoacetilo
	18 N-metilcarbamoílo
15	19 3-metilbutirilo
	20 N-isobutilcarbamoílo
	21 succinoil-(3-carboxipropionilo)
	22 carbamoílo
20	23 N-(2-indanil)aminoacetilo

25

30

35

40

45

50

55

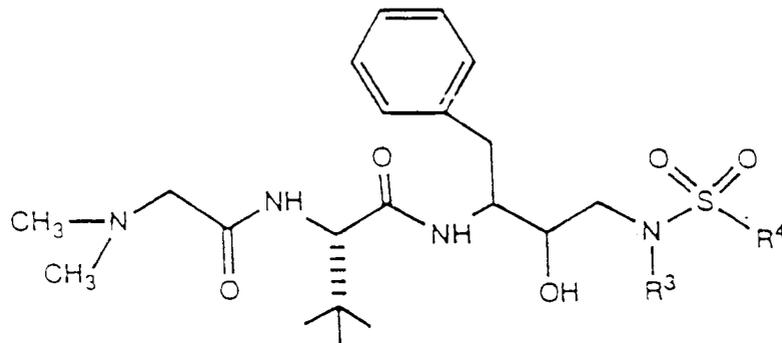
60

TABLA 13

5

10

15



20

25

30

35

40

45

50

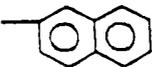
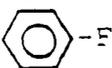
55

60

Entrada	R ³	R ⁴
1	-CH ₃	-n-Butilo
2	-isobutilo	-CH ₃
3	-isobutilo	-n-butilo
4	-isopropilo	-n-butilo
5	-C ₆ H ₅	-n-butilo
6	-CH ₂ - 	-n-butilo
7	-CH ₂ - 	-n-butilo
8		-n-butilo
9	-isobutilo	-n-propilo
10	-isobutilo	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
11	-(R)-CH(CH ₃)- 	-n-butilo
12	-CH ₂ - 	-isopropilo
13	-CH ₂ - 	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂
14	isobutilo	-CH ₂ CH ₃
15	-isobutilo	-CH(CH ₃) ₂
16	-isobutilo	

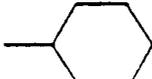
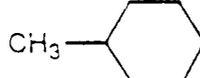
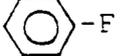
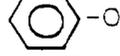
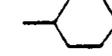
ES 2 123 065 T3

TABLA 13 (Continuación)

Entrada	R ³	R ⁴
17	-CH ₂ - 	-(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂
18	(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	-CH(CH ₃) ₂
19	isobutilo	-CH(CH ₃) ₂
20	isobutilo	-C(CH ₃) ₃
21	-CH ₂ - 	-C(CH ₃) ₃
22	-(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	-C(CH ₃) ₃
23	-CH ₂ C ₆ H ₅	-C(CH ₃) ₃
24	-(CH ₂) ₂ C ₅ H ₅	-C(CH ₃) ₃
25	n-butilo	-C(CH ₃) ₃
26	n-pentilo	-C(CH ₃) ₃
27	n-hexilo	-C(CH ₃) ₃
28	-CH ₂ - 	-C(CH ₃) ₃
29	-CH ₂ C(CH ₃) ₃	-C(CH ₃) ₃
30	-CH ₂ CH ₂ -N 	-C(CH ₃) ₃
31	-CH ₂ C ₆ H ₅ OCH ₃ (para)	-C(CH ₃) ₃
32	-CH ₂ - 	-C(CH ₃) ₃
33	-CH ₂ - 	-C(CH ₃) ₃
34	-(CH ₂) ₂ C(CH ₃) ₃	-C(CH ₃) ₃
35	-(CH ₂) ₄ OH	-C(CH ₃) ₃
36	-CH ₂ - 	-C(CH ₃) ₃

ES 2 123 065 T3

TABLA 13 (Continuación)

5	Entrada	R ³	R ⁴
10	37	-CH ₂ - 	-C(CH ₃) ₃
	38	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-C ₆ H ₅
	39	isoamilo	-CH ₂ C(CH ₃) ₃
15	40		-CH ₂ C(CH ₃) ₃
20	41		-CH ₂ C(CH ₃) ₃
	42	isobutilo	-CH ₂ C(CH ₃) ₃
	43	-CH ₂ Ph	-Ph
25	44	-CH ₂ - 	-Ph
	45	-CH ₂ - 	-Ph
30	46	-CH ₂ - 	-Ph
	47	-CH ₂ - 	-Ph
35	48	-CH ₂ - 	-Ph
	49	-CH ₂ CH=CH ₂	-Ph
40	50	- 	-Ph
	51		-Ph
	52	-CH ₂ CH ₂ Ph	-Ph
	53	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	-Ph
45	54	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	-Ph
	55	-CH ₂ CH ₂ -N 	-Ph
50	56	-CH ₃	-Ph

55

60

TABLA 13 (Continuación)

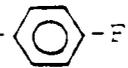
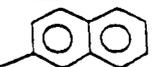
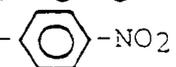
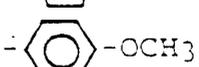
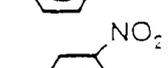
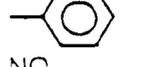
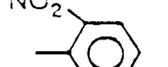
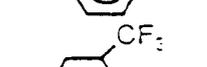
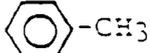
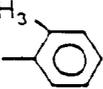
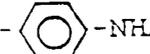
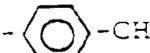
5	Entrada	R ³	R ⁴
	57	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ SCH ₃	-Ph
10	58	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ CH ₃	-Ph
	59	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	- 
15	60	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ - 
	61	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
	62	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-CH ₃
20	63	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	- 
	64	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	- 
25	65	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	- 
	66	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	- 
30	67	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	- 
	68	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	- 
35	69	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	- 
40	70	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	- 
	71	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	- 
45	72	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	- 
50			
55			
60			

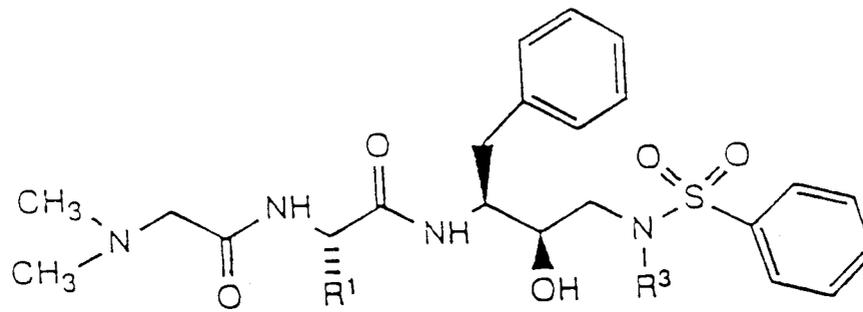
TABLA 13 (Continuación)

Entrada	R ³	R ⁴
73	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-  -CH ₃ CO ₂ CH ₃ 
74	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	- 
75	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	- 
76	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-  -F
77	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-  -NHAc
78	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-  -CH ₃
79	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-  -OCH ₃
80	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	-  -OCH ₃

^a benciloxycarbonilo

^b 2-quinolinilcarbonilo

TABLA 14



20

Entrada	R ¹	R ³
1	C(CH ₃) ₃	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂
2	CH ₂ C ≡ CH	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂
3	C(CH ₃) ₂ (SCH ₃)	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂
4	C(CH ₃) ₂ (S(O)CH ₃)	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂
5	C(CH ₃) ₂ (S(O) ₂ CH ₃)	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂
6	C(CH ₃) ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂
7	C(CH ₃) ₃	
8	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH(CH ₃) ₂
9	CH(CH ₂ CH ₃)(CH ₃)	CH ₂ CH(CH ₃) ₂

25

30

35

40

45

50

55

60

TABLA 14A

5

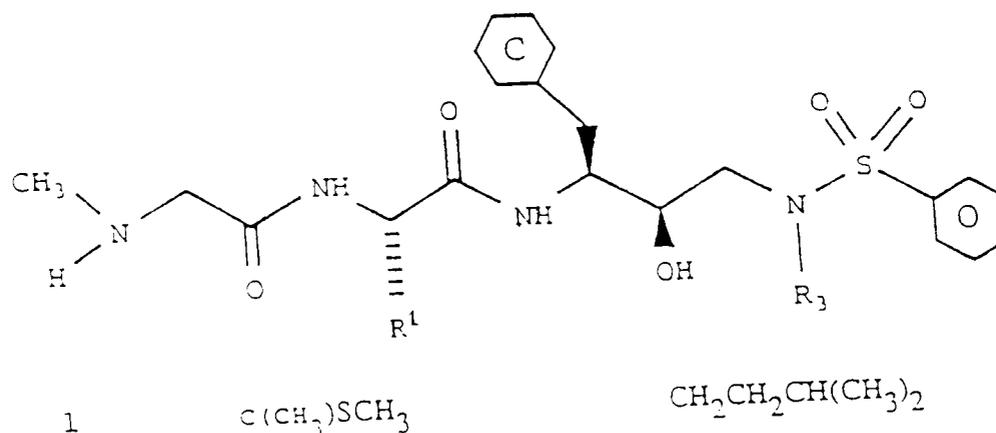
Entrada

10

15

20

25



Ejemplo 17

30

Los compuestos de la presente invención son inhibidores eficaces de la proteasa de HIV. Utilizando un ensayo enzimático como se describe más adelante, los compuestos indicados en los ejemplos descritos en esta memoria inhibían la enzima de HIV. Los compuestos preferidos de la presente invención y su valor CI_{50} calculado (concentración inhibidora del 50 %, es decir, la concentración para la cual el compuesto inhibidor reduce la actividad de la enzima en un 50 %) se muestran en la Tabla 16. El método enzimático se describe a continuación. El sustrato es 2-Ile-Nle-Phe(p-NO₂)-Gln-ArgNH₂. El control positivo es MVT-101 [Miller, M. et al., *Science*, 246, 1149 (1989)]. Las condiciones de ensayo son como sigue:

Tampón de ensayo: fosfato de sodio 20 mM, pH 6,4
 glicerol al 20 %
 EDTA 1 mM
 DTT 1 mM
 CHAPS 0,1 %

45

El sustrato arriba descrito se disuelve en DMSO, y se diluye luego 10 veces en tampón de ensayo. La concentración final del sustrato en el ensayo es 80 μ M.

De diluye la proteasa de HIV en el tampón de ensayo hasta una concentración final de enzima de 12,3 nanomolar, basada en un peso molecular de 10.780.

La concentración final de DMSO es 14 % y la concentración final de glicerol es 18 %. El compuesto de ensayo se disuelve en DMSO y se diluye en DMSO hasta 10x la concentración de ensayo; se añaden 10 μ l de la preparación de enzima, se mezclan los materiales y la mezcla se incuba luego a la temperatura ambiente durante 15 minutos. La reacción enzimática se inicia por adición de 40 μ l de sustrato. El aumento de fluorescencia se observa para 4 tiempos puntuales (0, 8, 16 y 24 minutos) a la temperatura ambiente. Cada ensayo se realiza en pocillos duplicados.

Los ejemplos que anteceden pueden repetirse con éxito similar sustituyendo las sustancias reaccionantes descritas genérica o específicamente y/o las condiciones de operación de esta invención en lugar de las utilizadas en los ejemplos que anteceden.

TABLA 15A

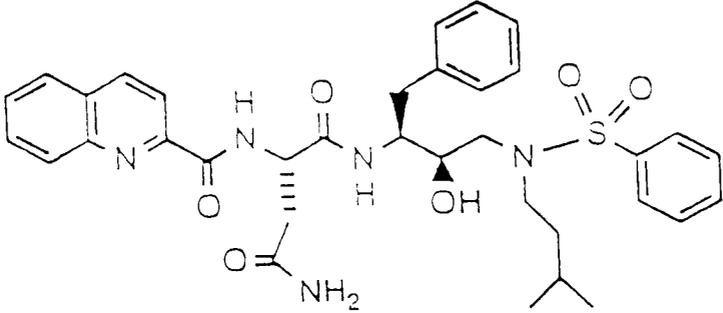
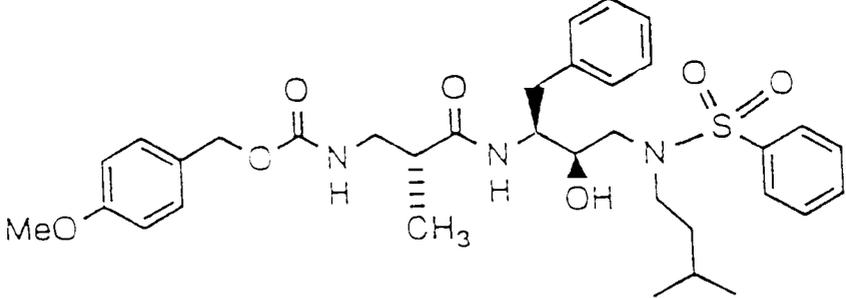
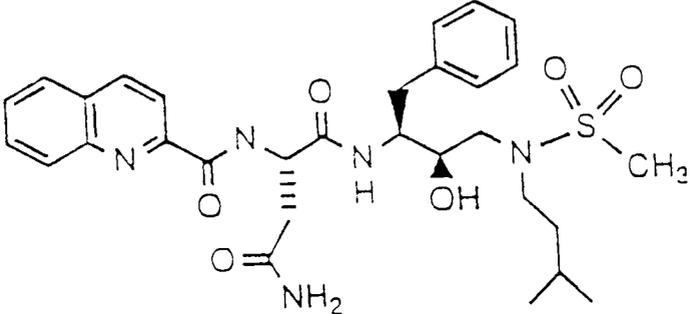
5	Entrada	Compuesto	CI ₅₀ (nanomolar)
10	1		1.5
20	2		1.4
30	3		27
45			
50			
55			
60			

TABLA 15A (Continuación)

5	Entrada	Compuesto	CI ₅₀ (nanomolar)
10	4		3.6
25	5		4.2
40	6		3.5
50	7		81
60			

ES 2 123 065 T3

TABLA 15B

Ej.	Tabla	Entrada	CI ₅₀ (μM) o % inhib.	
5	16	3	1	0.081
	16	3	2	38 % @ 0.1 uM, 90 % @ 1.0 uM
	16	3	4	0.0024
10	16	3	6	0.0018
	16	3	8	0.003
	16	3	10	0.0025
	16	3	12	0.0016
	16	4	102	0.0015
15	16	5	1	0.0014
	16	5	14	0.0022
	16	5	22	0.0018
	16	5	33	0.0044
20	16	5	34	0.0020
	16	7	31	0.0028
	16	7	32	0.0015
	16	11	1	0.13
25	16	11	9	41 % @ 0.1 uM, 86 % @ 1 uM
	16	12	10	0.0033
	16	14	3	0.0049
	16	14	10	0.0032

30 Ejemplo 18

Se determinó la eficacia de los compuestos enumerados en la Tabla 15 en el ensayo enzimático descrito anteriormente y en un ensayo con células CEM.

35 El método de ensayo de inhibición del HIV de células con infección aguda es un ensayo colorimétrico automático basado en tetrazolio, esencialmente como ha sido publicado por Pauwles et al., *J. Virol. Methods*, **20**, 309-321 (1988). Los ensayos se realizaron en placas de cultivo de tejidos de 96 pocillos. Células CEM, una línea de células CD4⁺, se cultivaron en medio RPMI-1640 (Gibco) suplementado con 10 % de suero de ternero fetal y se trataron luego con Polybrene (2 μg/ml). Se dosificó un volumen de 40 80 μl de medio que contenía 1 x 10⁴ células en cada pocillo de la placa de cultivo de tejidos. Se añadió a cada pocillo un volumen de 100 μl del compuesto de ensayo disuelto en medio de cultivo de tejidos (o medio sin compuesto de ensayo como control) hasta alcanzar la concentración final deseada, y las células se incubaron a 37°C durante 1 hora. Se diluyó un cultivo congelado de HIV-1 en medio de cultivo hasta una concentración de 5 x 10⁴ TCID₅₀ por ml (TCID₅₀ = la dosis de virus que infecta el 50 % de las 45 células en cultivo de tejido), y se añadió un volumen de 20 μl de la muestra de virus (que contenía 1000 TCID₅₀ de virus) a los pocillos que contenían compuesto de ensayo y a pocillos que contenían solamente medio (células de control infectadas). Varios pocillos recibieron medio de cultivo sin virus (células de control no infectadas). Análogamente, se determinó la toxicidad intrínseca del compuesto de ensayo por adición de medio sin virus a varios pocillos que contenían compuesto de ensayo. En suma, las placas de 50 cultivo de tejido contenían los experimentos siguientes:

	Células	Fármaco	Virus	
55	1.	+	-	-
	2.	+	+	-
	3.	+	-	+
60	4.	+	+	+

En los experimentos 2 y 4, las concentraciones finales de compuestos de ensayo eran 1, 10, 100 y 500 μg/ml. Se incluyeron como control positivo de fármaco azidotimidina (AZT) o didesoxinosina (ddI).

ES 2 123 065 T3

Los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO y se diluyeron en el medio de cultivo de tejido de tal manera que la concentración final de DMSO no excediera de 1,5% en ningún caso. Se añadió DMSO a todos los pocillos de control a una concentración apropiada.

5 A continuación de la adición del virus, las células se incubaron a 37°C en una atmósfera humidificada con 5% de CO₂ durante 7 días. Pudieron añadirse compuestos de ensayo los días 0, 2 y 5 en caso deseado. El día 7 después de la infección, las células de cada pocillo se resuspendieron y se retiró para el ensayo una muestra de 100 μl de cada suspensión de células. Se añadió un volumen de 20 μl de una solución de 10
10 5 mg/ml de bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT) a cada 100 μl de suspensión de células y las células se incubaron durante 4 horas a 27°C en un ambiente con 5% de CO₂. Durante esta incubación, el MTT es reducido metabólicamente por las células vivas, dando como resultado la producción en la célula de un producto de formazano coloreado. Se añadieron a cada muestra 100 μl de dodecilsulfato de sodio al 10% en HCl 0,01 N para lisar las células, y las muestras se incubaron durante una noche. Se determinó para cada muestra la absorbancia a 590 nm utilizando un lector de microplacas
15 de Molecular Devices. Se compararon los valores de absorbancia para conjunto de pocillos a fin de evaluar la infección vírica de control, la respuesta de las células de control no infectadas así como el compuesto de ensayo por citotoxicidad y eficacia antivírica.

TABLA 16

20

25

30

35

40

45

50

55

60

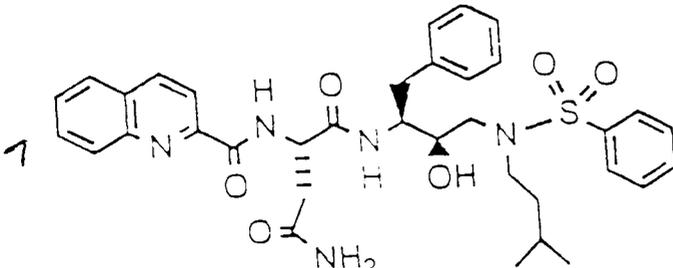
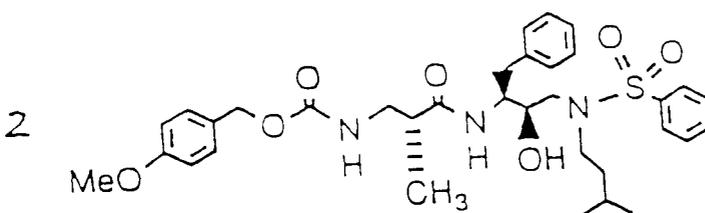
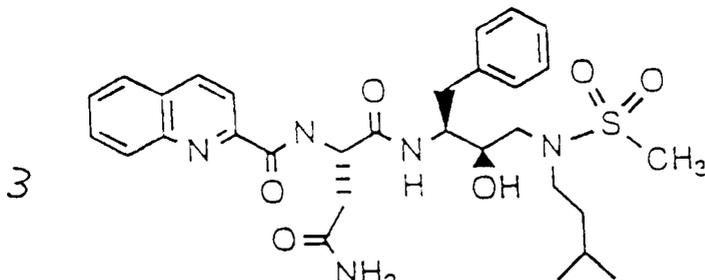
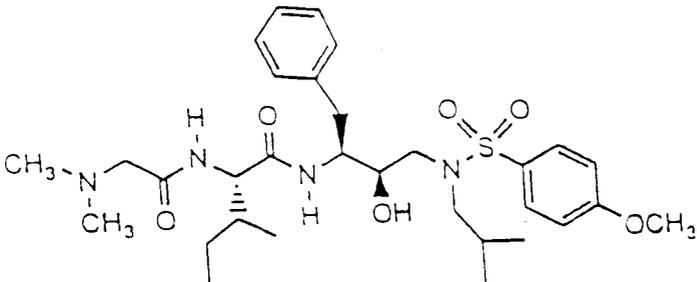
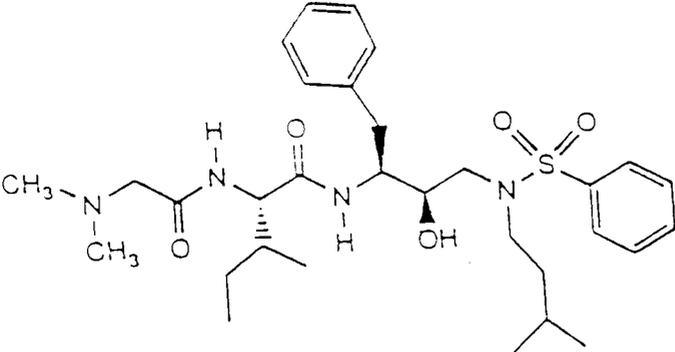
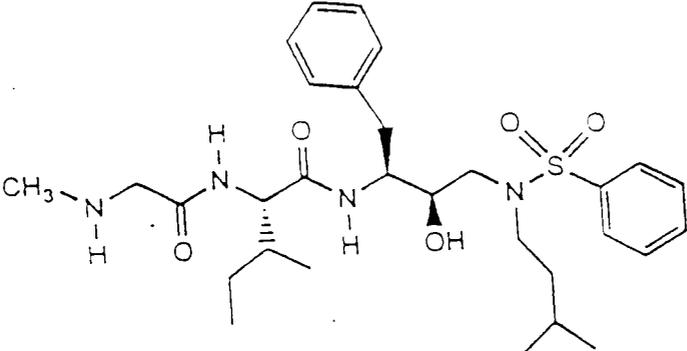
Entrada	Compuesto	CI ₅₀ (nm)	CE ₅₀ (nm)	DT ₅₀ (nm)
7		1	5	203
2		1	11	780
3		27	64	28

TABLA 16 (Continuación)

5	Entrada	Compuesto	CI ₅₀ (nm)	CE ₅₀ (nm)	DT ₅₀ (nm)
10					
15	4		>100	380	425
20					
25	5		3	25	39
30					
35					
40	6		3	11	54
45					
50	7		2	12	7.5
55					
60					

ES 2 123 065 T3

TABLA 16 (Continuación)

Entrada	Compuesto	CI ₅₀ (nm)	CE ₅₀ (nm)	DT ₅₀ (nm)
8		3	<16	
9		4	15	55,000
10		5	38	

Los compuestos de la presente invención son compuestos antivíricos eficaces, y en particular, son inhibidores retrovíricos eficaces como se ha demostrado anteriormente. Así pues, los presentes compuestos son inhibidores eficaces de la proteasa de HIV. Se contempla que los presentes compuestos inhibirán otros retrovirus tales como otros lentivirus, en particular otras cepas de HIV, v.g. HIV-2, virus de la leucemia de las células T humanas, virus respiratorio sincitial, virus de la inmunodeficiencia de los simios, virus de la leucemia de los felinos, virus de la inmunodeficiencia de los felinos, hepadnavirus, citomegalovirus y picornavirus. Así, los presentes compuestos son eficaces en el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones retrovíricas.

Los compuestos de la presente invención pueden poseer uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden existir por consiguiente en forma de isómeros ópticos así como en forma de mezclas racémicas y no racémicas de los mismos. Los isómeros ópticos pueden obtenerse por resolución de las mezclas racémicas de acuerdo con procedimientos convencionales, por ejemplo por formación de sales diastereoisómeras por tratamiento con un ácido o una base ópticamente activos. Ejemplos de ácidos apropiados son los

ácidos tartárico, diacetiltartárico, dibenzoiltartárico, ditoluoiltartárico y canfosulfónico y separación posterior de la mezcla de diastereoisómeros por cristalización seguida por liberación de las bases ópticamente activas de estas sales. Un procedimiento diferente para la separación de isómeros ópticos implica el uso de una columna de cromatografía quiral seleccionada ópticamente para maximizar la separación de los enantiómeros. Otro método adicional disponible implica la síntesis de moléculas covalentes diastereoisómeras por reacción de compuestos de fórmula I con un ácido ópticamente puro en una forma activada o un isocianato ópticamente puro. Los diastereoisómeros sintetizados pueden separarse por medios convencionales tales como cromatografía, destilación, cristalización o sublimación, e hidrolizarse posteriormente para suministrar el compuesto enantioméricamente puro. Los compuestos ópticamente activos de fórmula I pueden obtenerse asimismo por utilización de materiales de partida ópticamente activos. Estos isómeros pueden encontrarse en forma de un ácido libre, una base libre, un éster o una sal.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en la forma de sales derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos. Estas sales incluyen, pero sin carácter limitante, las siguientes: acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, benzenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canfosulfonato, digluconato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, etanosulfonato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato, mesilato y undecanoato. Asimismo, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; dialquilsulfatos tales como dimetil-, dietil-, dibutil-, y diamil-sulfatos; haluros de cadena larga, tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo, y otros. De este modo se obtienen productos solubles o dispersables en agua o en aceite.

Ejemplos de ácidos que se pueden emplear para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, y ácidos orgánicos tales como ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico y ácido cítrico. Otros ejemplos incluyen sales con metales alcalinos o metales alcalinotérreos, tales como sodio, potasio, calcio, o magnesio, o con bases orgánicas.

La dosis diaria total administrada a un huésped en dosis simples o divididas puede estar comprendida entre cantidades que van, por ejemplo, desde 0,001 a 10 mg/kg de peso corporal al día y, más habitualmente, de 0,01 a 1 mg. Las composiciones de dosis unitaria pueden contener cantidades tales de submúltiplos de las mismas que constituyan la dosis diaria.

La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con los materiales vehículo para producir una forma de dosificación simple variará dependiendo del huésped tratado y del modo de administración particular.

El régimen de dosificación para tratar una condición de enfermedad con los compuestos y/o composiciones de esta invención se selecciona de acuerdo con una diversidad de factores, que incluyen el tipo, la edad, el peso, el sexo, la dieta y el estado médico del paciente, la gravedad de la enfermedad, la vía de administración, consideraciones farmacológicas tales como la actividad, eficacia, perfiles farmacocinético y toxicológico del compuesto particular empleado, si se utiliza un sistema de suministro del fármaco y si el compuesto se administra como parte de una combinación de fármacos. Así, el régimen de dosificación empleado en la práctica puede variar ampliamente y por consiguiente puede desviarse del régimen de dosificación preferido expuesto anteriormente.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vías oral, parenteral, por pulverización con inhalación, por vía rectal, o por vía tópica en formulaciones unitarias de dosificación que contienen excipientes, adyuvantes y vehículos convencionales no tóxicos y farmacéuticamente aceptables en caso deseado. La administración tópica puede implicar también el uso de administración transdérmica tal como parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis. El término parenteral, tal como se utiliza en esta memoria, incluye inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, inyección intraesternal, o técnicas de infusión.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles, pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida utilizando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejem-

5 plo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran agua, solución de Ringer, y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites estériles fijos como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito se puede emplear cualquier aceite fijo no irritante, con inclusión de mono- o diglicéridos sintéticos. Adicionalmente, ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran aplicación en la preparación de inyectables.

10 Pueden prepararse supositorios para administración rectal del fármaco por mezcla del fármaco con un excipiente no irritante adecuado tal como manteca de cacao y polietilenglicoles que son sólidos a temperaturas ordinarias pero líquidos a la temperatura rectal y por consiguiente se fundirán en el recto y liberarán el fármaco.

15 Las formas sólidas de dosificación para administración oral pueden incluir cápsulas, tabletas, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas sólidas de dosificación, el compuesto activo puede estar mezclado con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación pueden comprender también, como en la práctica normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, v.g., agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, las formas de dosificación pueden comprender también agentes amortiguadores. Tabletetas y píldoras pueden prepararse adicionalmente con revestimientos entéricos.

20 Formas de dosificación líquidas para administración oral pueden incluir emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes utilizados comúnmente en la técnica, tales como agua. Dichas composiciones pueden comprender también adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, y agentes edulcorantes, saborizantes, y perfumes.

25 Si bien los compuestos de la invención pueden administrarse como el único agente farmacéutico, los mismos se pueden utilizar también en combinación con uno o más inmunomoduladores, agentes antivíricos u otros agentes antiinfectivos. Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden administrar en combinación con AZT, DDI, DDC o con inhibidores de glucosidasas, tales como N-butil-1-desoxinójirimicina o profármacos de la misma, para la profilaxis y/o el tratamiento del SIDA. Cuando se administran en forma de una combinación, los agentes terapéuticos pueden formularse como composiciones separadas que se administran al mismo tiempo o en momentos diferentes, o bien los agentes terapéuticos pueden administrarse como una sola composición.

35 Lo que antecede es meramente ilustrativo de la invención.

40 Se entenderá que las variaciones y los cambios que son evidentes para un experto en la técnica están incluidos dentro del alcance y la naturaleza de la invención que se definen en las reivindicaciones del apéndice.

45 A partir de la descripción que antecede, un experto en la técnica puede averiguar fácilmente las características esenciales de esta invención.

50

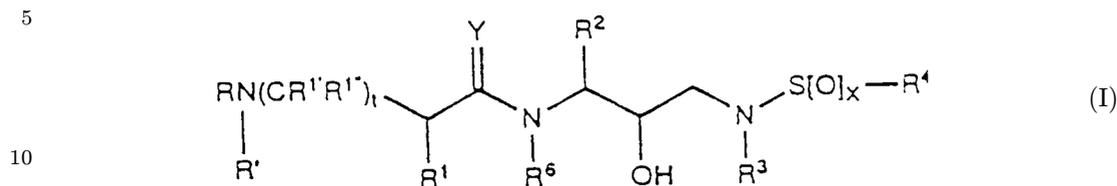
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto inhibidor de proteasas retrovíricas de la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco o ester de aquél, en el cual:

15 R representa radicales hidrógeno, alcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, cicloalquilalcoxicarbonilo, cicloalquilalcanoílo, alcanóilo, aralcanoílo, aroílo, ariloxicarbonilo, ariloxicarbonilalquilo, ariloxialcanoílo, heterociclilcarbonilo, heterocicliloxicarbonilo, heterociclilalcanoílo, heterociclilalcoxicarbonilo, heteroaralcanoílo, heteroaralcoxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo, heteroaróílo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, hidroxialquilo, aminoalcanoílo, aminoalcanoílo, y aminocarbonilo mono- y disustituido y aminoalcanoílo mono- y disustituido, en los cuales los sustituyentes se seleccionan de radicales alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, o en los cuales dichos radicales aminocarbonilo y aminoalcanoílo están disustituidos, y dichos sustituyentes junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un radical heterocicloalquilo o heteroarilo;

20 R' representa hidrógeno y radicales como los definidos para R³ o R''SO₂- en los cuales R'' representa radicales como se han definido para R³;

25 o R y R', junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, representan radicales heterocicloalquilo y hetero-arilo;

30 R¹ representa radicales hidrógeno, -CH₂SO₂NH₂, -CH₂CO₂CH₃, -CO₂CH₃, -CONH₂, -CH₂C(O)NHCH₃, -C(CH₃)₂(SH), -C(CH₃)₂(SCH₃), -C(CH₃)₂(S[O]CH₃), -C(CH₃)₂(S[O]₂CH₃), alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo, y cadenas laterales de aminoácidos seleccionadas de cadenas laterales de asparagina, S-metil-cisteína y los derivados sulfóxido (SO) y sulfona (SO₂) de los mismos, isoleucina, aloisoleucina, alanina, leucina, t-leucina, fenilalanina, ornitina, histidina, norleucina, glutamina, treonina, glicina, alotreonina, serina, O-alquil-serina, ácido aspártico, β-ciano-alanina y valina;

35 R^{1'} y R^{1''} representan independientemente hidrógeno y radicales tales como se han definido para R¹, o uno de R^{1'} y R^{1''}, junto con R¹ y los átomos de carbono a los cuales están unidos R¹, R^{1'} y R^{1''}, representan un radical cicloalquilo;

40 R² representa radicales alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo y aralquilo, radicales que están sustituidos opcionalmente con un grupo seleccionado de radicales alquilo y halógeno, -NO₂, -C≡N, -CF₃, -OR⁹ y -SR⁹, donde R⁹ representa radicales hidrógeno y alquilo;

45 R³ representa radicales hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroaralquilo, aminoalquilo y aminoalquilo mono- y disustituidos, en los cuales dichos sustituyentes se seleccionan de radicales alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterocicloalquilo, y heterocicloalquilalquilo, o en el caso de un radical aminoalquilo disustituido, dichos sustituyentes junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un radical heterocicloalquilo o heteroarilo;

50 R⁴ representa radicales como se definen por R³ excepto hidrógeno;

R⁶ representa radicales hidrógeno y alquilo;

55 x representa 0, 1 ó 2;

60

t representa 0 ó 1; e

ES 2 123 065 T3

Y representa O, S y NR¹⁵, donde R¹⁵ representa hidrógeno y radicales como se han definido para R³.

2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual t es 0, Y es O, x es 2, R⁶ = hidrógeno y R' es como en la reivindicación 1, excepto R''SO₂, siendo R¹ como se define en la reivindicación 1 excepto que O-alquilserina está reemplazada por O-metilserina, y siendo R³ como en la reivindicación 1 excepto hidrógeno, y siendo R, R² y R⁴ como se define en la reivindicación 1.

3. Compuesto de la reivindicación 2, en el cual R representa radicales aralcoxycarbonilo y heteroarólo.

4. Compuesto de la reivindicación 2 en el cual R representa radicales carbobenzoxi, 2-benzofurancar-bonilo y 2-quinolinilcarbonilo.

5. Compuesto de la reivindicación 2, en el cual R¹ representa radicales alquilo, alquinilo y alquenilo, y cadenas laterales de aminoácidos seleccionadas del grupo constituido por asparagina, valina, treonina, alo-treonina, isoleucina, S-metil-cisteína y los derivados sulfona y sulfóxido de los mismos, alanina, y alo-isoleucina.

6. Compuesto de la reivindicación 2, en el cual R¹ representa radicales metilo, propargilo, t-butilo, isopropilo y sec-butilo, y cadenas laterales de aminoácidos seleccionadas del grupo constituido por cadenas laterales de asparagina, valina, S-metil-cisteína, alo-isoleucina, isoleucina, treonina, serina, ácido aspártico, β-cianoalanina, y halotreonina.

7. Compuesto de la reivindicación 2, en el cual R¹ representa radicales propargilo y t-butilo.

8. Compuesto de la reivindicación 2, en el cual R⁴ representa radicales fenilo y fenilo sustituido, y en el cual R³ representa radicales n-pentilo, n-hexilo, n-propilo, isobutilo, ciclohexilo, neo-pentilo, isoamilo, y n-butilo.

9. Compuesto de la reivindicación 2, en el cual R³ y R⁴ representan independientemente radicales alquilo que tienen de 2 a 5 átomos de carbono, radicales cicloalquilalquilo, radicales aralquilo, radicales heterocicloalquilalquilo o radicales heteroaralquilo.

10. Compuesto de la reivindicación 2, en el cual R³ representa radicales isobutilo, n-propilo, n-butilo, isoamilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, y R⁴ representa radicales fenilo y fenilo sustituido.

11. Compuesto de la reivindicación 10, en el cual R³ es isoamilo o isobutilo, y R⁴ es fenilo o fenilo sustituido seleccionado de para-clorofenilo, para-fluorofenilo, para-nitrofenilo, para-aminofenilo, y para-metoxifenilo.

12. Compuesto de la reivindicación 2, en el cual R⁴ representa radicales heteroarilo.

13. Compuesto de la reivindicación 2, en el cual R³ es un radical p-fluorobencilo y R⁴ es un radical fenilo o fenilo sustituido seleccionado de para-clorofenilo, para-fluorofenilo, para-nitrofenilo, para-aminofenilo y para-metoxifenilo.

14. Compuesto de la reivindicación 2, en el cual R³ es un radical 4-piridilmetilo o su N-óxido y R⁴ es un radical fenilo o fenilo sustituido seleccionado de para-clorofenilo, para-fluorofenilo, para-nitrofenilo, para-aminofenilo y para-metoxifenilo.

15. Compuesto de la reivindicación 2, en el cual R⁴ representa un radical alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un radical heterociclilo de 5 ó 6 miembros, sustituido opcionalmente con un radical alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono.

16. Compuesto de la reivindicación 1, en el cual R^{1'} y R^{1''} son ambos hidrógeno, y R¹ representa -CH₂SO₂NH₂, CO₂NH₂, CO₂CH₃, radicales alquilo y cicloalquilo y cadenas laterales de aminoácidos seleccionadas de cadenas laterales de asparagina, S-metil-cisteína y los derivados sulfona y sulfóxido de los mismos, histidina, norleucina, glutamina, glicina, alo-isoleucina, alanina, treonina, isoleucina, leucina, t-leucina, fenilalanina, ornitina, alo-treonina, serina, ácido aspártico, β-ciano-alanina y valina.

17. Compuesto de la reivindicación 3 ó 4, en el cual R¹ representa la cadena lateral de aminoácidos de asparagina y R representa un radical heteroarólo.

18. Compuesto de la reivindicación 2, en el cual R¹ representa un radical t-butilo o un radical propargilo, o una cadena lateral de aminoácidos de valina o isoleucina.

19. Compuesto de la reivindicación 18, en el cual R representa un radical arilalcanoílo, ariloxicarbonilo, alcanoílo, aminocarbonilo, aminoalcanoílo mono-sustituido, o aminoalcanoílo disustituido, o mono-
5 di-alquilaminocarbonilo.

20. Compuesto de la reivindicación 18, en el cual R representa acetilo, N,N-dimetilaminoacetilo, N-metilaminoacetilo o N-bencil-N-metilaminoacetilo.

21. Compuesto de la reivindicación 9, en la cual R¹ es un radical metilo.

22. Compuesto de la reivindicación 21, en el cual R representa un radical alcanoílo, arilalcanoílo, ariloxialcanoílo o arilalquiloxicarbonilo.

23. Compuesto de la reivindicación 21, en el cual R representa un radical fenoxiacetilo, 2-naftiloxiacetilo, metil-oxicarbonilo o p-metoxibenciloxicarbonilo.

24. Compuesto de la reivindicación 21, en el cual R representa un radical N,N-dialquilaminocarbonilo.

25. Compuesto de la reivindicación 21, en el cual R representa un radical aminocarbonilo o un radical alquilaminocarbonilo.

26. Compuesto de la reivindicación 21 en el cual R representa un radical N-metilaminocarbonilo.

27. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual t = 1, R^{1'} y R^{1''} son hidrógeno, x es 2; Y es O, R⁶ es hidrógeno y en el cual R¹, R², R³ y R⁴ son como se define en la reivindicación 1 y R¹ es como en la reivindicación 1 excepto O-alquilserina y R' es como en la reivindicación 1 excepto R''SO₂.

28. Compuesto de la reivindicación 27, en el cual R¹ representa radicales alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y radicales alquinilo que tienen de 3 a 8 átomos de carbono.

29. Compuesto de la reivindicación 27, en el cual R¹ representa radicales metilo, etilo, isopropilo, propargilo y t-butilo.

30. Compuesto de la reivindicación 27, en el cual R' es hidrógeno y R es un grupo

$$\begin{array}{c} \text{O} \qquad \qquad \text{O} \\ \parallel \qquad \qquad \parallel \\ \text{NH}_2\text{C}-, \quad \text{CH}_3\text{NH-C}-, \end{array}$$
 acetilo, fenoxiacetilo, 2-naftiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo o p-metoxibenciloxicarbonilo.

31. Compuesto de la reivindicación 27, en el cual R' es hidrógeno y R es un radical aralcoxicarbonilo o un radical heteroalcoxicarbonilo.

32. Compuesto de la reivindicación 27, en el cual R e R' se seleccionan independientemente de radicales metilo y fenilo.

33. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 27, en el cual R³ representa radicales alquilo que tienen de 2 a 5 átomos de carbono y R⁴ representa radicales metilo, fenilo y fenilo sustituido.

34. Compuesto de la reivindicación 27, en el cual R³ representa radicales isobutilo, n-propilo, n-butilo, isoamilo, ciclohexilmetilo, ciclohexilo, bencilo, para-fluorobencilo, para-metoxibencilo, para-metilbencilo y 2-naftilmetilo, y R⁴ representa radicales fenilo y fenilo sustituido, en el cual los sustituyentes del radical fenilo sustituido se seleccionan de sustituyentes cloro, fluoro, nitro, metoxi y amino.

35. Compuesto de la reivindicación 27, en el cual R³ es ciclohexilmetilo y R⁴ es fenilo, o R³ es isoamilo y R⁴ es fenilo, o R³ es isobutilo y R⁴ es fenilo, o R³ es n-butilo y R⁴ es fenilo, o R³ es ciclohexilo y R⁴ es fenilo.

36. Compuesto de la reivindicación 27, en el cual R⁴ representa radicales metilo y ciclohexilo.

37. Compuesto de la reivindicación 27, en el cual R y R', junto con el nitrógeno al que están unidos,

ES 2 123 065 T3

representan radicales pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo y piperazinilo.

38. Compuesto de la reivindicación 27, en el cual R^3 representa radicales heteroaralquilo y R^4 es metilo o fenilo.

5

39. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual $t = 1$, $x = 2$, Y es O, R^6 es hidrógeno y en el cual R , R^1 , $R^{1'}$, R^2 , R^4 son como se define en la reivindicación 1 y en el cual R^3 es como en la reivindicación 1 excepto hidrógeno, y R^1 es como en la reivindicación 1 excepto O-alquilserina, y en el cual R' es como en la reivindicación 1 excepto $R''SO_2$.

10

40. Compuesto de la reivindicación 39, en el cual R' representa hidrógeno y R representa radicales aralcoxycarbonilo y heteroarófilo.

15

41. Compuesto de la reivindicación 39, en el cual R' es hidrógeno y R representa radicales carbobenzoxi, 2-benzofurancarboxilo y 2-quinolinilcarboxilo.

20

42. Compuesto de la reivindicación 39, en el cual R^1 , $R^{1'}$ y $R^{1''}$ representan independientemente hidrógeno y radicales alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, radicales alqueno, alquino, aralquilo y radicales seleccionados de $-CH_2SO_2NH_2$, $-CO_2CH_3$, $-CONHCH_3$, $-CON(CH_3)_2$, $-CH_2C(O)NHCH_3$, $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$, $-CONH_2$, $-C(CH_3)_2(SCH_3)$, $-C(CH_3)_2(S[O]CH_3)$ y $-C(CH_3)_2(S[O]CH_3)$

25

43. Compuesto de la reivindicación 39, en el cual R^1 , $R^{1'}$ y $R^{1''}$ representan independientemente hidrógeno, metilo, etilo, bencilo, fenilpropilo, propargilo, hidroxilo y radicales seleccionados de $-C(O)OCH_3$, $-C(O)NH_2$, y $-C(O)OH$.

30

44. Compuesto de la reivindicación 39, en el cual R^1 y $R^{1'}$ son ambos hidrógeno y $R^{1''}$ es $C(O)NH_2$.

45. Compuesto de la reivindicación 39, en el cual R^1 y $R^{1'}$ son ambos hidrógeno y $R^{1''}$ es metilo.

35

46. Compuesto de la reivindicación 39, en el cual $R^{1'}$ es hidrógeno y R^1 y $R^{1''}$, junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un radical cicloalquilo de 3 a 6 miembros.

40

47. Compuesto de la reivindicación 44, en el cual R es un radical carbobenzoxi, 2-quinolinilcarboxilo y 2-benzofuran-carboxilo.

45

48. Compuesto de la reivindicación 39, en el cual R^3 representa radicales alquilo que tienen de 2 a 5 átomos de carbono.

50

49. Compuesto de la reivindicación 39, en el cual R^3 representa independientemente radicales n-propilo, isobutilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, isoamilo, y n-butilo, y R^4 representa radicales fenilo y fenilo sustituido.

55

50. Compuesto de la reivindicación 39, en el cual R^3 y R^4 representan independientemente radicales alquilo que tienen de 2 a 5 átomos de carbono, radicales cicloalquilalquilo, radicales arilo, radicales heteroarilo, radicales aralquilo, radicales heterocicloalquilalquilo y radicales heteroaralquilo.

60

51. Compuesto de la reivindicación 39, en el cual R^3 representa radicales bencilo, para-fluorobencilo, para-metoxibencilo, para-metilbencilo, y 2-naftilmetilo, y R^4 representa radicales fenilo y fenilo sustituido en los cuales los sustituyentes del radical fenilo sustituido se seleccionan de sustituyentes cloro, fluoro, nitro, metoxi y amino.

65

52. Compuesto de la reivindicación 2, 27 ó 39, en el cual R^2 representa radicales alquilo y cicloalquilalquilo, radicales que están sustituidos opcionalmente con radicales halógeno y radicales representados por las fórmulas $-OR^9$ y $-SR^9$ en las cuales R^9 representa hidrógeno y radicales alquilo.

70

53. Compuesto de la reivindicación 2, 27 ó 39, en el cual R^2 representa radicales $CH_3SCH_2CH_2-$, isobutilo, n-butilo, bencilo, 2-naftilmetilo y ciclohexilmetilo.

75

54. Compuesto de la reivindicación 2, 27 ó 39, en el cual R^3 y R^4 representan independientemente radicales alquilo, haloalquilo, alqueno, alcohalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo, arilo, aralquilo y heteroaralquilo.

55. Compuesto de la reivindicación 2, 27 ó 39, en el cual R³ representa radicales alquilo y alquenoilo y R⁴ representa radicales arilo.

56. a composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 27 ó 39 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

57. Uso de una composición de la reivindicación 56 para preparar un medicamento destinado a inhibir una proteasa retrovítica.

58. Uso de acuerdo con la reivindicación 57, en el cual la proteasa retrovítica es proteasa de HIV.

59. Uso de una composición de la reivindicación 56, para preparar un medicamento destinado al tratamiento de una infección retrovítica.

60. Uso de acuerdo con la reivindicación 59, en el cual la infección retrovítica es una infección por HIV.

61. Uso de una composición de la reivindicación 56, para preparar un medicamento para tratamiento del SIDA.

62. Compuesto de la reivindicación 1, que es:

fenilmetil[2R-hidroxi-3-[(3-metil-butil)(metilsulfonil)amino]-1S-(fenilmetil)propil]carbamato;

fenilmetil[2R-hidroxi-3-[(3-metilbutil)(fenilsulfonil)amino]-1S-(fenilmetil)propil]carbamato;

N1-[2R-hidroxi-3-[(3-metilbutil)(metilsulfonil)amino]-1S-(fenilmetil)propil]-2S-[(2-quinolinilcarbonil)amino]butanodiamida;

N1 - [2R-hidroxi-3-[(metilbutil)metilsulfonil)amino]-1S-(fenilmetil)propil]-2S-[(fenilmetiloxicarbonil)amino]butanodiamida;

N1 - [2R-hidroxi-3[(3-metilbutil)(fenilsulfonil)amino]-1S-(fenilmetil)propil]-2S-[(2-quinolinilcarbonil)amino]butanodiamida;

N1 - [2R- hidroxi-3-[(3-metilbutil)(fenilsulfonil)-amino]-1S-(fenilmetil)propil]-2S-[(fenilmetiloxicarbonil)amino]butanodiamida;

2S - [[(dimetilamino)acetil]amino]-N-[2R-hidroxi-3-[(3R-metil-butil)(fenilsulfonil)amino]-1S-(fenilmetil)propil]-3,3-dimetilbutanoamida;

2S - [[(metilamino)acetil]amino]-N-[2R-hidroxi-3-[(3-metil-butil)(fenilsulfonil)amino]-1S-(fenilmetil)propil]-3,3-dimetilbutanoamida;

N1 - [2R- hidroxi-3-[(3-metilbutil)(fenilsulfonil)amino]-N4-metil-1S-(fenilmetil)propil]-2S-[(2-quinolinil-carbonil)amino]butanodiamida; o

ácido [3-[[2-hidroxi-3-[(3-metilbutil)(fenilsulfonil)amino]-1-(fenilmetil)propil]amino]-2-metil-3-oxopropil]- (4-metoxifenil)carbámico, éster metílico, [1S-[1R*(S*), 2S*]].

NOTA INFORMATIVA: Conforme a la reserva del art. 167.2 del Convenio de Patentes Europeas (CPE) y a la Disposición Transitoria del RD 2424/1986, de 10 de octubre, relativo a la aplicación del Convenio de Patente Europea, las patentes europeas que designen a España y solicitadas antes del 7-10-1992, no producirán ningún efecto en España en la medida en que confieran protección a productos químicos y farmacéuticos como tales.

Esta información no prejuzga que la patente esté o no incluida en la mencionada reserva.
