



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 355 920**

51 Int. Cl.:

C07K 5/06 (2006.01)

C07F 9/30 (2006.01)

A61K 31/4045 (2006.01)

A61K 38/05 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05771589 .8**

96 Fecha de presentación : **03.06.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1765850**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.03.2007**

54 Título: **Derivados de ácido propano fosfínico sustituidos.**

30 Prioridad: **04.06.2004 US 577394 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2011

73 Titular/es: **AVENTIS PHARMACEUTICALS Inc.**
300 Somerset Corporate Boulevard
Bridgewater, New Jersey 08807, US

72 Inventor/es: **Choi-Sledeski, Yong Mi;**
Levell, Julian;
Poli, Gregory, Bernard;
Czekaj, Mark;
Collis, Alan, John y
Vaz, Roy

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 355 920 T3

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

DESCRIPCIÓN

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a una serie de derivados de ácido 3-aminopropano-fosfínico sustituido. Más específicamente, la presente invención se refiere a una serie de derivados de ácido 3-amino-peptidil-2-hidroxiopropano-ciclohexilmetil-fosfínico. Esta invención también se refiere a métodos para fabricar estos compuestos. Los compuestos de esta invención son transformados *in vivo* en compuestos biológicamente activos y, por lo tanto, son útiles como agentes farmacéuticos, especialmente en el tratamiento y/o la prevención de una variedad de enfermedades, incluyendo las enfermedades asociadas al sistema nervioso central.

Descripción de la técnica

La patente de EE.UU. nº 5.190.933 describe algunos compuestos propano-fosfínicos sustituidos que tienen utilidad terapéutica para tratar diferentes trastornos, que incluyen trastornos del conocimiento y la memoria, ansiedad y depresión. Sin embargo, un problema que plantean estos compuestos es su mala bioabsorción. También se ha descrito en la bibliografía que algunos compuestos tales como los bifosfonatos presentan mala absorción en el aparato digestivo. De hecho, sólo se absorbe el uno por ciento de la dosis oral. Como resultado, se ha preparado una serie de profármacos de peptidilo de estos bifosfonatos, y se ha demostrado que mejoran la absorción del fármaco. Véase Ezra, et ál., J. Med. Chem. 2000, 43, 3641.

También se ha descrito que se puede aprovechar, entre otros, el transportador de péptido humano, hPepT1, situado en el intestino delgado, para aumentar la absorción de fármacos o fármacos modelo uniéndolos a un dipéptido. También se ha sugerido un protocolo sintético para unir un dipéptido a fármacos modelo que contienen un grupo hidroxilo. Véase Friedrichsen et ál., Eur. J. Pharm. 2001, 14, 13.

La publicación internacional nº WO 99/51613 divulga profármacos de productos farmacéuticos que contienen fósforo. Los compuestos descritos en ésta se obtienen a partir de una función fosfonato, fosfinato o fosforilo que tiene al menos dos restos funcionales. Se ha reivindicado que estos compuestos presentan mejor biodisponibilidad u otra propiedad farmacocinética en relación con el profármaco padre.

La publicación internacional nº WO99/37606 describe derivados de ácido sulfónico, fosfínico y fosfónico que pueden usarse para el tratamiento de la dependencia del alcohol y otras sustancias. Todas las referencias descritas en la presente se incorporan en la presente como referencia en su totalidad.

Sin embargo, en la bibliografía no se describe que se puedan preparar de forma similar profármacos de los compuestos propano-fosfínicos mencionados. Además, no se ha descrito que los profármacos de peptidilo, especialmente los derivados de mono-, di- y tri-peptidilo de compuestos 3-amino-2-hidroxiopropano-fosfínicos puedan proporcionar mejores propiedades de bioabsorción.

Por consiguiente, un objetivo de esta invención es proporcionar una serie de derivados del ácido 3-amino-peptidil-2-hidroxiopropano-ciclohexilmetil-fosfínico que presentan mejor biodisponibilidad con respecto al compuesto padre.

También es un objetivo de esta invención proporcionar procedimientos para preparar los derivados de ácido 3-amino-peptidil-2-hidroxiopropano-ciclohexilmetil-fosfínico como se describe en esta memoria.

Otros objetivos y un alcance mayor de la aplicación de la presente invención serán evidentes a partir de la descripción detallada que aparece a continuación.

COMPENDIO DE LA INVENCION

Por lo tanto, de acuerdo con esta invención, se proporciona un compuesto, incluyendo enantiómeros, estereoisómeros y tautómeros de dicho compuesto y sus sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables, teniendo dicho compuesto la estructura general mostrada en la fórmula I:

donde:

- R es alquilo C₁₋₈, cicloalquil(C₃₋₈)-alquilo(C₁₋₄), aril-alquilo(C₁₋₄) o fluoroalquilo de la fórmula C_nH_xF_y, en la que n es un número entero de 1 a 4, x es un número entero de 0 a 8, y y es un número entero de 1 a 9 y la suma de x e y es 2n+1;
- R₁ es hidrógeno o hidroxilo;
- P₁ y P₂ son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en un enlace, Gly, D- o L-Ala, Ile, Leu, Lys, Phe, Pro, Trp, Tyr, Val, Nva, Nle, Sar, Ser, bAla, bVal, Met, Orn, Thr, Cys, His, Arg, Asp, Glu, Asn y Gln; y

P₃ es Gly, D- o L-Ala, Ile, Leu, Lys, Phe, Pro, Trp, Tyr, Val, Nva, Nle, Sar, Ser, bAla, bVal, Met, Orn, Thr, Cys, His, Arg, Asp, Glu, Asn y Gln.

Los compuestos de esta invención se pueden formular en composiciones farmacéuticas, y son útiles para tratar una variedad de estados patológicos, incluyendo, pero sin limitar, la depresión, trastornos bipolares, trastornos de ansiedad, síntomas psiquiátricos, deterioro cognitivo o trastornos de la memoria y esquizofrenia.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La terminología, tal y como se emplea en la presente memoria, tiene los siguientes significados:

Según se usa en la presente memoria, la expresión "alquilo C₁₋₈" incluye grupos metilo y etilo, y grupos propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo y octilo de cadena lineal o ramificados. Los grupos alquilo particulares son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo y terc-butilo, etc.

Según se usa en la presente memoria, la expresión "cicloalquilo C₃₋₈" significa compuestos alifáticos cíclicos de tres a ocho miembros, sustituidos o no sustituidos. Los ejemplos específicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

Como se emplea en esta memoria, la expresión "cicloalquil(C₃₋₈)-alquilo(C₁₋₄)" significa que el cicloalquilo está unido además a un alquilo C₁₋₄ como se define en esta memoria. Los ejemplos representativos incluyen ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo y similares.

Como se emplea en esta memoria, la expresión "fluoroalquilo de fórmula C_nH_xF_y en la que n es un número entero de 1 a 4, x es un número entero de 0 a 8, y y es un número entero de 1 a 9 y la suma de x e y es 2n+1" significa que uno o más de los átomos de hidrógeno en dicho grupo alquilo se sustituyen por átomos de flúor. Los ejemplos específicos incluyen grupos mono-, di- y trifluorometilo, mono-, di-, tri-, tetra- y pentafluoroetilo, y mono-, di-, tri-, tetra-, penta-, hexa- y heptafluoropropilo, y mono-, di-, tri-, tetra-, penta-, hexa-, hepta-, octa- y nonafluorobutilo de cadena lineal o ramificada.

Como se emplea en esta memoria, la expresión "arilo" significa fenilo o naftilo sustituido o no sustituido. Los ejemplos específicos de fenilo o naftilo sustituido incluyen o-, p-, m-tolilo, 1,2-, 1,3-, 1,4-xililo, 1-metilnaftilo, 2-metilnaftilo, etc. "Fenilo sustituido" o "naftilo sustituido" también incluyen cualquiera de los posibles sustituyentes, como se describe a continuación en la presente memoria o uno conocido en la técnica.

Como se emplea en esta memoria, la expresión "aril-alquilo(C₁₋₄)" significa que el arilo está además unido a alquilo C₁₋₄ como se define en esta memoria. Los ejemplos representativos incluyen bencilo, feniletilo, 2-fenilpropilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo y similares.

Como se emplea en esta memoria, "paciente" significa un animal de sangre caliente, tal como, por ejemplo, ratas, ratones, perros, gatos, cobayas, y primates tales como los seres humanos.

Como se emplea en la presente memoria, la expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" significa un disolvente, dispersante, excipiente, adyuvante u otro material no tóxico, que se mezcla con el compuesto de la presente invención, con el fin de permitir la formación de una composición farmacéutica, es decir, una forma de dosificación que se pueda administrar al paciente. Un ejemplo de tal vehículo es un aceite farmacéuticamente aceptable que se utiliza de forma típica para la administración parenteral.

El término "sales farmacéuticamente aceptables", tal como se emplea en esta memoria, significa que las sales de los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en preparaciones medicinales. Sin embargo, pueden resultar útiles otras sales en la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de esta invención incluyen sales por adición de ácido que se pueden formar, por ejemplo, mezclando una disolución del compuesto de acuerdo con la invención con una disolución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido acético, ácido salicílico, ácido cinámico, ácido 2-fenoxibenzoico, ácido hidroxibenzoico, ácido fenilacético, ácido benzoico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido carbónico o ácido fosfórico. También pueden formarse sales de metales ácidas, tales como monohidrogeno-ortofosfato de sodio e hidrogenosulfato de potasio. Además, las sales formadas de esta manera pueden estar presentes como sales mono- o di-ácidas, y pueden existir en forma sustancialmente anhidra o pueden estar hidratadas. Además, cuando los compuestos de la invención tienen un resto ácido, sus sales farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo sales de sodio o de potasio, sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo sales de calcio o de magnesio, y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo sales de amonio cuaternario.

Como se emplea en esta memoria, el término "profármaco" tendrá el significado generalmente aceptado en la técnica. Dicha definición incluye un producto químico farmacológicamente inactivo que cuando se metaboliza o

transforma químicamente por un sistema biológico, tal como el sistema de un mamífero, se convierte en una sustancia farmacológicamente activa.

5 La expresión "estereoisómeros" es un término general utilizado para todos los isómeros de las moléculas individuales que se diferencian sólo en la orientación de sus átomos en el espacio. Por lo general, incluye los isómeros de imagen especular que normalmente se forman debido a al menos a un centro asimétrico (enantiómeros). Cuando los compuestos según la invención tienen dos o más centros asimétricos, pueden existir adicionalmente como diastereoisómeros, y también algunas moléculas individuales pueden existir como isómeros geométricos (cis/trans). De forma similar, ciertos compuestos de esta invención pueden existir en una mezcla de dos o más formas estructuralmente diferenciadas que están en equilibrio rápido, que habitualmente se conocen como tautómeros. Los ejemplos representativos de tautómeros incluyen tautómeros ceto-enol, tautómeros fenol-ceto, tautómeros nitroso-oxima, tautómeros imina-enamina, etc. Debe entenderse que todos estos isómeros y sus mezclas en cualquier proporción se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

15 El término "solvato", como se emplea en esta memoria, significa un agregado que consiste en un ion o molécula de soluto con una o más moléculas de disolvente. Igualmente, un "hidrato" significa un ion o molécula de soluto con una o más moléculas de agua.

20 En un sentido amplio, se contempla que el término "sustituido" incluye todos los sustituyentes permitidos de los compuestos orgánicos. En unas pocas de las realizaciones específicas que se divulgan en la presente memoria, el término "sustituido" significa sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, perfluoroalquilo C₁₋₆, fenilo, hidroxilo, -CO₂H, un éster, una amida, alcoxi C₁₋₆, tioalquilo C₁₋₆, perfluoroalcoxi C₁₋₆, -NH₂, Cl, Br, I, F, -NH-(alquilo inferior) y -N(alquilo inferior)₂. Sin embargo, en estas realizaciones también se puede utilizar cualquier otro sustituyente adecuado conocido por los expertos en la técnica.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad del compuesto que es eficaz para tratar la enfermedad, trastorno o afección mencionado.

25 El término "tratar" se refiere a:

(i) prevenir una enfermedad, trastorno o afección para que no se produzca en un paciente que pueda estar predispuesto a la enfermedad, trastorno y/o afección, pero que aún no se ha diagnosticado que lo padezca;

(ii) inhibir la enfermedad, trastorno o afección, es decir, detener su desarrollo; y

30 (iii) aliviar la enfermedad, trastorno o estado, es decir, provocar la regresión de la enfermedad, trastorno y/o estado.

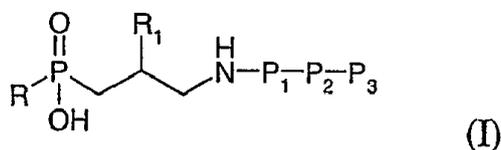
35 Salvo que se indique otra cosa, los α -aminoácidos usados en la preparación de los compuestos de esta invención están preferiblemente en su configuración L; sin embargo, se contempla que los aminoácidos usados en los compuestos de fórmula I puedan tener las configuraciones D o L o puedan ser una mezcla de los isómeros D y L, incluyendo mezcla racémica, lo cual queda más claro en la siguiente descripción detallada de la invención. Las abreviaturas admitidas para los α -aminoácidos se indican en la Tabla 1.

Tabla 1

AMINOÁCIDO	SÍMBOLO
Alanina	Ala
Arginina	Asn
Aspargina	Asn
Ácido aspártico	Asp
beta-Alanina	bAla
beta-Valina	bVal
Cisteína	Cys
Ácido glutámico	Glu
Glutamina	Gln
Glicina	Gly

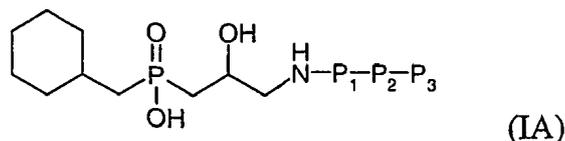
Histidina	His
Isoleucina	Ile
Leucina	Leu
Lisina	Lys
Metionina	Met
Norleucina	Nle
Norvalina	Nva
Ornitina	Orn
Fenilalanina	Fe
Prolina	Pro
Sarcosina	Sar
Serina	Ser
Treonina	Thr
Triptófano	Trp
Tirosina	Tyr
Valina	Val

Por lo tanto, de acuerdo con la práctica de esta invención, se proporciona un compuesto, incluyendo enantiómeros, estereoisómeros y tautómeros de dicho compuestos y sus sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables, teniendo dicho compuestos la estructura general mostrada en la fórmula I:

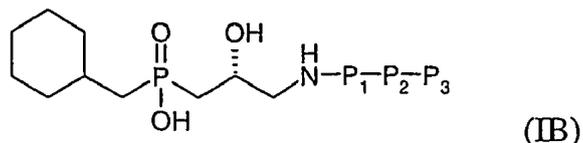


- 5 donde:
- R es alquilo C₁₋₈, cicloalquil(C₃₋₈)-alquilo(C₁₋₄), aril-alquilo(C₁₋₄) o fluoroalquilo de la fórmula C_nH_xF_y, en la que n es un número entero de 1 a 4, x es un número entero de 0 a 8, y es un número entero de 1 a 9 y la suma de x e y es 2n+1;
- R₁ es hidrógeno o hidroxilo;
- 10 P₁ y P₂ son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en un enlace, Gly, D- o L-Ala, Ile, Leu, Lys, Phe, Pro, Trp, Tyr, Val, Nva, Nle, Sar, Ser, bAla, bVal, Met, Orn, Thr, Cys, His, Arg, Asp, Glu, Asn y Gln; y
- P₃ es Gly, D- o L-Ala, Ile, Leu, Lys, Phe, Pro, Trp, Tyr, Val, Nva, Nle, Sar, Ser, bAla, bVal, Met, Orn, Thr, Cys, His, Arg, Asp, Glu, Asn y Gln.
- 15 Los grupos R particularmente preferidos son metilo, butilo, ciclohexilmetilo, bencilo, fluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo.

En una realización de esta invención se prefiere particularmente el compuesto de fórmula I en la que R es ciclohexilmetilo. Además, en esta realización R₁ es hidroxilo. Por lo tanto, de acuerdo con esta realización, el compuesto de este aspecto de la invención se representa por la fórmula IA:

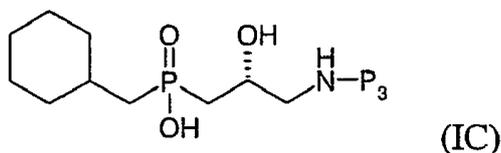


En otra realización de esta invención, el compuesto de esta invención es un isómero estereoespecífico de fórmula IB:



5 en la que P₁, P₂ y P₃ son como se definieron anteriormente.

Todavía en otra realización de esta invención, los compuestos de esta invención son mono péptidos de fórmula IC:



10 Por lo tanto, en este aspecto de la invención tanto P₁ como P₂ son enlaces. Además, en este aspecto de la invención P₃ es Gly, L-Ala, L-Leu, L-Ile, L-Phe, L-Pro, L-Val, L-Thr, L-Glu, L-His, L-Tyr, L-Asp y L-Asn.

Más preferiblemente P₃ es Gly, L-Ala, L-Leu, L-Ile, L-Phe, L-Thr y L-Val. Incluso más preferiblemente P₃ es Gly, L-Ala, L-Ile, L-Thr y L-Val. Lo más preferiblemente, en esta realización de la invención P₃ es Gly, L-Thr y L-Val.

Como ejemplos representativos de los compuestos mono péptídicos de fórmula I de esta invención, se pueden enumerar los siguientes compuestos, sin ninguna limitación:

- 15 ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido [(R)-3-(2-amino-acetilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido [(R)-3-((S)-2-amino-propionilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido [(R)-3-((R)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido [(R)-3-((S)-2-amino-4-metil-pentanoilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;
 20 ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-metil-pentanoilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido ciclohexilmetil-((R)-2-hidroxi-3-(((S)-pirrolidino-2-carbonil)-amino)-propil]-fosfínico;
 ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-hidroxi-butirilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;
 trifluoroacetato del ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-fenil-propionilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido [(R)-3-((R)-2-amino-propionilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;
 25 ácido (S)-4-amino-4-[(R)-3-(ciclohexilmetil-hidroxi-fosfinoil)-2-hidroxi-propil]-butírico;
 ácido ((R)-3-[(S)-2-amino-3-(1H-imidazol-4-il)-propionilamino]-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido ((R)-3-[(S)-2-amino-3-(4-hidroxi-fenil)-propionilamino]-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-carbamoil-propionilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico; y
 una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

En otra realización preferida de esta invención, se pueden mencionar los siguientes compuestos mono-peptídicos específicos dentro del alcance de la fórmula I:

ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido [(R)-3-(2-amino-acetilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;

5 ácido [(R)-3-((S)-2-amino-propionilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido [(R)-3-((S)-2-amino-4-metil-pentanoilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-metil-pentanoilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-hidroxi-butirilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;

trifluoroacetato del ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-fenil-propionilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico; y

10 una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

En una realización preferida, se describen los siguientes compuestos mono-peptídicos que están dentro del alcance del compuesto de fórmula I:

ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido [(R)-3-(2-amino-acetilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;

15 ácido [(R)-3-((S)-2-amino-propionilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-metil-pentanoilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-hidroxi-butirilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico; y

una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

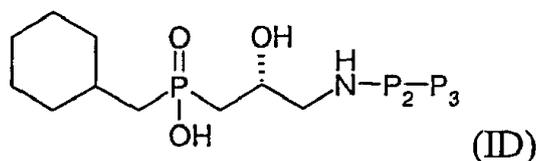
A continuación se presentan los compuestos mono-peptídicos particularmente preferidos de esta invención:

20 ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables;

ácido [(R)-3-(2-amino-acetilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables; y

25 ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-hidroxi-butirilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

En otra realización de esta invención, los compuestos de esta invención son compuestos di-peptídicos de fórmula ID:



30 Por lo tanto, de acuerdo con este aspecto de la invención P₁ es un enlace en los compuestos de fórmula I. Además, en este aspecto de la invención:

P₂ es Gly, L-Ala, L-Val, L-Phe, L-Leu, L-Pro, L-Ile, L-Thr, L-Trp, L-Tyr y L-His; y

P₃ es Gly, L-Ala, D-Ala, L-Leu, D-Leu, L-Ile, D-Ile, L-Phe, L-Pro, L-Val, D-Val, L-Thr, L-Glu, L-His, D-Glu, L-Trp, L-Tyr y L-Asn.

En una realización preferida de este aspecto de la invención:

35 P₂ es Gly, L-Ala, L-Val, L-Phe, L-Leu, L-Pro, L-Ile, L-Thr y L-His; y

P₃ es Gly, L-Ala, L-Leu, L-Ile, L-Phe, L-Pro, L-Val, L-Thr, L-Glu, L-His, L-Trp, L-Tyr y L-Asn.

En una realización más preferida de este aspecto de la invención:

P₂ es Gly, L-Ala, L-Val, L-Pro y L-Phe; y

P₃ es Gly, L-Ala, L-Val, L-Phe, L-Thr, L-His, L-Trp y L-Tyr.

Lo más preferiblemente, en una realización de este aspecto de la invención:

P₂ es Gly, L-Ala, L-Val, L-Pro y L-Phe; y

5 P₃ es L-Ala y L-Val.

A continuación se listan ejemplos ilustrativos de compuestos dipeptídicos dentro del alcance de la fórmula I de esta invención:

ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-propionilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido {(R)-3-[(R)-2-((S)-2-amino-propionilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;

10 ácido {(R)-3-[(S)-2-(2-amino-acetilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-4-metil-pentanoilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido {(R)-3-[(R)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-4-metil-pentanoilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;

15 ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-pentanoilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido {(R)-3-[(R)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-pentanoilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;

hidrato del ácido {(R)-3-[2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-acetilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;

20 hidrato del ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;

hidrato del ácido {(R)-3-[(R)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-fenil-propionilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;

25 ácido {(R)-3-[(R)-2-((S)-2-amino-3-fenil-propionilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido {(R)-3-[(R)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-4-metil-pentanoilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;

30 ácido ciclohexilmetil-((R)-2-hidroxi-3-((S)-3-metil-2-(((S)-pirrolidin-2-carbonil)-amino)-butirilamino)-propil}-fosfínico;

ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-pentanoilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido (S)-2-((R)-2-amino-4-((R)-3-(ciclohexilmetil-hidroxi-fosfinoil)-2-hidroxi-propil-carbamoyl)-butirilamino)-propiónico;

ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-fenil-propionilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;

35 ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-(4-hidroxi-fenil)-propionilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido ((R)-3-(((S)-1-((S)-2-amino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-carbonil)-amino)-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido ((R)-3-((S)-2-((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)-propionilamino)-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;

40 ácido ((R)-3-((S)-2-((S)-2-amino-3-(4-hidroxi-fenil)-propionilamino)-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido $\{(R)-3-[(S)-2-((S)-2\text{-amino-3-metil-butirilamino})-3-(1H\text{-indol-3-il})\text{-propionilamino})-2\text{-hidroxi-propil}]\text{-ciclohexilmetil-fosfínico}$;

hidrocloruro del ácido ciclohexilmetil- $\{(R)-2\text{-hidroxi-3-}[(S)-3\text{-fenil-2-}[(S)\text{-pirrolidin-2-carbonil}]\text{-amino}]\text{-propionilamino}\text{-propil}\}\text{-fosfínico}$;

5 ácido $\{(R)-3-[(S)-2-[(S)-2\text{-amino-3-(1H-imidazol-4-il)-propionilamino}]\text{-3-metil-butirilamino}]\text{-2-hidroxi-propil}\}\text{-ciclohexilmetil-fosfínico}$;

ácido $\{(R)-3-[(R)-2-[(R)-2\text{-amino-3-metil-butirilamino}]\text{-3-metil-butirilamino}]\text{-2-hidroxi-propil}\}\text{-ciclohexilmetil-fosfínico}$; y

ácido $\{(R)-3-[(S)-2-[(R)-2\text{-amino-3-metil-butirilamino}]\text{-3-metil-butirilamino}]\text{-2-hidroxi-propil}\}\text{-ciclohexilmetil-fosfínico}$;

ácido $\{(R)-3-[(R)-2-[(R)-2\text{-amino-3-metil-butirilamino}]\text{-propionilamino}]\text{-2-hidroxi-propil}\}\text{-ciclohexilmetil-fosfínico}$;

10 ácido $\{(R)-3-[(S)-2-[(R)-2\text{-amino-3-metil-butirilamino}]\text{-propionilamino}]\text{-2-hidroxi-propil}\}\text{-ciclohexilmetil-fosfínico}$; y

una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

En otra realización de esta invención, se prefieren los siguientes compuestos dipeptídicos:

ácido $\{(R)-3-[(S)-2-((S)-2\text{-amino-propionilamino})-3\text{-metil-butirilamino}]\text{-2-hidroxi-propil}\}\text{-ciclohexilmetil-fosfínico}$;

ácido $\{(R)-3-[(S)-2-(2\text{-amino-acetilamino})-3\text{-metil-butirilamino}]\text{-2-hidroxi-propil}\}\text{-ciclohexilmetil-fosfínico}$;

15 ácido $\{(R)-3-[(S)-2-((S)-2\text{-amino-3-metil-butirilamino})-4\text{-metil-pentanoilamino}]\text{-2-hidroxi-propil}\}\text{-ciclohexilmetil-fosfínico}$;

ácido $\{(R)-3-[(S)-2-((S)-2\text{-amino-3-metil-pentanoilamino})-3\text{-metil-butirilamino}]\text{-2-hidroxi-propil}\}\text{-ciclohexilmetil-fosfínico}$;

hidrato del ácido $\{(R)-3-[2-((S)-2\text{-amino-3-metil-butirilamino})\text{-acetilamino}]\text{-2-hidroxi-propil}\}\text{-ciclohexilmetil-fosfínico}$;

20 hidrato del ácido $\{(R)-3-[(S)-2-((S)-2\text{-amino-3-metil-butirilamino})\text{-propionilamino}]\text{-2-hidroxi-propil}\}\text{-ciclohexilmetil-fosfínico}$;

ácido $\{(R)-3-[(S)-2-((S)-2\text{-amino-3-metil-butirilamino})-3\text{-fenil-propionilamino}]\text{-2-hidroxi-propil}\}\text{-ciclohexilmetil-fosfínico}$;

ácido $\{(R)-3-[(S)-2-((S)-2\text{-amino-3-metil-butirilamino})-3\text{-metil-butirilamino}]\text{-2-hidroxi-propil}\}\text{-ciclohexilmetil-fosfínico}$;

25 ácido $\{(R)-3-[(S)-2-((S)-2\text{-amino-4-metil-pentanoilamino})-3\text{-metil-butirilamino}]\text{-2-hidroxi-propil}\}\text{-ciclohexilmetil-fosfínico}$;

ácido ciclohexilmetil- $\{(R)-2\text{-hidroxi-3-}[(S)-3\text{-metil-2-}[(S)\text{-pirrolidin-2-carbonil}]\text{-amino}]\text{-butirilamino}\text{-propil}\}\text{-fosfínico}$;

ácido $\{(R)-3-[(S)-2-((S)-2\text{-amino-3-metil-pentanoilamino})-3\text{-metil-butirilamino}]\text{-2-hidroxi-propil}\}\text{-ciclohexilmetil-fosfínico}$;

ácido $\{(R)-3-[(S)-2-((S)-2\text{-amino-3-metil-butirilamino})-3\text{-fenil-propionilamino}]\text{-2-hidroxi-propil}\}\text{-ciclohexilmetil-fosfínico}$;

30 ácido $\{(R)-3-[(S)-2-((S)-2\text{-amino-3-metil-butirilamino})-3-(4\text{-hidroxi-fenil})\text{-propionilamino}]\text{-2-hidroxi-propil}\}\text{-ciclohexilmetil-fosfínico}$;

ácido $\{(R)-3-[(S)-1-((S)-2\text{-amino-3-metil-butiril})\text{-pirrolidin-2-carbonil}]\text{-amino}\text{-2-hidroxi-propil}\}\text{-ciclohexilmetil-fosfínico}$;

ácido $\{(R)-3-[(S)-2-[(S)-2\text{-amino-3-(1H-indol-3-il)-propionilamino}]\text{-3-metil-butirilamino}]\text{-2-hidroxi-propil}\}\text{-ciclohexilmetil-fosfínico}$;

35 ácido $\{(R)-3-[(S)-2-[(S)-2\text{-amino-3-(4-hidroxi-fenil)-propionilamino}]\text{-3-metil-butirilamino}]\text{-2-hidroxi-propil}\}\text{-ciclohexilmetil-fosfínico}$;

ácido $\{(R)-3-[(S)-2-((S)-2\text{-amino-3-metil-butirilamino})-3-(1H-indol-3-il)-propionilamino]]\text{-2-hidroxi-propil}\}\text{-ciclohexilmetil-fosfínico}$;

40 hidrocloreto del ácido ciclohexilmetil- $\{(R)-2\text{-hidroxi-3-}[(S)-3\text{-fenil-2-}[(S)\text{-pirrolidin-2-carbonil}]\text{-amino}]\text{-propionilamino}\text{-propil}\}\text{-fosfínico}$;

ácido $\{(R)-3-[(S)-2-[(S)-2\text{-amino-3-(1H-imidazol-4-il)-propionilamino}]\text{-3-metil-butirilamino}]\text{-2-hidroxi-propil}\}\text{-ciclohexilmetil-fosfínico}$;

ácido $\{(R)-3-[(R)-2-((S)-2\text{-amino-3-metil-butirilamino})-3\text{-metil-butirilamino}]\text{-2-hidroxi-propil}\}\text{-ciclohexilmetil-fosfínico}$;

ácido {(R)-3-[(S)-2-((R)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico; y una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

A continuación se presentan los compuestos dipeptídicos particularmente preferidos de esta invención:

5 ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-propionilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables;

hidrato de ácido {(R)-3-[2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-acetilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables;

hidrato del ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables; y

10 ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

Todavía en otra realización, los compuestos de esta invención son tripéptidos de fórmula IA o IB como se describe en esta memoria. Por lo tanto, en este aspecto de la invención, el compuesto de fórmula I tiene:

15 P₁ es Gly, L-Ala, D-Ala, L-Ile, D-Ile, L-Leu, D-Leu, L-Lys, L-Phe, L-Pro, L-Trp, L-Tyr, L-Val, D-Val, L-Nle, L-Met, L-Orn, L-Thr, L-Cys, L-His, L-Arg, L-Glu, D-Glu, L-Asn y L-Gln; y

P₂ y P₃ son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en: Gly, L-Ala, L-Ile, L-Leu, L-Lys, L-Phe, L-Pro, L-Trp, L-Tyr, L-Val, L-Nle, L-Ser, L-Met, L-Orn, L-Thr, L-Cys, L-His, L-Arg, L-Asp, L-Glu, L-Asn y L-Gln.

En una realización preferida de este aspecto de la invención:

20 P₁ es Gly, L-Ala, L-Leu, L-Ile, L-Phe, L-Pro, L-Val, L-Thr, L-Glu, L-His, L-Trp, L-Tyr y L-Asn; y

P₂ y P₃ son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en: Gly, L-Ala, L-Val, L-Phe, L-Leu, L-Pro, L-Ile, L-Trp, L-Tyr y L-His.

En una realización más preferida de este aspecto de la invención:

P₁ es Gly, L-Ala, L-Leu, L-Ile, L-Phe, L-Pro, L-Val, L-Thr, L-Glu, L-His, L-Trp, L-Tyr y L-Asn; y

25 P₂ y P₃ son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en: L-Ala, L-Val, L-Phe, L-Leu, L-Pro y L-His.

En una realización más preferida de este aspecto de la invención:

P₁ es Gly, L-Ala, L-Val, L-Thr, L-Glu, L-His, L-Trp, L-Tyr y L-Asn; y

30 P₂ y P₃ son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en: Gly, L-Ala, L-Val y L-Phe.

A continuación se enumeran ejemplos representativos de compuestos tripeptídicos de fórmula I de esta invención, sin ninguna limitación:

35 ácido ((R)-3-[(S)-2-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butiril-amino]-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido ((R)-3-[(S)-2-[2-(2-amino-acetilamino)-acetilamino]-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico; y

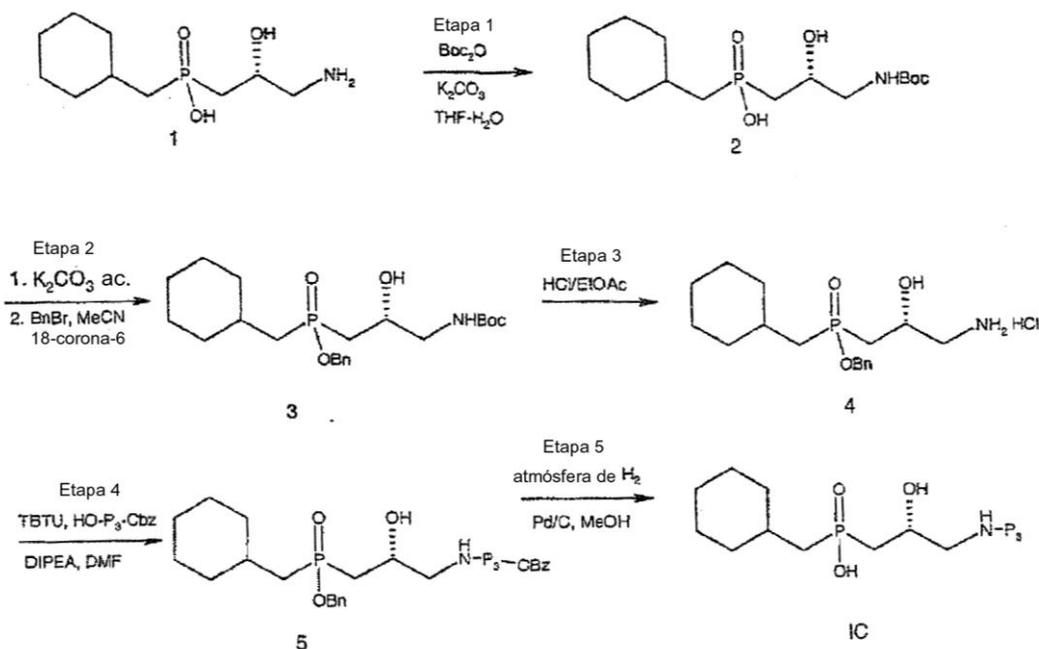
una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

40 Los compuestos de esta invención pueden sintetizarse mediante cualquiera de los procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. De forma específica, varios de los materiales de partida utilizados en la preparación de los compuestos de esta invención se conocen o se pueden adquirir en el mercado. Los compuestos de esta invención y varios de los compuestos precursores también pueden prepararse mediante métodos utilizados para preparar compuestos similares, como se indica en la bibliografía, y como se describe a continuación en la presente memoria.

45 Más específicamente, el compuesto padre 1, el ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico, se puede sintetizar por cualquiera de los procedimientos descritos en la bibliografía. Por ejemplo, su síntesis se describe en la patente de EE.UU. nº 5.300.679 así como en los artículos de Froestl et ál., J. Med. Chem. 1995, 38, 3297-3312, y Froestl et ál., J. Med. Chem. 1995, 38, 3313-3331; los cuales se incorporan todos en la presente memoria en su

totalidad como referencia. Los compuestos de fórmula IA o fórmula IB, como se describen en esta memoria, se pueden sintetizar de acuerdo con los siguientes procedimientos de los Esquemas 1 y 2, en los que P₁, P₂ y P₃ son como se han definido en lo que antecede salvo que se indique lo contrario. Hay que entender que también se pueden sintetizar diferentes compuestos dentro del alcance de la fórmula I de una forma similar siguiendo los procedimientos del Esquema 1 o 2, y usando materiales adecuados.

Esquema 1



El Esquema 1 ilustra procedimientos sintéticos que se pueden usar para preparar compuestos monoapéptidos de esta invención, en los que tanto P₁ como P₂ son enlaces. Se pueden hacer diferentes modificaciones usando otros procedimientos conocidos en la técnica, lo que comprenderá fácilmente el experto en la técnica. En la Etapa 1 del Esquema 1, el grupo amino del compuesto 1 se protege con terc-butiloxicarbonilo (Boc) haciéndolo reaccionar con dicarbonato de di-terc-butilo (Boc₂O) en presencia de una base adecuada tal como carbonato potásico para dar el compuesto 2 con amino protegido. Esta reacción se lleva a cabo, de manera general, a temperaturas de reacción ambiente en un disolvente orgánico adecuado, o una mezcla de disolventes, tales como THF y agua. En esta reacción se pueden emplear de forma similar otros grupos funcionales amino diferentes. Véase, por ejemplo, T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, J. Wiley-Interscience Publication (1991).

En la Etapa 2 del Esquema 1, el grupo ácido fosfínico se protege de forma similar, haciendo reaccionar el compuesto 2 con un grupo protector de ácido adecuado, tal como bromuro de bencilo (BnBr) para proporcionar el compuesto 3. Esta reacción se lleva a cabo en general en presencia de una base tal como carbonato potásico y un catalizador adecuado tal como 18-corona-6, en un disolvente orgánico tal como acetonitrilo (MeCN). La reacción se lleva a cabo en general a temperatura de reflujo del disolvente, pero también se pueden usar temperaturas inferiores dependiendo de la naturaleza del material de partida.

En la Etapa 3 del Esquema 1, el compuesto 3 se somete a condiciones de reacción adecuadas con el fin de desproteger la función amino. En general, dichas reacciones de desprotección se llevan a cabo a temperaturas por debajo de la ambiente, por ejemplo, aproximadamente a 0°C en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico, en un disolvente orgánico adecuado tal como acetato de etilo, para proporcionar el compuesto 4 en forma de hidrocloreto de la amina.

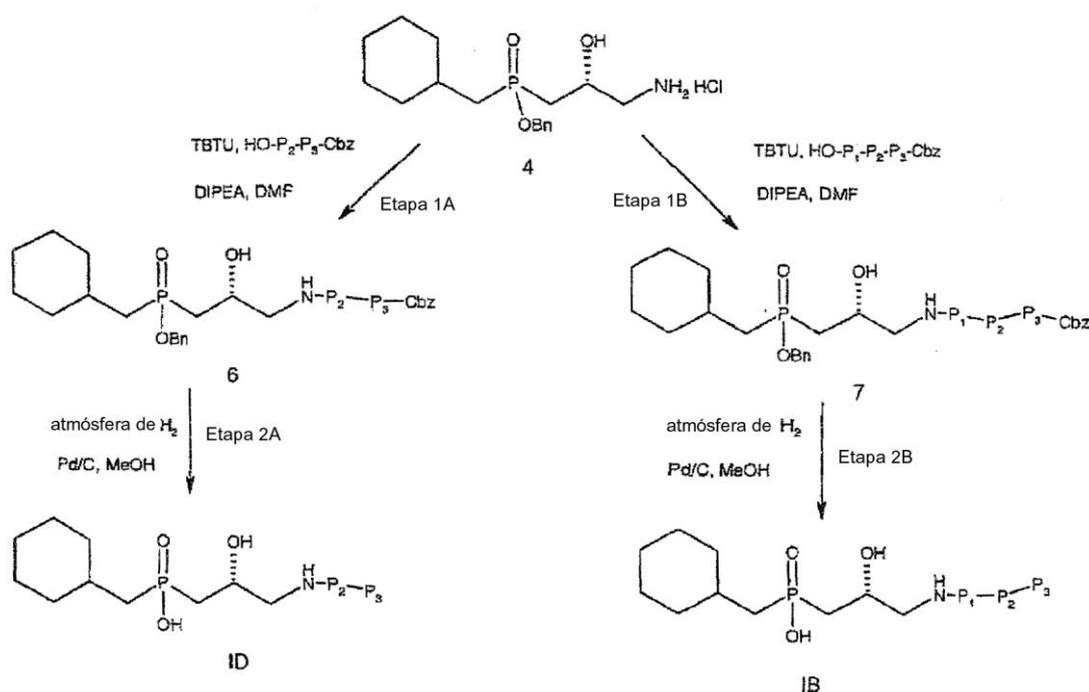
En la Etapa 4 del Esquema 1, el compuesto 4 se hace reaccionar con el aminoácido con el amino protegido adecuado. Se pueden usar diferentes grupos protectores de amino para proteger el grupo funcional amino del aminoácido, tal como el benciloxicarbonilo (Cbz). Esta reacción se puede llevar a cabo en una variedad de condiciones de reacción. Por ejemplo, esta reacción se lleva a cabo en presencia de una base adecuada tal como diisopropilammina (DIPEA) y un agente de acoplamiento adecuado, tal como tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU) en un disolvente orgánico adecuado, tal como dimetilformamida (DMF). En general, la reacción se lleva a cabo en condiciones de temperatura de reacción ambiente, pero también se pueden usar

condiciones de temperatura inferior a la ambiente o superior a la ambiente dependiendo de la naturaleza de los materiales de partida usados con el fin de obtener el compuesto 5.

Finalmente, en la Etapa 5 del Esquema 1, el compuesto 5 con el amino y ácido fosfónico protegidos, se somete a reacción de desprotección con el fin de obtener el compuesto de fórmula IC en el que P_1 y P_2 son enlaces. Generalmente la desprotección se lleva a cabo en condiciones de hidrogenación sometiendo el compuesto 5 a atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado tal como paladio sobre carbono. También se pueden usar otras condiciones de desprotección conocidas diferentes.

El Esquema 2 ilustra procedimientos sintéticos que se pueden usar para preparar compuestos dipeptídicos y tripeptídicos de esta invención. Otra vez, se pueden usar para preparar estos compuestos diferentes modificaciones que se conocen en la técnica, y el Esquema 2 se proporciona aquí sólo con propósitos ilustrativos y no se debe considerar que limita el alcance de la presente invención de ninguna forma.

Esquema 2



En la Etapa 1A del Esquema 2, el compuesto 4 se hace reaccionar con un dipéptido con el N-amino protegido de forma adecuada. Esta reacción se lleva a cabo de una forma análoga a la descrita en la Etapa 4 del Esquema 1. Por lo tanto, por ejemplo, se hace reaccionar un dipéptido protegido con un grupo benciloxicarbonilo en el extremo amino ($HO-P_2-P_3-Cbz$) con el compuesto 4 en presencia de TBTU y DIPEA, en presencia de un disolvente orgánico adecuado tal como DMF. Esto da como resultado el compuesto dipeptídico 6 con amino protegido, el cual se somete a la reacción de desprotección del amino y el hidroxilo adecuada en la Etapa 2A para proporcionar compuestos dipeptídicos de esta invención, ID, en los que P_1 es un enlace. La reacción de desprotección se puede llevar a cabo en general en condiciones de hidrogenación como se ha descrito antes. Generalmente los compuestos resultantes pueden ser una mezcla de estereoisómeros, que se pueden separar por cualquiera de los métodos conocidos en la técnica, tal como por técnicas cromatográficas como se discute con mayor detalle en los ejemplos específicos que se proporcionan a continuación. De forma análoga, partiendo de tripeptidos con el amino protegido, se pueden preparar compuestos tripeptídicos de esta invención como se ilustra en las Etapas 1B y 2B del Esquema 2.

Alternativamente, los compuestos dipeptídicos así como los tripeptídicos de esta invención también se pueden preparar a partir del compuesto mono-peptídico IC preparado de acuerdo con los procedimientos del esquema 1. En este enfoque, el compuesto mono-peptídico IC se hace reaccionar secuencialmente con el aminoácido con el amino protegido para formar primero el compuesto dipeptídico ID, y después se hace reaccionar otra vez con otro aminoácido con el amino protegido para formar el compuesto tripeptídico IB.

En otro aspecto de esta invención, una enfermedad, un trastorno o un estado específico que se puede tratar con el compuesto de fórmula I de esta invención, incluye, sin ninguna limitación: depresión, trastornos bipolares, trastornos de ansiedad, síntomas psiquiátricos, deterioro cognitivo o trastornos de la memoria y esquizofrenia. Otra vez, en esta realización de la invención, el compuesto de fórmula I, como se describe en esta memoria, incluye

enantiómeros, estereoisómeros y tautómeros de dicho compuesto y sus sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables.

Un especialista en la técnica apreciará con facilidad que las patologías y enfermedades indicadas expresamente en este documento no pretenden ser limitativas, sino ilustrar la eficacia de los compuestos de la presente invención. Por lo tanto, hay que entender que los compuestos de esta invención se pueden utilizar para tratar cualquier enfermedad producida por los efectos del ácido γ -aminobutírico (GABA). Es decir, el metabolito activo de los compuestos de la presente invención es un antagonista de GABA_B, y por lo tanto los compuestos de esta invención se pueden administrar eficazmente para mejorar cualquier estado patológico que es mediado todo o en parte por el antagonista de GABA_B.

En una de las realizaciones preferidas de esta invención, los compuestos de esta invención son particularmente adecuados para tratar la depresión. Los diferentes tipos de trastornos depresivos que se pueden tratar con los compuestos de esta invención incluyen, sin ninguna limitación, los siguientes: episodio de depresión mayor, distimia, melancolía, trastornos afectivos estacionales y depresión que aparece en la tensión premenstrual y la adolescencia.

Una característica de la depresión o los trastornos depresivos ("depresión unipolar") es uno o más episodios de depresión mayor sin una historia de episodios maníacos, mixtos o hipomaniacos. Véase Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4^a Ed., ("DSM-IV") American Psychiatric Association, 1995, incorporado en esta memoria como referencia. Cada una de las subclases de trastornos depresivos se diferencia por los síntomas presentados por un paciente. Por ejemplo, un trastorno de depresión mayor se caracteriza por uno o más episodios de depresión mayor (es decir, al menos dos semanas de estado de ánimo deprimido o falta de interés, acompañado por al menos cuatro síntomas adicionales de depresión). Mientras, la distimia o trastorno distímico se caracteriza por al menos dos años con estado de ánimo deprimido más días que no deprimido, acompañado de síntomas depresivos adicionales que no cumplen los criterios de un episodio de depresión mayor. Por lo tanto, el trastorno distímico y el trastorno de depresión mayor se diferencian basándose en la gravedad, cronicidad y persistencia. En el trastorno de depresión mayor, el estado de ánimo depresivo debe estar presente durante la mayor parte del día, prácticamente cada día, durante un periodo de al menos dos semanas, mientras que en el estado distímico durante un periodo de al menos dos años debe estar presente durante más días que en los que no está presente.

Una característica melancólica es la pérdida de interés o placer en todas o casi todas las actividades, o una falta de reactividad a estímulos normalmente placenteros. El estado de ánimo deprimido del individuo no mejora, ni temporalmente, cuando ocurre algo bueno. Además, están presentes al menos tres de los siguientes síntomas: una cualidad distinta del estado de ánimo deprimido, depresión que normalmente es peor por la mañana, al despertar por la mañana temprano, retardo psicomotor o agitación, anorexia significativa o pérdida de peso, o culpabilidad excesiva o inadecuada.

Una característica de los trastornos afectivos estacionales es la aparición y remisión de episodios de depresión mayor en momentos característicos del año. En la mayoría de los casos, los episodios empiezan en otoño o invierno y remiten en primavera. Puede haber episodios depresivos en verano recurrentes, pero es menos común. Véase, DSM-IV o E. M. Tam et ál., Can. J. Psychiatry 1995, 40, 457-466.

Los trastornos bipolares se clasifican además en cuatro subcategorías: trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico y trastorno bipolar no especificado. En general, los trastornos bipolares implican la presencia (o historia) de episodios maníacos, episodios mixtos, o episodios hipomaniacos, normalmente acompañados de la presencia (o historia) de episodios de depresión mayor. El trastorno bipolar I se caracteriza por uno o más episodios maníacos o mixtos, normalmente acompañados por episodios de depresión mayor. El trastorno bipolar II se caracteriza por uno o más episodios de depresión mayor acompañados por al menos un episodio hipomaniaco. El trastorno ciclotímico se caracteriza por al menos dos años con numerosos periodos de síntomas hipomaniacos que no cumplen los criterios de un episodio maníaco y numerosos periodos de síntomas depresivos que no cumplen los criterios de un episodio de depresión mayor.

En otro aspecto de esta invención, los compuestos de esta invención son particularmente útiles para tratar una variedad de trastornos de ansiedad. Los diferentes tipos de trastornos de ansiedad que se pueden tratar sin ninguna limitación incluyen los siguientes: ataque de pánico, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático y trastorno de ansiedad generalizada.

Un ataque de pánico o un trastorno de pánico es un periodo discreto en el que se produce la aparición repentina de una aprensión, timidez o terror intenso, con frecuencia asociado con sentimientos de muerte inminente. Durante estos ataques, están presentes síntomas tales como falta de aliento, palpitaciones, dolor en el pecho o malestar, ahogo o sensaciones de asfixia, y temor a "volverse loco" o a perder el control.

La fobia social o el trastorno de ansiedad social se caracterizan por una ansiedad clínicamente significativa provocada por la exposición a determinados tipos de situaciones sociales, que con frecuencia conducen al comportamiento de evitación.

El trastorno obsesivo-compulsivo se caracteriza por obsesiones (que producen una notable ansiedad o angustia) y/o por compulsiones (que sirven para neutralizar la ansiedad).

El trastorno de estrés postraumático se caracteriza por volver a experimentar un suceso extremadamente traumático acompañado de síntomas de aumento de la excitación y por evitar los estímulos asociados con el trauma.

5 El trastorno de ansiedad generalizada se caracteriza por al menos seis meses de ansiedad y preocupación persistente o excesiva.

10 En un aspecto adicional del método de esta invención, los compuestos de fórmula I son particularmente útiles para tratar síntomas psiquiátricos. Los diferentes síntomas psiquiátricos que se pueden tratar con los compuestos de esta invención incluyen, sin ninguna limitación, los siguientes: cólera, sensibilidad al rechazo y falta de energía mental o física.

En un aspecto adicional de esta realización de la invención, los compuestos de esta invención también se pueden utilizar para tratar síntomas psiquiátricos que están asociados a trastornos premenstruales. Los síntomas psiquiátricos específicos asociados con los trastornos menstruales se seleccionan del grupo que consiste en: cólera, sensibilidad al rechazo y falta de energía mental o física.

15 El deterioro cognitivo o los trastornos de la memoria se caracterizan por “pérdida de memoria”, es decir, cualquier alteración relacionada con el aprendizaje y la memoria. Una “alteración relacionada con el aprendizaje y la memoria” se refiere a cualquier deterioro asociado con la formación de la memoria y/o la evocación de la memoria. La “memoria” puede ser, por ejemplo, memoria a corto plazo, memoria a largo plazo, memoria explícita, es decir, memoria para un hecho consciente, por ejemplo, la memoria de un suceso específico, o la memoria implícita o de procedimiento, es decir, memoria relacionada con una tarea realizada “inconscientemente”, por ejemplo, montar en bicicleta.

20 La “esquizofrenia” es una alteración que dura al menos seis meses e incluye al menos un mes de síntomas en fase activa. Es decir, dos o más de los siguientes: delirios, alucinaciones, habla desorganizada, habla extremadamente desorganizada o comportamiento extremadamente desorganizado o catatónico y síntomas negativos. Los compuestos de esta invención también se pueden utilizar para tratar una variedad de subtipos de esquizofrenia. A continuación se presentan diferentes subtipos de esquizofrenia y sus definiciones.

25 El trastorno esquizofreniforme se caracteriza por una presentación sintomática que es equivalente a la esquizofrenia excepto por su duración (es decir, la alteración dura de uno a seis meses) y la ausencia de una necesidad que será un deterioro del funcionamiento.

30 El trastorno esquizoafectivo es una alteración en la que se producen a la vez un episodio de estado de ánimo y los síntomas de la fase activa de la esquizofrenia, y son precedidos o seguidos por al menos dos semanas de delirios o alucinaciones sin síntomas de estado de ánimo destacados.

El trastorno del delirio se caracteriza por al menos un mes de delirios que no son raros sin otros síntomas de esquizofrenia de fase activa.

El trastorno psicótico breve es una alteración psicótica que dura más de un día y remite en un mes.

35 El trastorno psicótico compartido es una alteración que se desarrolla en un individuo influido por otra persona que tiene un delirio probado con contenido similar.

En el trastorno psicótico debido a una enfermedad generalizada, se considera que los síntomas psicóticos son una consecuencia psicológica directa de una enfermedad generalizada.

40 En el trastorno psicótico inducido por una sustancia, se considera que los síntomas psicóticos son una consecuencia fisiológica directa de drogadicción, abuso de medicación o exposición a toxinas.

45 Hay muchas formas de demostrar que los compuestos de la presente invención son útiles para tratar diferentes enfermedades como se describe en esta memoria, tal como en modelos animales. Véase, por ejemplo, “Animal Models as Simulations of Depression” de Paul Willner, *TIPS* 12:131-136 (abril de 1991); “Animal Models of Depression: An overview” de Paul Willner, *Pharmac. Ther.* 45:425-455 (1990), los cuales se incorporan ambos en la presente memoria como referencia. Uno de dichos modelos para mostrar la eficacia de los compuestos de esta invención para tratar la depresión es el modelo de depresión de estrés moderado crónico (“EMC”).

50 El EMC utiliza estresantes moderados, tales como privación de alimento y agua, inclinaciones de la jaula, cambios de los compañeros de jaula, etc. Después de un periodo de semanas de exposición a los estresantes moderados, los animales reducen gradualmente su consumo de una solución de sacarosa muy preferida, lo cual persiste (en animales no tratados) durante varias semanas después de cesar el estrés. Esta menor sensibilidad a la recompensa (la solución de sacarosa) refleja anhedonia, un síntoma de un episodio de depresión mayor (véase por ejemplo, *Behavioral Pharmacol.* 5: Supl.1, pág. 86 (1994), donde se evaluaron litio, carbamazepina y cetoconazol en el EMC; *Psychopharmacology* 93:358-364 (1987) donde se evaluó un antidepresivo tricíclico en el EMC; *Behavioral Pharmacology*. 5:344-350 (1994) donde se evaluó un inhibidor de la catecol-O-metil-transferasa en el EMC).

De manera similar, otros modelos animales *in vivo* adecuados que se pueden utilizar para demostrar la eficacia de los compuestos de esta invención para tratar la depresión incluyen la prueba de natación forzada y/o la prueba de conflicto social. Esta última prueba también se puede utilizar para demostrar la eficacia de los compuestos de esta invención para tratar determinados trastornos de ansiedad. Otro modelo animal para mostrar la eficacia de los compuestos de esta invención para tratar el trastorno de ansiedad es una prueba de fobia social.

La prueba de reconocimiento de objetos es otro modelo animal que se utiliza habitualmente para probar la eficacia de los compuestos para tratar enfermedades que implican diferentes deterioros cognitivos. Véase, por ejemplo, Ennaceur *et ál.*, *Behav. Brain Res.*, 1988, 31, 47-59. La prueba se basa en la actividad exploradora espontánea del animal, y tiene las características de la memoria episódica en seres humanos. Esta prueba de memoria es sensible al envejecimiento (Scali *et ál.*, *Eur. J. Pharmacol.*, 1997, 325, 173-180) y a las disfunciones colinérgicas (Bartolini *et ál.*, *Pharm. Biochem. Behav.* 1996, 53(2), 277-283) y se basa en las diferencias en la exploración de dos objetos de forma bastante parecida, uno familiar y el otro nuevo.

Por supuesto, también se pueden utilizar ensayos clínicos en seres humanos para mostrar la utilidad de los compuestos de la presente invención en el tratamiento de la depresión, tal como utilizando la escala de clasificación psiquiátrica de Hamilton abreviada para la depresión. Ésta comprende una serie de 17 categorías en la que se valora en el individuo, por ejemplo, el estado de ánimo deprimido, culpabilidad, tendencias suicidas, insomnio, ansiedad, etc., para alcanzar una puntuación que indica al médico si un paciente padece o no depresión.

Finalmente, se pueden usar diferentes realizaciones preferidas de los compuestos de fórmulas IB, IC o ID descritos en esta memoria, para tratar diferentes enfermedades discutidas en esta memoria. Es decir, se pueden usar diferentes mon péptidos, dipéptidos y tripéptidos de esta invención, incluyendo las realizaciones preferidas de esos compuestos en el método de esta invención.

En otra realización del método de esta invención, los compuestos de esta invención pueden administrarse mediante uno cualquiera de los métodos conocidos en la técnica. De forma específica, los compuestos de esta invención pueden administrarse por vía oral, intramuscular, subcutánea, rectal, intratraqueal, intranasal, intraperitoneal o tópica. Más preferiblemente, los compuestos de esta invención se administran por vía oral.

Finalmente, en otra realización más de esta invención, se proporciona también una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto, incluyendo enantiómeros, estereoisómeros y tautómeros de dicho compuesto y sus sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables, teniendo dicho compuesto la estructura general mostrada en la fórmula I como se describe en esta memoria.

Como se describe en la presente memoria, las composiciones farmacéuticas de esta invención presentan actividad antagonista de GABA_B y por lo tanto son útiles en el tratamiento de cualquier enfermedad, afección o un trastorno producido por los efectos de GABA_B en un paciente. De nuevo, como se ha descrito anteriormente, todas las realizaciones preferidas de los compuestos de esta invención, como se describen en la presente memoria, se pueden utilizar para preparar las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria.

Preferiblemente, las composiciones farmacéuticas de esta invención se encuentran en formas de dosificación unitaria, como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, disoluciones o suspensiones parenterales estériles, pulverizados líquidos o en aerosoles dosificados, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectores o supositorios, para la administración oral, parenteral, intranasal, sublingual o rectal, o para la administración por inhalación o insuflación. Alternativamente, las composiciones pueden presentarse en una forma adecuada para la administración una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, como la sal de decanoato, puede adaptarse para proporcionar una preparación de liberación prolongada para la inyección intramuscular. Se puede contemplar un polímero erosionable que contenga el principio activo. Para preparar composiciones sólidas como comprimidos, el principio activo principal se mezcla con un vehículo farmacéutico, por ejemplo ingredientes convencionales para formar comprimidos, tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo agua, para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención, o su sal farmacéuticamente aceptable. Cuando se indica que estas composiciones de preformulación son homogéneas, significa que el ingrediente activo está disperso de modo uniforme por toda la composición, de forma que la composición puede subdividirse con facilidad en formas de dosificación unitaria igualmente eficaces, como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida se subdivide entonces en formas de dosificación unitaria del tipo descrito anteriormente, que contienen de 0,1 a aproximadamente 500 mg del principio activo de la presente invención. Las formas de dosificación unitaria aromatzadas contienen desde 1 a 100 mg, por ejemplo 1, 2, 5, 10, 25, 50 o 100 mg, del ingrediente activo. Los comprimidos o píldoras de la nueva composición pueden revestirse o componerse de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que permita la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interna y uno de dosificación externa, estando éste último en forma de una envuelta sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica, que sirve para resistir la disgregación en el estómago, y permite que el componente interno pase intacto hacia el duodeno, o que se retrase su liberación. Puede utilizarse una diversidad de materiales para estas capas o revestimientos entéricos, incluyendo dichos materiales una serie de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que las nuevas composiciones de la presente invención pueden incorporarse para su administración por vía oral o mediante inyección incluyen disoluciones acuosas, jarabes aromatizados de forma apropiada, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuate, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes dispersantes o de suspensión adecuados para las suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales como tragacanto, goma arábiga, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse mediante uno cualquiera de los métodos conocidos en la técnica. En general, las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse por vía oral, intramuscular, subcutánea, rectal, intratraqueal, intranasal, intraperitoneal o tópica. La administración preferida de la composición farmacéutica de esta invención es por una vía oral. Se puede usar cualquiera de los métodos conocidos para administrar composiciones farmacéuticas por una vía oral, para administrar la composición de esta invención.

En el tratamiento de los diversos estados patológicos como se describe en este documento, un nivel de dosificación adecuado es desde aproximadamente 0,01 a 250 mg/kg diarios, preferiblemente desde aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg diarios, y en especial desde aproximadamente 0,05 a 20 mg/kg diarios. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces al día.

Esta invención se ilustra más a fondo mediante los siguientes ejemplos, que se proporcionan con fines ilustrativos y no limitan, de ninguna manera, el alcance de la presente invención.

Ejemplos (Generales)

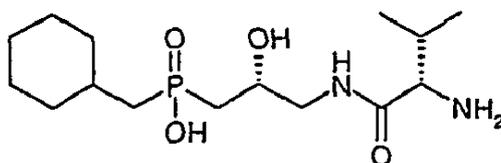
Salvo que se especifique lo contrario, las reacciones se llevan a cabo generalmente en una atmósfera de nitrógeno. Los disolventes se secan sobre sulfato magnésico ($MgSO_4$) y se evaporan bajo vacío en un evaporador giratorio. La cromatografía de desarrollo rápido con gradiente se lleva a cabo usando una columna desechable RediSep. Los espectros de 1H NMR y ^{31}P NMR se realizan a 300 MHz en un espectrómetro Gemini 300 o Varian VXR 300 y se determinan en un disolvente deuterado, tal como CD_3OD o $CDCl_3$ salvo que se indique lo contrario. Los valores de los desplazamientos químicos se indican en partes por millón (ppm) con respecto al tetrametilsilano (TMS) como patrón interno para la 1H NMR. La CL-EM se realiza en un aparato Micromass Platform LCZ.

Tal como se utilizan en los ejemplos y preparaciones que aparecen a continuación, los términos y expresiones que se emplean en éstos tienen los significados indicados: "kg" se refiere a kilogramos, "g" se refiere a gramos, "mg" se refiere a miligramos, "µg" se refiere a microgramos, "mol" se refiere a moles, "mmol" se refiere a milimoles, "µmol" se refiere a micromoles, "nmol" se refiere a nanomoles, "l" se refiere a litros, "mL" o "ml" se refiere a mililitros, "µl" se refiere a microlitros, "°C" se refiere a grados Celsius, "conc." se refiere a concentrado, "psi" se refiere libras por pulgada cuafrada, "THF" se refiere a tetrahidrofurano, "DMF" se refiere a dimetilformamida, "MeCN" o " CH_3CN " se refiere a acetonitrilo, "EtOAc" se refiere a acetato de etilo, " CH_2Cl_2 " se refiere a cloruro de metileno, "MeOH" se refiere a metanol, "NaOH" se refiere a hidróxido sódico, "HCl" se refiere a ácido clorhídrico, "Pd/C" se refiere a paladio sobre carbono, "HOBT" se refiere a hidroxibenzotriazol, "EEDQ" se refiere a 1-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina, "TBTU" se refiere a tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, "HATU" se refiere a hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, "Boc" se refiere a terc-butiloxicarbonilo, "Bn" se refiere a bencilo, "Cbz" o "Z" se refiere a benciloxicarbonilo, salmuera se refiere a una solución acuosa saturada de cloruro sódico, "M" se refiere a molar, "mM" se refiere a milimolar, "µM" se refiere a micromolar, "nM" se refiere a nanomolar, "N" se refiere a normal, "HPLC" se refiere a cromatografía líquida de alta resolución, "RP-HPLC" se refiere a cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa, "i.p." se refiere a intraperitonealmente, "i.v." se refiere a intravenosamente, "anhyd." se refiere a anhidro, "ac" se refiere a acuoso, "min." se refiere a minuto, "h" se refiere a hora, "d" se refiere a día, "sat." se refiere a saturado, "s" indica singlete, "d" indica doblete, "t" indica triplete, "q" indica cuadruplete, "m" indica multiplete, "dd" indica doblete de dobletes, "an" indica ancho, "LC" se refiere a cromatografía líquida, "MS" se refiere a espectrografía de masas, "M" se refiere a ion molecular.

Los siguientes ejemplos describen los procedimientos utilizados para la preparación de diversos materiales de partida empleados en la preparación de los compuestos de esta invención.

Ejemplo 1

Ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico



Etapa 1: Ácido ((R)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico: A una solución agitada del ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico (20,2 g, 86 mmoles) disuelto en una solución acuosa de carbonato de potasio (35,6 g, 258 mmoles en 270 ml de agua) se añadió lentamente una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (24,36 g, 112 mmoles) en THF (90 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se continuó agitando a temperatura ambiente durante 4 horas, y después de este periodo se añadió acetato de etilo (200 ml). La fase acuosa se separó y se lavó con acetato de etilo (200 ml) antes de acidificar cuidadosamente con HCl 1 N (~450 ml) hasta pH=2. La extracción en acetato de etilo (total 500 ml) y el secado (MgSO₄) dieron una solución incolora, transparente. Al reposar, el producto empezó a cristalizar en esta solución. El volumen total se redujo hasta ~150 ml (al vacío) antes de añadir heptano (300 ml). La solución se dejó enfriar y cristalizar a temperatura ambiente durante 30 minutos. El producto sólido se recogió, se lavó con acetato de etilo/heptano al 30% (2x100 ml), y se secó con alto vacío. Se aisló el ácido ((R)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico (26,54 g, 92%) en forma de agujas incoloras. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 4,75 (s, 1H), 4,18 (s an, 1H), 3,4-3,24 (m, 1H), 3,21-3,09 (m, 1H), 2,01-1,58 (m, 10H), 1,43 (s, 9H), 1,37-0,95 (m, 6H). LCMS m/z: [M+H]⁺ = 336,4.

Etapa 2: Éster bencílico del ácido ((R)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico: El ácido ((R)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico (8,0 g, 23,8 mmoles) se disolvió en una solución de carbonato de potasio (3,3 g, 23,8 mmoles) y agua (33 ml) y se agitó con calentamiento suave. El agua se separó a vacío y el residuo se secó a vacío durante 24 horas a 75°C en presencia de pentóxido de fósforo para dar la sal de potasio en forma de un sólido blanco. A la sal de potasio en atmósfera de nitrógeno se añadió acetonitrilo (200 ml), bromuro de bencilo (4,08 g, 23,8 mmoles) y 18-corona-6 (0,03 g, 0,120 mmoles), y la mezcla se calentó a reflujo toda la noche a 80°C, con agitación. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se concentró a vacío para dar el producto en bruto en forma de espuma (10,2 g). El producto en bruto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido con gradiente (acetato de etilo/cloruro de metileno al 25% a acetato de etilo al 100%) para dar el compuesto del epígrafe en forma de un sólido blanco (6,43 g, 15,05 mmoles). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,42-7,31 (m, 5H), 5,05 (t, 3H), 4,48-4,40 (m, 1H), 4,18-4,02 (m, 1H), 3,42-3,22 (m, 1H), 3,20-3,04 (m, 1H), 2,01-1,58 (m, 10H), 1,48 (s, 9H), 1,40-0,95 (m, 5H). LCMS m/z: [M+H]⁺ = 426,2.

Etapa 3: Hidrocloruro del éster bencílico del ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico: El éster bencílico del ácido ((R)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico (6 g, 14,05 mmoles) se disolvió en acetato de etilo (200 ml) y se enfrió en un baño de hielo con agitación. Se burbujeó HCl gaseoso en la solución mediante una pipeta a una velocidad controlada de modo que la temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo a aproximadamente 10°C. Después de saturación, la mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 0°C, y el avance de la reacción se siguió por HPLC. Después de completarse (3-4 horas) la mezcla de reacción se concentró a vacío a temperatura ambiente y el residuo se puso a vacío durante unas horas para dar una espuma pegajosa, este material se usó como tal en la siguiente etapa. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,26 (s ancho, 3H), 7,51-7,23 (m, 5H), 5,38-4,93 (m ancho, 3H), 4,58 (s ancho, 1H), 3,48-3,03 (m, 2H), 2,40-2,02 (m, 2H), 1,98-1,52 (m, 8H), 1,38-0,85 (m, 5H). LCMS m/z: [M+H]⁺ = 326,1.

Etapa 4: Éster bencílico del ácido [(R)-3-((S)-2-benciloxycarbonilamino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico: El compuesto del epígrafe se puede sintetizar de acuerdo con cualquiera de los cuatro procedimientos expuestos a continuación.

Método A: Se cargó un matraz con N-Cbz-L-valina (1,02 g, 4,04 mmoles) y DMF (60 ml) y se agitó en atmósfera de nitrógeno. A éste se añadió diisopropiletilamina (2,11 ml, 12,1 mmoles) seguido de TBTU (1,30 g, 4,04 mmoles). Después de agitar durante 5 minutos, se añadió una solución de hidrocloruro del éster bencílico del ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico (8,08 mmoles) disuelto en DMF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y la capa orgánica se lavó con HCl 1 N (2 x 100 ml), agua (100 ml), solución saturada de bicarbonato sódico (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío para dar el producto en bruto en forma de un aceite de color ámbar. El producto en bruto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido con gradiente (metanol/cloruro de metileno) en una columna desechable RediSep de 120 g para dar (1,10 g, 1,97 mmol) de éster bencílico de ácido [(R)-3-((S)-2-benciloxycarbonilamino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico como una espuma blanca. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,40-7,25 (m, 10H), 6,70-6,51 (m, 1H), 5,48-5,35 (m, 1H), 5,18-5,01 (m, 4H), 4,20-3,98 (m, 2H), 3,62-3,42 (m, 1H), 3,38-3,18 (m, 1H), 2,30-2,05 (m, 1H), 2,03-1,60 (m, 10H), 1,38-1,02 (m, 5H), 0,98 (dd, 6H). LCMS m/z: [M+H]⁺ = 559.

Método B: El hidrocloruro del éster bencílico del ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico (2,10 mmoles) se disolvió en DMF (30 ml) en atmósfera de nitrógeno y se agitó a 0°C. A éste se añadió secuencialmente hidroxibenzotriazol (0,91 g, 6,72 mmoles), N-Cbz-L-valina (0,63 g, 2,52 mmoles), trietilamina (0,58 ml, 4,2 mmoles) seguido de hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,48 g, 2,52 mmoles). La mezcla de reacción agitada se dejó calentar a temperatura ambiente y se continuó agitando toda la noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con salmuera (100 ml). La capa de salmuera se volvió a extraer con acetato de etilo (2 x 100 ml) y las fracciones orgánicas se combinaron y se lavaron con ácido cítrico al 10% (2 x 100 ml), solución saturada de bicarbonato sódico (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía de desarrollo rápido (como en el Método A) para dar (0,72 g, 1,29 mmoles) de éster bencílico del ácido [(R)-3-((S)-2-benciloxycarbonilamino-3-metil-

butirilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico en forma de una espuma blanca. Los espectros de NMR y MS eran sustancialmente similares al producto obtenido por el Método A expuesto antes.

Método C: A una solución de N-Cbz-L-valina (1,0 g, 3,98 mmoles) disuelta en CH₂Cl₂ (80 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadió hidroxibenzotriazol (0,538 g, 3,98 mmoles) y PS-Carbodiimida (2,25 g, 5,17 mmoles). Después de agitar durante 10 min, se añadieron trietilamina (0,665 ml, 4,78 mmoles) e hidrocloreuro del éster bencílico del ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico (1,44 g, 3,98 mmoles). La reacción se agitó durante 2 h, a continuación se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido con metanol/cloruro de metileno en una columna desechable RediSep de 35 g para dar el éster bencílico del ácido [(R)-3-((S)-2-benciloxycarbonilamino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico (0,60 g, 1,07 mmoles) en forma de una espuma blanca. Los espectros de NMR y MS eran sustancialmente similares al producto obtenido por el Método A expuesto antes.

Método D: A una solución agitada de N-Cbz-L-valina (1 g, 4 mmoles) en diclorometano (20 ml) y DMF (1 ml) se añadió diisopropiletilamina (1,05 g, 8 mmoles) y HATU (1,6 g, 4,2 mmoles). Después de agitar durante 15 minutos, se añadió a la mezcla de reacción una solución de hidrocloreuro del éster bencílico del ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico (1,45 g, 4 mmoles) y diisopropiletilamina (1,05 g, 8 mmoles) disueltos en diclorometano (20 ml) y DMF (3 ml) y se dejó agitar a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y la fase orgánica se lavó con HCl 1N (3x100 ml), NaOH 1N (3x100 ml), y salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró a vacío para dar el residuo en bruto que se purificó por cromatografía en columna en una columna de gel de sílice prerrellena, con dilución con gradiente de diclorometano solo a MeOH al 4%/CH₂Cl₂. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron a sequedad, para dar un sólido blanco espumoso. Los espectros de NMR y MS eran sustancialmente similares al producto obtenido por el Método A expuesto antes.

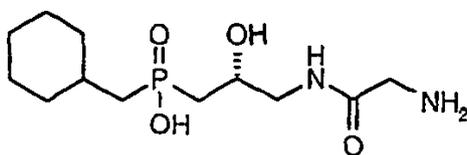
Etapa 5: Ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico: El compuesto del epígrafe se puede sintetizar de acuerdo con cualquiera de los dos procedimientos expuestos a continuación.

Método A: El éster bencílico del ácido [3-(2-benciloxycarbonilamino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico (5,20 g, 9,32 mmoles) se disolvió en metanol (200 ml) y se hidrogenó toda la noche mediante un balón de hidrógeno con Pd/C al 10% (0,52 g) como catalizador. La reacción se filtró a través de celita y se concentró a vacío para dar una espuma blanca. El residuo se recogió en agua y se concentró a vacío hasta sequedad para dar el compuesto del epígrafe (3,15 g, 9,32 mmoles) en forma de un sólido blanco cristalino. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 4,18-4,01 (m, 1H), 3,61 (d, 1H), 3,43 (dd, 1H), 3,35-3,22 (m, 1H), 2,30-2,08 (m, 1H), 1,95 (d an, 2H), 1,82-1,58 (m, 6H), 1,53 (dd, 2H), 1,42-1,05 (m, 3H), 1,08 (d, 6H), 1,07-0,98 (m, 2H). LCMS m/z: [M+H]⁺= 335,19. ³¹P NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 40,51.

Método B: El éster bencílico del ácido [3-(2-benciloxycarbonilamino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico (1,3 g, 2,33 mmoles) se disolvió en etanol (50 ml) y se hidrogenó en un agitador de hidrógeno de Parr durante 2 h a 3,5 kg/cm² (50 psi) con Pd/C al 10% (0,35 g) como catalizador. La reacción se filtró a través de celita y se concentró a vacío para dar una espuma blanca. El residuo se purificó por RP-HPLC eluyendo con un gradiente de CH₃CN al 10%/H₂O (ajustado con HCl a pH=3,5) a CH₃CN al 100%. Las fracciones adecuadas se combinaron y se liofilizaron para dar el compuesto del epígrafe (0,66 g, 1,97 mmoles) en forma de un sólido blanco. Los espectros de NMR y MS eran sustancialmente similares al producto obtenido por el Método A expuesto antes.

Ejemplo 2

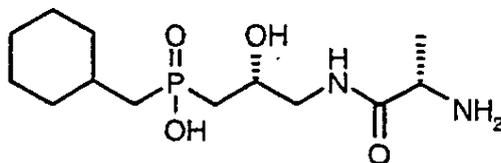
Ácido [(R)-3-(2-amino-acetilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico



Se repitió sustancialmente el Método B de la Etapa 4 del Ejemplo 1 en este Ejemplo 2, excepto por el uso de hidrocloreuro del éster bencílico del ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico y N-Cbz-glicina como materiales de partida. La posterior hidrogenación del éster bencílico resultante de acuerdo con los procedimientos del Método A de la Etapa 5 del Ejemplo 1 dio el compuesto del epígrafe. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 4,18-4,01 (m, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,55-3,40 (m, 1H), 3,38-3,22 (m, 1H), 1,91-1,40 (m, 10H), 1,38-0,90 (m, 5H). ³¹P NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 39,92. LCMS m/z: [M+H]⁺=293,1.

Ejemplo 3

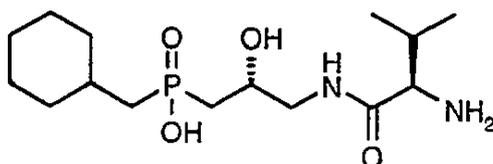
Ácido [(R)-3-((S)-2-amino-propilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico



Se repitió sustancialmente el Método B de la Etapa 4 del Ejemplo 1 en este Ejemplo 3, excepto por el uso de hidrocloreuro del éster bencílico del ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico y N-Cbz-L-alanina como materiales de partida. La posterior hidrogenación del éster bencílico resultante de acuerdo con los procedimientos del Método A de la Etapa 5 del Ejemplo 1 y la purificación por RP-HPLC dieron el compuesto del epígrafe. ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 4,18-3,99 (m, 1H), 3,93 (q, 1H), 3,42-3,25 (m, 2H), 1,98-1,85 (m, 2H), 1,83-1,61 (m, 6H), 1,59-1,55 (m, 2H), 1,52 (d, 3H), 1,42-0,98 (m, 5H). ^{31}P NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 42,98. LCMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 307,2$.

Ejemplo 4

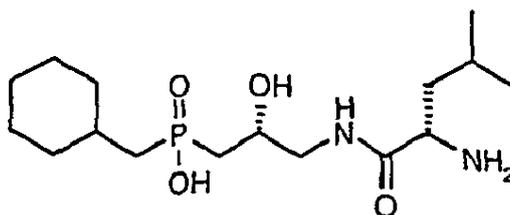
Ácido [(R)-3-((R)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico



Se repitió sustancialmente el Método B de la Etapa 4 del Ejemplo 1 en este Ejemplo 4, excepto por el uso de hidrocloreuro del éster bencílico del ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico y N-Cbz-D-valina como materiales de partida. La posterior hidrogenación del éster bencílico resultante de acuerdo con los procedimientos del Método A de la Etapa 5 del Ejemplo 1 dio el compuesto del epígrafe. ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 4,15-4,01 (m, 1H), 3,58 (d, 1H), 3,55-3,43 (m, 1H), 3,32-3,15 (m, 1H), 2,25-2,07 (m, 1H), 2,02-1,85 (m, 2H), 1,83-1,58 (m, 6H), 1,56-1,45 (m, 2H), 1,42-1,18 (m, 3H), 1,10 (d, 6H), 1,08-0,96 (m, 2H). ^{31}P NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 40,91. LCMS m/z: $[\text{M}+11]^+ = 335,1$.

Ejemplo 5

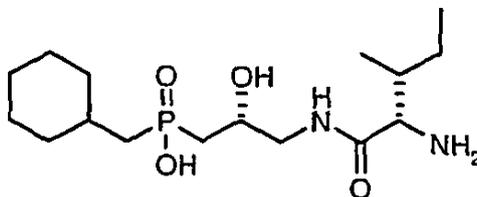
Ácido [(R)-3-((S)-2-amino-4-metil-pentanoilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico



Se repitió sustancialmente el Método B de la Etapa 4 del Ejemplo 1 en este Ejemplo 5, excepto por el uso de hidrocloreuro del éster bencílico del ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico y N-Cbz-L-leucina como materiales de partida. La posterior hidrogenación del éster bencílico resultante de acuerdo con los procedimientos del Método A de la Etapa 5 del Ejemplo 1 dio el compuesto del epígrafe. ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 4,18-3,98 (m, 1H), 3,83 (t, 1H), 3,52-3,38 (m, 1H), 3,35-3,20 (m, 1H), 1,95 (d an, 2H), 1,83-1,58 (m, 9H), 1,52 (dd, 2H), 1,42-1,15 (m, 3H), 1,10-0,95 (m, 8H). ^{31}P NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 41. LCMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 349,2$.

Ejemplo 6

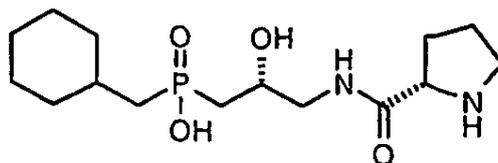
Ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-metil-pentanoilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico



Se repitió sustancialmente el Método B de la Etapa 4 del Ejemplo 1 en este Ejemplo 6, excepto por el uso de hidrocloreto del éster bencílico del ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico y N-Cbz-L-isoleucina como materiales de partida. La posterior hidrogenación del éster bencílico resultante de acuerdo con los procedimientos del Método A de la Etapa 5 del Ejemplo 1 y la purificación por RP-HPLC dieron el compuesto del epígrafe. ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 4,18-4,03 (m, 1H), 3,72 (d, 1H), 3,40-3,35 (m, 2H), 2,01-1,85 (m, 5H), 1,80-1,50 (m, 7H), 1,42-1,18 (m, 4H), 1,17-0,95 (m, 8H). ^{31}P NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 53,18. LCMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 349,2$.

Ejemplo 7

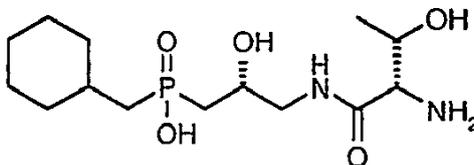
Ácido ciclohexilmetil-((R)-2-hidroxi-3-(((S)-pirrolidin-2-carbonil)-amino)-propil)-fosfínico



Se repitió sustancialmente el Método B de la Etapa 4 del Ejemplo 1 en este Ejemplo 7, excepto por el uso de hidrocloreto del éster bencílico del ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico y N-Cbz-L-prolina como materiales de partida. La posterior hidrogenación del éster bencílico resultante de acuerdo con los procedimientos del Método A de la Etapa 5 del Ejemplo 1 y la purificación por RP-HPLC dieron el compuesto del título. ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 4,32-4,18 (m, 1H), 4,13-3,95 (m, 1H), 3,55-3,20 (m, 4H), 2,52-2,35 (m, 1H), 2,15-1,99 (m, 3H), 1,95 (d an, 2H), 1,80-1,58 (m, 6H), 1,52 (dd, 2H), 1,40-1,15 (m, 3H), 1,13-0,95 (m, 2H). ^{31}P NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 42,01. LCMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 333,2$.

Ejemplo 8

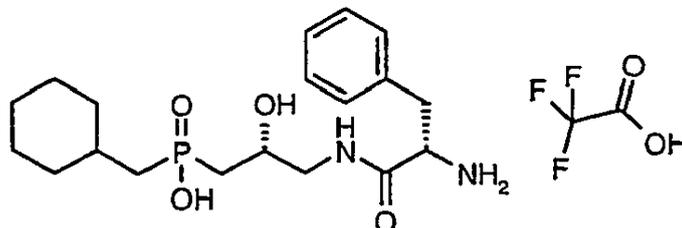
Ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-hidroxi-butirilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico



Se repitió sustancialmente el Método B de la Etapa 4 del Ejemplo 1 en este Ejemplo 8, excepto por el uso de hidrocloreto del éster bencílico del ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico y N-Cbz-L-treonina-(Bn)-(OH) como materiales de partida. La posterior hidrogenación del éster bencílico resultante de acuerdo con los procedimientos del Método A de la Etapa 5 del Ejemplo 1 y la purificación por RP-HPLC dieron el compuesto del epígrafe. ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 4,18-3,97 (m, 2H), 3,61 (d, 1H), 3,40-3,30 (m, 2H), 1,92 (d an, 2H), 1,82-1,59 (m, 6H), 1,55 (dd, 2H), 1,40-1,17 (m, 6H), 1,15-0,95 (m, 2H). ^{31}P NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 43,44. LCMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 337,18$.

Ejemplo 9

Trifluoroacetato del ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-fenil-propionilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico

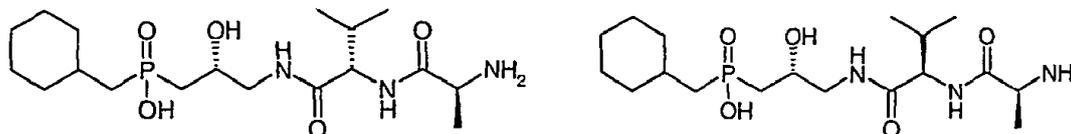


Se repitió sustancialmente el Método B de la Etapa 4 del Ejemplo 1 en este Ejemplo 9, excepto por el uso de hidrocloreto del éster bencílico del ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico y N-Cbz-L-fenilalanina como materiales de partida. La posterior hidrogenación del éster bencílico resultante de acuerdo con los procedimientos del Método A de la Etapa 5 del Ejemplo 1 y la purificación por RP-HPLC (tampón con TFA al 0,1%) dieron el compuesto del epígrafe. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,50-7,21 (m, 5H), 4,20-3,95 (m, 2H), 3,50-3,31 (m, 1H), 3,30-3,18 (m, 2H), 3,16-2,98 (m, 1H), 2,02-1,53 (m, 10H), 1,43-0,98 (m, 5H). LCMS m/z: [M+H]⁺ = 383,2.

Ejemplos 10A y 10B

Ejemplo 10A: Ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-propionilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico, y

Ejemplo 10B: Ácido {(R)-3-[(R)-2-((S)-2-amino-propionilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico



Ejemplo 10A

Ejemplo 10B

Etapa 1: Éster bencílico del ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-benciloxycarbonilamino-propionilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico y éster bencílico del ácido {(R)-3-[(R)-2-((S)-2-benciloxycarbonilamino-propionilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico: Se añadió gota a gota diisopropiletilamina (0,54 ml, 3,1 mmoles) a una solución de Z-Ala-Val-OH (0,50 g, 1,5 mmoles) y TBTU (0,523 g, 1,6 mmoles) en DMF (5 ml). Después de 5 min, se añadió a la mezcla de reacción hidrocloreto del éster bencílico del ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico en DMF (2 ml) y se agitó toda la noche a temperatura ambiente en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con solución semisaturada de NaHCO₃ (2 veces), agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en SiO₂ usando MeOH al 0-6%/CH₂Cl₂ como eluyente para dar la mezcla de diastereoisómeros del epígrafe (0,686 g, 1,1 mmoles) en forma de un sólido vítreo. ³¹P NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 59,61, 59,32, 58,31, 58,20. LCMS m/z: [M+H]⁺ = 630,23.

Etapa 2: Ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-propionilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico y {(R)-3-[(R)-2-((S)-2-amino-propionilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico: Se añadió el éster bencílico del ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-benciloxycarbonilamino-propionilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico y el éster bencílico del ácido {(R)-3-[(R)-2-((S)-2-benciloxycarbonilamino-propionilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico (0,686 g, 1,1 mmoles) a una botella de hidrogenación de Parr que contenía Pd/C (0,20 g) en EtOH anhidro (25 ml) en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se trató con H₂ a 3,15 kg/cm² (45 psi) durante 2 h, y después se filtró a través de celita y se concentró a vacío. El residuo se purificó por RP-HPLC usando CH₃CN al 10-100%/(HCl/H₂O, pH=3,5) en 20 min a 45 ml/min. La primera fracción se liofilizó para dar el ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-propionilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico (0,155 mg) en forma de un sólido blanco, y la segunda fracción se liofilizó para dar el ácido {(R)-3-[(R)-2-((S)-2-amino-propionilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico (0,132 mg) en forma de un sólido blanco. A continuación se presentan los datos de NMR y MS para estos compuestos.

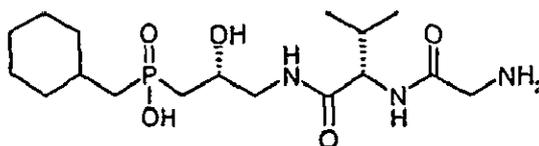
Ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-propionilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico - ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,08 (t, 1H), 4,22 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,07 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,44 (dd, J = 4,5, 13,5 Hz, 1H), 3,17 (dd, J = 6,9, 13,5 Hz, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,91 (d an, 2H), 1,70-1,61 (m, 6H), 1,52-1,45 (m, 2H),

1,48 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,33-1,14 (m, 3H), 1,06-1,03 (m, 2H), 1,00 (d, $J = 4,5$ Hz, 3H), 0,98 (d, $J = 4,5$ Hz, 3H). ^{31}P NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 41,64. LCMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 406,33$.

Ácido {(R)-3-[(R)-2-((S)-2-amino-propionilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico - ^1H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,21 (t, 1H), 4,12 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,00 (q, $J = 6,9$ Hz, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,44 (dd, $J = 4,5, 13,2$ Hz, 1H), 3,14 (dd, $J = 6,9, 13,2$ Hz, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,91 (d an, 2H), 1,72-1,61 (m, 6H), 1,45 (m, 2H), 1,48 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,34-1,15 (m, 3H), 1,07-1,04 (m, 2H), 0,97 (d, $J = 2,1$ Hz, 3H), 0,95 (d, $J = 2,1$ Hz, 3H). ^{31}P NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 42,27. LCMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 406,3$.

Ejemplo 11

Ácido {(R)-3-[(S)-2-(2-amino-acetilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico



Etapa 1: Éster bencílico del ácido [(R)-3-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico: A una solución de N-Boc-L-valina (1,798 g, 7,15 mmoles) y HOBT, (1,257 g, 9,30 mmoles) en DMF (10 ml) en atmósfera de N₂ se añadió el hidrocloreto de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,440 g, 7,51 mmoles). La solución transparente resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y después se añadió mediante una cánula una solución de hidrocloreto del éster bencílico del ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico (2,589 g, 7,15 mmoles) en DMF (15 ml). Se añadió gota a gota trietilamina (2,0 ml, 14,3 mmoles) a la mezcla de reacción y la solución resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (75 ml) y se lavó con solución saturada de NaHCO₃, salmuera semisaturada y después salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en SiO₂ usando MeOH al 0-5%/CH₂Cl₂ como eluyente para dar el compuesto diastereoisómero del epígrafe (2,254 g, 4,296 mmoles). ^1H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,43-7,30 (m, 5H), 5,03 (m, 2H), 4,07 (m, 1H), 3,83-3,80 (m, 1H), 3,34-3,23 (m, 2H), 2,07-1,94 (m, 3H), 1,91-1,75 (m, 5H), 1,69-1,60 (m, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,28-1,17 (m, 3H), 1,07-1,00 (m, 2H), 0,94 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,90 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). ^{31}P NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 61,20, 60,48. LCMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 525,3$.

Etapa 2: Hidrocloreto del éster bencílico del ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico: El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo esencialmente los procedimientos de la Etapa 3 del Ejemplo 1, y partiendo del éster bencílico del ácido [(R)-3-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico. El material así preparado se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,40-7,31 (m, 5H), 5,06-5,00 (m, 2H), 4,09 (m, 1H), 3,62 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,35 (m, 2H), 2,17 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 1,93-1,78 (m, 6H), 1,68 (m, 2H), 1,29-1,18 (m, 3H), 1,07 (m, 2H), 1,06 (d, $J = 4,5$ Hz, 3H), 1,03 (d, $J = 4,5$ Hz, 3H). ^{31}P NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 60,21, 59,43. LCMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 425,3$.

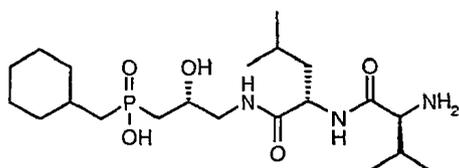
Etapa 3: Éster bencílico del ácido {(R)-3-[(S)-2-(2-benciloxycarbonilamino-acetilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico: El compuesto del epígrafe se preparó sustancialmente de la misma forma que en la Etapa 1 del Ejemplo 10, usando N-Cbz-glicina y éster bencílico del ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico como materiales de partida. El compuesto del epígrafe así obtenido se purificó por cromatografía en SiO₂ usando MeOH al 0-4%/CH₂Cl₂ como eluyente. ^1H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,20-7,15 (m, 10H), 5,17 (s, 2H), 5,02 (m, 2H), 4,19 (d, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,23-3,15 (m, 2H), 2,08 (m, 1H), 2,01-1,90 (m, 2H), 1,88-1,78 (m, 6H), 1,70-1,59 (m, 2H), 1,30-1,11 (m, 2H), 1,03 (m, 1H), 0,95-0,88 (m, 8H). ^{31}P NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 60,61, 59,94. LCMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 616,26$.

Etapa 4: Ácido {(R)-3-[(S)-2-(2-amino-acetilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico: El compuesto del epígrafe se preparó sustancialmente de una forma similar a la Etapa 2 del Ejemplo 10, usando el éster bencílico del ácido {(R)-3-[(S)-2-(2-benciloxycarbonilamino-acetilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico como material de partida. ^1H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 4,15 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,74 (q, $J = 15,9$ Hz, 2H), 3,40 (dd, $J = 5,4, 13,2$ Hz, 1H), 3,20 (dd, $J = 6,0, 13,2$ Hz, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,91 (d an, 2H), 1,80-1,67 (m, 6H), 1,57 (m, 2H), 1,34-1,15 (m, 3H), 1,09-1,05 (m, 2H), 0,99 (d, $J = 3,9$ Hz, 3H), 0,96 (d, $J = 3,9$ Hz, 3H). ^{31}P NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 45,26. LCMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 392,24$.

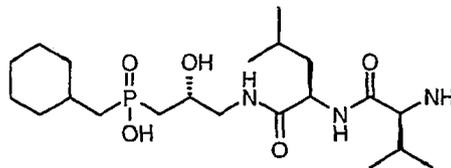
Ejemplos 12A y 12B

Ejemplo 12A: Ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-4-metil-pentanoilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico, y

Ejemplo 12B: Ácido {(R)-3-[(R)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-4-metil-pentanoilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico



Ejemplo 12A



Ejemplo 12B

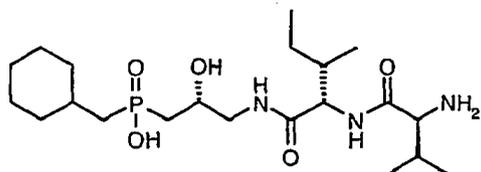
Método A: Se cargó un matraz con N-Cbz-L-valina-L-leucina-OH (0,51 g, 1,4 mmoles) y diclorometano (10 ml) y DMF (1 ml) y se agitó en atmósfera de nitrógeno. A éste se añadió diisopropiletilamina (0,724 g, 5,6 mmoles) seguido de TBTU (0,466 g, 1,45 mmoles). Después de agitar durante 30 minutos, se añadió una solución de hidrocloreto del éster bencílico del ácido {(R)-3-amino-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico (8,08 mmoles) en diclorometano (5 ml) y DMF (1 ml). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y la capa orgánica se lavó con HCl 1 N (2 x 50 ml), solución de NaOH 1 N (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró a vacío para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido con gradiente (metanol/cloruro de metileno) en una columna desechable RediSep para dar (0,553 g, 0,823 mmoles) como una mezcla de diastereoisómeros del éster bencílico del ácido {(R)-3-[(R,S)-2-((S)-2-benciloxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-4-metil-pentanoilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico. La posterior hidrogenación de esta mezcla de acuerdo con los procedimientos del Método A de la Etapa 5 del Ejemplo 1 dio una mezcla de diastereoisómeros. Los diastereoisómeros se separaron por RP-HPLC usando CH₃CN al 10-40%/(HCl/H₂O, pH= 3,5) en 18 min a 70 ml/min. La primera fracción se liofilizó para dar el ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-4-metil-pentanoilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico (0,138 g, 0,309 mmoles). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 4,43-4,34 (m, 1H), 4,10-3,94 (m, 1H), 3,70 (d, 1H), 3,35-3,22 (m, 2H), 2,32-2,15 (m, 1H), 1,93 (d an, 2H), 1,83-1,58 (m, 9H), 1,52 (dd, 2H), 1,40-1,13 (m, 3H), 1,11-0,92 (m, 14H). ³¹P NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 42,89. LCMS m/z: [M+H]⁺=448,3. La segunda fracción daba ácido {(R)-3-[(R)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-4-metil-pentanoilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico (0,099 g, 0,221 mmol). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 4,40-4,32 (m, 1H), 4,08-3,92 (m, 1H), 3,64 (d, 1H), 3,50 (dd, 1H), 3,14 (dd, 1H), 2,21-2,05 (m, 1H), 1,93 (d an, 2H), 1,85-1,60 (m, 9H), 1,52 (dd, 2H), 1,40-1,13 (m, 3H), 1,11-1,00 (m, 8H), 0,97 (d, 3H), 0,92 (d, 3H). ³¹P NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 42,56. LCMS m/z: [M+H]⁺= 448,3.

Método B: Se agitó un matraz que contenía hidrocloreto del éster bencílico del ácido {(R)-3-amino-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico (1,17 mmoles) y una mezcla de diclorometano:THF 1:1 (20 ml) en atmósfera de nitrógeno. A éste se añadió secuencialmente diisopropiletilamina (0,15 g, 1,17 mmoles), N-Cbz-L-valina-L-leucina-OH (0,43 g, 1,17 mmoles) y EEDQ (0,49 g, 1,99 mmoles) y la reacción se agitó durante tres días. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se recogió en acetato de etilo (150 ml). La capa orgánica se lavó con HCl 1 N (2 x 50 ml), bicarbonato sódico saturado (2 x 250 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido con gradiente (metanol/cloruro de metileno) en una columna desechable RediSep para dar (0,60 g, 0,890 mmoles) del éster bencílico del ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-benciloxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-4-metil-pentanoilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico. La posterior hidrogenación de este éster bencílico de acuerdo con los procedimientos del Método A de la Etapa 5 del Ejemplo 1 dio el ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-4-metil-pentanoilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico (0,399 g, 0,893 mmoles). Los espectros de NMR y MS eran sustancialmente similares al producto obtenido en el Método A.

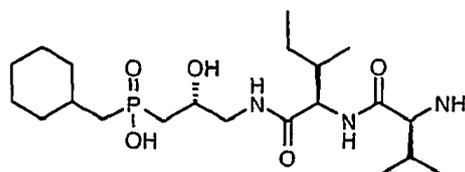
Ejemplos 13A y 13B

Ejemplo 13A: Ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-pentanoilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico, y

Ejemplo 13B: Ácido {(R)-3-[(R)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-pentanoilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico



Ejemplo 13A

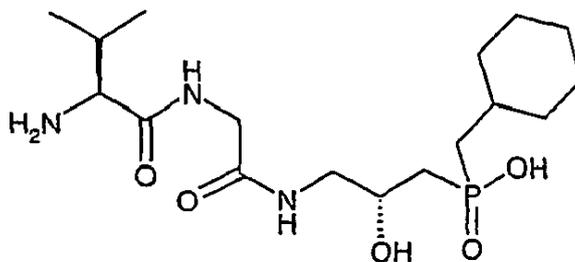


Ejemplo 13B

Los compuestos del epígrafe se prepararon como una mezcla de diastereoisómeros a partir del hidrocloreto del éster bencílico del ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico, siguiendo sustancialmente los procedimientos expuestos en el Método A del Ejemplo 12, y usando N-Cbz-L-valina-L-isoleucina-OH. La mezcla se purificó por RP-HPLC usando CH₃CN al 10-40%/(HCl/H₂O, pH= 3,5) en 18 min a 70 ml/min. La primera fracción se liofilizó para dar el ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-pentanoilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 4,23 (d, 1H), 4,12-3,95 (m, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,38-3,20 (m, 2H), 2,31-2,13 (m, 1H), 1,93 (d an, 2H), 1,91-1,58 (dd, 8H), 1,40-1,15 (m, 4H), 1,10-0,85 (m, 14H). ³¹P NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 42,96. LCMS m/z: [M+H]⁺= 448,2. La segunda fracción daba el ácido {(R)-3-[(R)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-pentanoilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 4,40 (d, 1H), 4,06-3,92 (m, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,57 (dd, 1H), 3,13 (dd, 1H), 2,22-2,05 (m, 2H), 1,99-1,85 (m, 2H), 1,84-1,58 (m, 6H), 1,57-1,43 (m, 2H), 1,40-1,13 (m, 5H), 1,10-0,98 (m, 8H), 0,97-0,88 (m, 6H). ³¹P NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 42,28. LCMS m/z: [M+H]⁺= 448,3.

Ejemplo 14

Hidrato del ácido {(R)-3-[2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-acetilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico

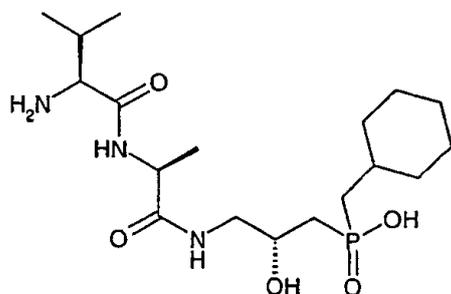


El compuesto del epígrafe se preparó en forma de un solo diastereoisómero a partir del hidrocloreto del éster bencílico del ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico, siguiendo sustancialmente los procedimientos expuestos en el Método A del Ejemplo 12, y usando N-Cbz-L-valina-L-glicina-OH. El material en bruto se purificó por RP-HPLC usando CH₃CN al 10-40%/(HCl/H₂O, pH=3,5) en 18 min a 70 ml/min. Las fracciones puras se combinaron y concentraron a sequedad para dar el hidrato del ácido {(R)-3-[2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-acetilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico en forma de cristales blancos pulverulentos. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 4,14 (d, 1H), 4,08-3,94 (m, 1H), 3,72-3,60 (m, 2H), 3,50 (dd, 1H), 3,20 (dd, 1H), 2,24-2,10 (m, 1H), 2,02-1,60 (m, 8H), 1,52 (dd, 2H), 1,42-0,96 (m, 11H). ³¹P NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 41,8. LCMS m/z: [M+H]⁺= 392,2.

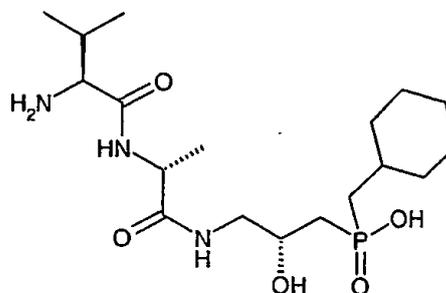
Ejemplos 15A y 15B

Ejemplo 15A: Hidrato del ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico, y

Ejemplo 15B: Hidrato del ácido {(R)-3-[(R)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico



Ejemplo 15A



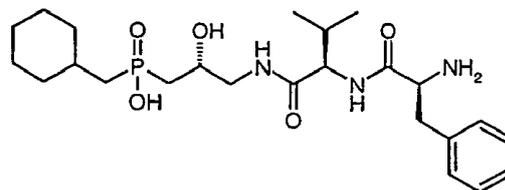
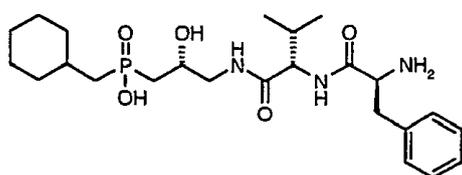
Ejemplo 15B

Los compuestos del epígrafe se prepararon como una mezcla de diastereoisómeros a partir del hidrocloreto del éster bencílico del ácido {(R)-3-amino-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico, siguiendo sustancialmente los procedimientos expuestos en el Método A del Ejemplo 12, y usando N-Cbz-L-valina-L-alanina-OH. La mezcla se purificó por RP-HPLC usando CH₃CN al 10-40%/(HCl/H₂O, pH= 3,5) en 18 min a 70 ml/min. La primera fracción se liofilizó para dar el hidrato del ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico en forma de un polvo blanco. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 4,34 (q, 1H), 4,08-3,96 (m, 1H), 3,66 (d, 1H), 3,32-3,26 (m, 2H), 2,29-2,14 (m, 1H), 1,97-1,85 (m, 2H), 1,82-1,51 (m, 8H), 1,40 (d, 3H), 1,35-0,95 (m, 11H). ³¹P NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 41,8. LCMS m/z: [M+H]⁺= 406,3. La segunda fracción se liofilizó para dar el hidrato del ácido {(R)-3-[(R)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico en forma de un polvo blanco. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 4,36 (q, 1H), 4,07-3,94 (m, 1H), 3,62 (d, 1H), 3,46 (dd, 1H), 3,19 (dd, 1H), 2,24-2,07 (m, 1H), 1,99-1,61 (m, 8H), 1,61-1,51 (m, 2H), 1,40 (d, 3H), 1,37-0,97 (m, 11H). ³¹P NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 44,2. LCMS m/z: [M+H]⁺= 406,3.

Ejemplos 16A y 16B

Ejemplo 16A: Ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-fenil-propionilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico, y

Ejemplo 16B: Ácido {(R)-3-[(R)-2-((S)-2-amino-3-fenil-propionilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico



Etapa 1: Éster bencílico del ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-benciloxycarbonilamino-3-fenil-propionilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico y éster bencílico del ácido {(R)-3-[(R)-2-((S)-2-benciloxycarbonilamino-3-fenil-propionilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico: A una solución de N-Z-Phe-Val-OH (1,0 g, 2,5 mmoles) disuelto en CH₂Cl₂ (80 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadió hidroxibenzotriazol (0,346 g, 2,56 mmoles) y PS-carbodiimida (1,3 g, 3,0 mmoles). Después de agitar durante 10 min, se añadieron trietilamina (1,4 ml, 10 mmoles) e hidrocloreto del éster bencílico del ácido {(R)-3-amino-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico (1,36 g, 3,75 mmoles). La reacción se agitó durante 2 h, a continuación se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido usando MeOH al 0-4%/CH₂Cl₂ como eluyente en una columna desechable RediSep de 35 g para dar el compuesto del epígrafe (0,806 g, 1,14 mmoles) en forma de un sólido vítreo. ³¹P NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 59,09, 59,09, 58,38, 58,38. LCMS m/z: [M+H]⁺= 707.

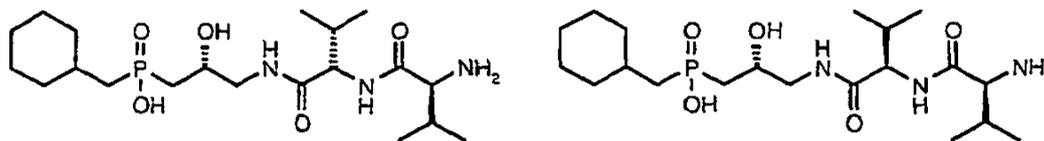
Etapa 2: Ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-fenil-propionilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico y ácido {(R)-3-[(R)-2-((S)-2-amino-3-fenil-propionilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico: La mezcla de diastereoisómeros de la Etapa 1 del Ejemplo 16 (0,8 g, 1,13 mmoles) se disolvió

en etanol (35 ml) y se hidrogenó mediante un agitador de hidrógeno de Parr durante 2 h a 3,5 kg/cm² (50 psi) con Pd al 10%/C (0,3 g) como catalizador. La reacción se filtró a través de celita y se concentró a vacío para dar un aceite. El residuo se purificó mediante RP-HPLC eluyendo en un gradiente de CH₃CN al 10%/H₂O (ajustado con HCl hasta pH=3,5) a CH₃CN al 100%. Las fracciones adecuadas se combinaron y liofilizaron para dar los compuestos del epígrafe. La primera fracción se aisló en forma de un sólido blanco y se caracterizó como el ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-fenil-propionilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico (0,31 g, 0,64 mmoles). NMR ¹H (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,35-7,25 (m, 5H), 4,21 (m, 2H), 4,04 (q, 2H), 3,33 (m, 1H), 3,05 (dd, 1H), 2,1 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,74-1,65 (m, 6H), 1,5-1,45 (m, 2H), 1,30-1,20 (m, 3H), 1,01-0,90 (m, 8H). ³¹P NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 42,32. LCMS m/z: [M+H]⁺ = 482. La segunda fracción se aisló en forma de un sólido blanco y se caracterizó como el ácido {(R)-3-[(R)-2-((S)-2-amino-3-fenil-propionilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico (0,03 g, 0,06 mmoles). NMR ¹H (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,35-7,24 (m, 5H), 4,21 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,74-1,65 (m, 6H), 1,50-1,45 (m, 2H), 1,30-1,20 (m, 3H), 1,15 (m, 2 H), 0,70-0,60 (dd, 6H). ³¹P NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 43,76. LCMS m/z: [M+H]⁺ = 482.

Ejemplos 17A y 17B

Ejemplo 17A: Ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico, y

Ejemplo 17B: Ácido {(R)-3-[(R)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico



Ejemplo 17A

Ejemplo 17B

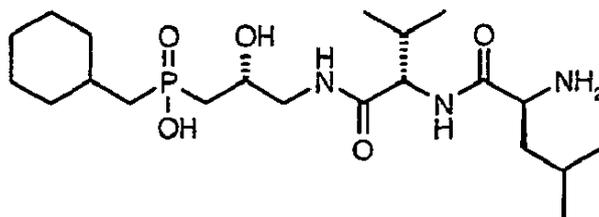
Etapa 1: Éster bencílico del ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-benciloxycarbonilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico y éster bencílico del ácido {(R)-3-[(R)-2-((S)-2-benciloxycarbonilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico: Los compuestos del epígrafe se prepararon sustancialmente de una forma similar a la Etapa 1 del Ejemplo 16 usando N-Z-Val-Val-OH. La purificación por cromatografía de desarrollo rápido usando MeOH al 0-4%/CH₂Cl₂ como eluyente en una columna desechable RediSep de 35 g dio la mezcla de diastereoisómeros. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,33 (m, 10H), 5,02 (m, 4H), 4,21-3,88 (m, 3H), 3,32 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,74-1,66 (m, 6H), 1,5-1,47 (m, 2H), 1,33 (m, 2H), 1,19 (m, 1H), 1,03-0,99 (m, 14H). ³¹P NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 60,63, 60,57, 59,87, 59,84. LCMS m/z: [M+H]⁺ = 659

Etapa 2: Ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico y ácido {(R)-3-[(R)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico: Los compuestos del epígrafe se prepararon sustancialmente de una forma similar a la Etapa 2 del Ejemplo 16. La purificación mediante RP-HPLC eluyendo en un gradiente de CH₃CN al 10%/H₂O (ajustado con HCl hasta pH=3,5) a CH₃CN al 100% daba los compuestos deseados. La primera fracción daba el ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico. NMR ¹H (CD₃OD, 300 MHz): δ 4,21 (d, 1H), 4,04 (q, 1H), 3,79 (d, 1H), 3,33 (dd, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,74-1,66 (m, 6H), 1,5-1,47 (m, 2H), 1,33 (m, 2H), 1,19 (m, 1H), 1,03 (dd, 6H), 1,01-0,99 (m, 8H). ³¹P NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 40,75. LCMS m/z: [M+H]⁺ = 435.

La segunda fracción daba el ácido {(R)-3-[(R)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 4,19 (d, 1H), 4,00 (q, 1H), 3,73 (d, 1H), 3,53 (dd, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,77-1,64 (m, 6H), 1,50 (m, 2H), 1,30 (m, 2H), 1,18 (m, 1H), 1,07-1,02 (m, 8H), 0,96 (dd, 6H). ³¹P NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 40,78. LCMS m/z: [M+H]⁺ = 435.

Ejemplo 18

Ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-4-metil-pentanoilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico

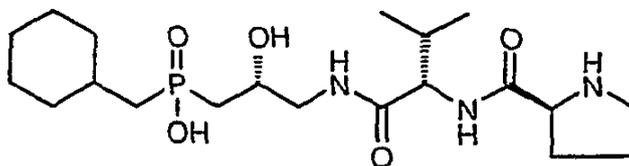


5 Etapa 1: Éster bencílico del ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-benciloxycarbonilamino-4-metil-pentanoilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico: El compuesto del epígrafe se preparó sustancialmente de una forma similar a la Etapa 1 del Ejemplo 10, usando N-Z-Leu-OH y éster bencílico del ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico como materiales de partida. El compuesto del epígrafe se purificó por cromatografía en SiO₂ usando MeOH al 0-4%/CH₂Cl₂ como eluyente. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,34 (m, 10H), 5,50 (m, 4H), 4,19 (m, 2H), 4,01-3,94 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,77-1,64 (m, 8H), 1,50 (m, 2H), 1,40-1,12 (m, 4H), 1,11-0,97 (m, 14H). ³¹P NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 60,56, 59,87. LCMS *m/z*: [M+H]⁺= 672.

10 Etapa 2: Ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-4-metil-pentanoilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico: El compuesto del epígrafe se preparó sustancialmente de una forma similar a la Etapa 2 del Ejemplo 10 usando el éster bencílico del ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-benciloxycarbonilamino-4-metil-pentanoilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico como material de partida. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 4,19 (d, 1H), 4,01-3,94 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,77-1,64 (m, 8H), 1,50 (m, 2H), 1,40-1,12 (m, 4H), 1,11-0,97 (m, 14H). ³¹P NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 41,83. LCMS *m/z*: [M+H]⁺= 447.

Ejemplo 19

Ácido ciclohexilmetil-((R)-2-hidroxi-3-((S)-3-metil-2-((S)-pirrolidin-2-carbonil)-amino)-butirilamino)-propil)-fosfínico

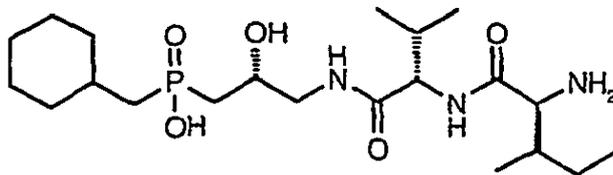


20 Etapa 1: Éster bencílico de ácido (S)-2-((S)-1-[(R)-3-(benciloxi-ciclohexilmetil-pfosfinoil)-2-hidroxi-propilcarbamoyl]-2-metil-propilcarbamoyl)-pirrolidin-1-carboxílico: El compuesto del epígrafe se preparó sustancialmente de una forma similar a la Etapa 1 del Ejemplo 10, usando N-Z-Pro-OH y éster bencílico del ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico como materiales de partida. El compuesto del epígrafe se purificó por cromatografía en SiO₂ usando MeOH al 0-4%/CH₂Cl₂ como eluyente. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,35 (m, 10H), 5,05 (m, 4H), 4,35 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,56-3,44 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 1,96-1,63 (m, 12H), 1,27-0,81 (m, 14H). ³¹P NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 60,53, 59,84. LCMS *m/z*: [M+H]⁺= 656.

25 Etapa 2: Ácido ciclohexilmetil-((R)-2-hidroxi-3-((S)-3-metil-2-((S)-pirrolidin-2-carbonil)-amino)-butirilamino)-propil)-fosfínico : El compuesto del epígrafe se preparó sustancialmente de un modo similar a la Etapa 2 del Ejemplo 10 usando éster bencílico de ácido (S)-2-((S)-1-[(R)-3-(benciloxi-ciclohexilmetil-fosfinoil)-2-hidroxi-propilcarbamoyl]-2-metil-propilcarbamoyl)-pirrolidin-1-carboxílico como el material de partida. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 4,39 (q, 1H), 4,22 (d, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,45-3,34 (m, 3H), 3,25 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,09 (m, 3H), 1,90 (m, 2H), 1,74-1,66 (m, 6H), 1,5-1,45 (m, 2H), 1,32-1,19 (m, 3H), 1,10-0,95 (m, 9H). ³¹P NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 41,83. LCMS *m/z* [M+H]⁺= 432.

Ejemplo 20

Ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-pentanoilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico

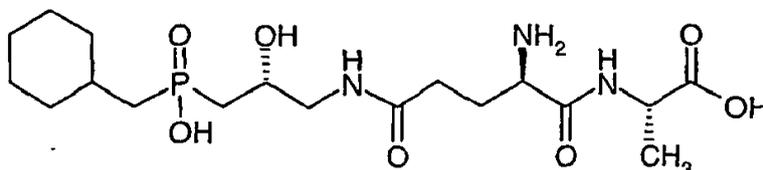


5 Etapa 1: Éster bencílico del ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-benciloxycarbonilamino-3-metil-pentanoilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico: El compuesto del epígrafe se preparó sustancialmente de una forma similar a la Etapa 1 del Ejemplo 10, usando N-Z-Ile-OH y éster bencílico del ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico como materiales de partida. El compuesto del epígrafe se purificó por cromatografía en SiO₂ usando MeOH al 0-4%/CH₂Cl₂ como eluyente. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,3 (m, 10H), 5,2-4,95 (m, 4H), 4,17 (d, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,95 (d, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,12-2,01 (m, 1H), 1,90-1,76 (m, 3H), 1,70-1,61 (m, 6H), 1,55-1,47 (m, 3H), 1,36-1,14 (m, 4H), 1,11-0,95 (m, 14H). ³¹P NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 59,06, 58,33. LCMS m/z: [M+H]⁺ = 672.

10 Etapa 2: Ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-pentanoilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico: El compuesto del epígrafe se preparó sustancialmente de una forma similar a la Etapa 2 del Ejemplo 10 usando como material de partida el éster bencílico del ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-benciloxycarbonilamino-3-metil-pentanoilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 4,17 (d, 1H), 4,02 (q, 1H), 3,78 (d, 1H), 3,30 (dd, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,12-2,01 (m, 1H), 1,90-1,76 (m, 3H), 1,70-1,61 (m, 6H), 1,55-1,47 (m, 3H), 1,36-1,14 (m, 4H), 1,11-0,95 (m, 14H). ³¹P NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 42,1. LCMS m/z: [M+H]⁺ = 448.

Ejemplo 21

Ácido (S)-2-[(R)-2-amino-4-[(R)-3-(ciclohexilmetil-hidroxi-fosfinoil)-2-hidroxi-propilcarbamoil]-butirilamino]-propiónico



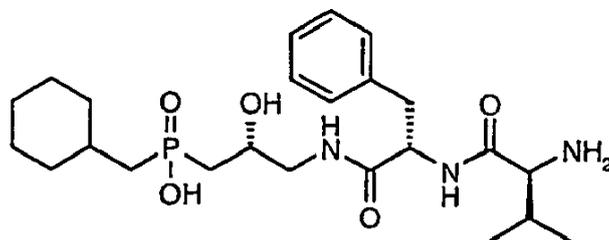
20 Etapa 1: Éster terc-butílico de ácido (S)-2-[(R)-4-[(R)-3-(benciloxi-ciclohexilmetil-fosfinoil)-2-hidroxi-propilcarbamoil]-2-terc-butoxicarbonilamino-butirilamino]-propiónico: El compuesto del epígrafe se preparó sustancialmente de un modo similar a la Etapa 1 del Ejemplo 11 usando ácido (R)-4-terc-butoxicarbonilamino-4-[(S)-1-terc-butoxicarbonil-etilcarbamoil]-butírico (preparado de acuerdo con los procedimientos indicados en Eur. J. Pharm. Sci., 14, 2001, 13-19). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,35 (m, 5H), 6,69 (d an, 1H), 5,55 (s an, 1H), 5,03 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,10-1,60 (m, 10H), 1,53 (s, 9H), 1,43 (s, 9H), 1,36 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,28-1,10 (m, 3H), 1,09-1,00 (m, 4H). LCMS m/z: [M+H]⁺ = 682,38.

25 Etapa 2: Éster terc-butílico del ácido (S)-2-[(R)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-[(R)-3-(ciclohexilmetil-hidroxi-fosfinoil)-2-hidroxi-propilcarbamoil]-butirilamino]-propiónico: El compuesto del epígrafe se preparó sustancialmente de un modo similar a la Etapa 5, Ejemplo 1, Método A, usando éster terc-butílico de ácido (S)-2-[(R)-4-[(R)-3-(benciloxi-ciclohexilmetil-fosfinoil)-2-hidroxi-propilcarbamoil]-2-terc-butoxicarbonilamino-butirilamino]-propiónico como el material de partida. El compuesto así formado se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS m/z: [M+H]⁺ = 592,30.

30 Etapa 3: Ácido (S)-2-[(R)-2-amino-4-[(R)-3-(ciclohexilmetil-hidroxi-fosfinoil)-2-hidroxi-propilcarbamoil]-butirilamino]-propiónico: Se añadió HCl 4 N en dioxano (5 ml) a éster terc-butílico de ácido (S)-2-[(R)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-[(R)-3-(ciclohexilmetil-hidroxi-fosfinoil)-2-hidroxi-propilcarbamoil]-butirilamino]-propiónico (0,351 g, 0,592 mmol) en agua (1 ml). La disolución incolora resultante se agitó bajo N₂ a ta toda la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante RP-HPLC eluyendo en un gradiente de CH₃CN al 10%/H₂O (ajustado con HCl hasta pH=3,5) a CH₃CN al 100% durante 20 min a 45 ml/min. Las fracciones apropiadas se combinaron y se liofilizaron para dar el compuesto del epígrafe (0,096 g, 0,220 mmol) como un sólido blanco. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 4,38 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,90 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 3,35 (dd, J = 5,7, 13,2 Hz, 1H), 3,21 (dd, J = 5,7, 13,5 Hz, 1H), 2,41 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,92 (d an, 2H), 1,77-1,65 (m, 6H), 1,52 (dd, J = 6,3, 13,5 Hz, 2H), 1,43 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,37-1,15 (m, 3H), 1,08-1,00 (m, 2H). ³¹P NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 42,95. LCMS m/z: [M+H]⁺ = 436,25

Ejemplo 22

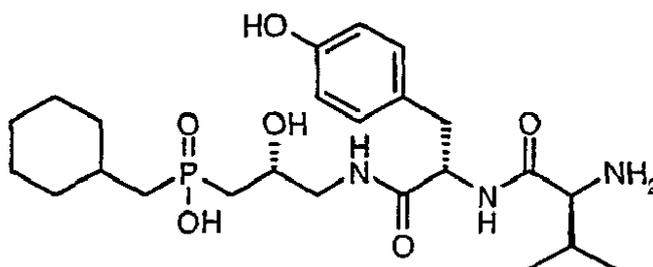
Ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-fenil-propionilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico



El compuesto del epígrafe se preparó sustancialmente siguiendo los procedimientos expuestos en el Método B del Ejemplo 12, y usando el hidrocloreto del éster bencilico del ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico y N-Cbz-L-valina-L-fenilalanina-OH como materiales de partida, que dieron el compuesto del epígrafe en forma de un polvo blanco. $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,33-7,15 (m, 5H), 4,60-4,53 (m, 1H), 4,08-3,93 (m, 1H), 3,61 (d, 1H), 3,38-3,28 (m, 2H), 3,27-3,18 (m, 1H), 3,10-3,02 (m, 1H), 2,18-2,03 (m, 1H), 1,93 (d an., 2H), 1,80-1,58 (m, 6H), 1,46 (dd, 2H), 1,41-1,13 (m, 3H), 1,10-0,90 (m, 8H). $^{31}\text{P NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz): δ 40,45. LCMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 482,3$.

Ejemplo 23

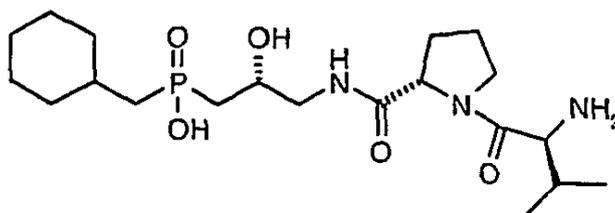
Ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-(4-hidroxi-fenil)-propionilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico



El compuesto del epígrafe se preparó sustancialmente siguiendo los procedimientos expuestos en el Método B del Ejemplo 12, y usando el hidrocloreto del éster bencilico del ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico y N-cbz-L-valina-L-tirosina-OH como materiales de partida, que dieron el compuesto del epígrafe en forma de un polvo de color hueso. $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,10 (d, 2H), 6,73 (d, 2H), 4,58-4,42 (m, 1H), 4,10-3,91 (m, 1H), 3,63 (d, 1H), 3,38-3,20 (m, 2H), 3,15-3,02 (m, 1H), 3,00-2,85 (m, 1H), 2,20-2,05 (m, 1H), 1,93 (d an, 2H), 1,82-1,58 (m, 6H), 1,48 (dd, 2H), 1,40-1,10 (m, 3H), 1,08-0,93 (m, 8H). $^{31}\text{P NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz): δ 40,47. LCMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 498,3$.

Ejemplo 24

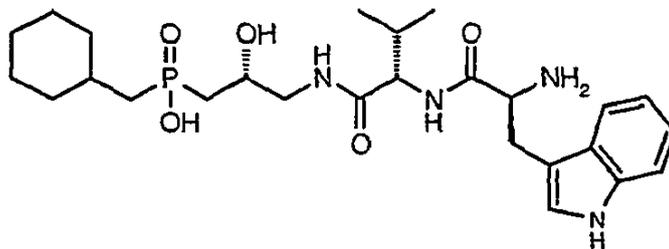
Ácido ((R)-3-[(S)-1-((S)-2-amino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico



El compuesto del epígrafe se preparó sustancialmente siguiendo los procedimientos expuestos en el Método B del Ejemplo 12, y usando el hidrocloreto del éster bencilico del ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico y N-cbz-L-valina-L-prolina-OH como materiales de partida, que dieron el compuesto del epígrafe en forma de un polvo blanco. $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz): δ 4,55-4,41 (m, 1H), 4,13-3,98 (m, 2H), 3,80-3,40 (m, 3H), 3,30-3,18 (m, 1H), 2,40-2,08 (m, 3H), 2,03-1,85 (m, 4H), 1,83-1,58 (m, 6H), 1,55-1,43 (m, 2H), 1,41-1,18 (m, 3H), 1,13 (d, 2H), 1,11-0,94 (m, 6H). $^{31}\text{P NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz): δ 40,51, 39,63. LCMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 432,2$.

Ejemplo 25

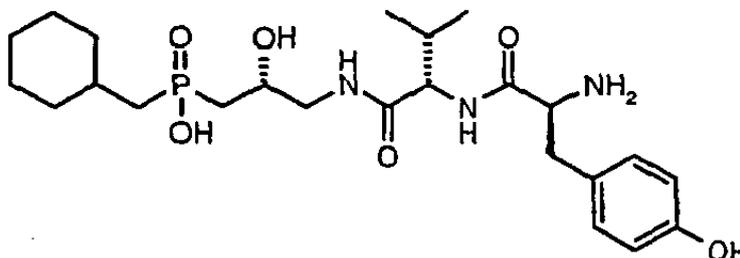
Ácido ((R)-3-((S)-2-((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)-propionilamino)-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico



5 El compuesto del epígrafe se preparó sustancialmente siguiendo los procedimientos expuestos en el Método B del Ejemplo 12, y usando el hidrocloreto del éster bencílico del ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico y N-Cbz-Trp-Val-OH como materiales de partida, que dieron el compuesto del epígrafe en forma de un polvo blanco. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,65-7,62 (d, 1H), 7,38-7,35(d, 1H), 7,17-7,01(m, 3H), 4,26-4,20 (m, 1H), 4,17-4,14 (d, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,46-3,20 (m, 4H), 2,00 (m, 1H), 1,9-1,88 (m, 2H), 1,77-1,54 (m, 8H), 1,34-1,16 (m, 3H), 1,05-0,94 (m, 8H). ³¹P NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 42,89. LCMS m/z: [M+H]⁺= 521

Ejemplo 26

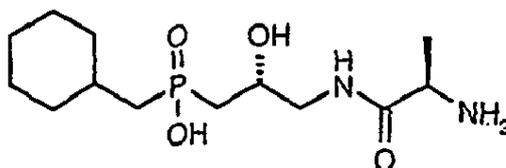
Ácido ((R)-3-((S)-2-((S)-2-amino-3-(4-hidroxi-fenil)-propionilamino)-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico



15 El compuesto del epígrafe se preparó sustancialmente siguiendo los procedimientos expuestos en el Método B del Ejemplo 12, y usando el hidrocloreto del éster bencílico del ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico y N-Cbz-Tyr-Val-OH como materiales de partida, que dieron el compuesto del epígrafe en forma de un polvo blanco. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,06 (d, 2H), 6,75 (d, 2H), 4,15-4,06 (m, 2H), 3,18-3,10 (m, 2H), 3,0-2,9 (m, 1H), 2,09-2,02 (m, 1H), 1,92-1,88 (m, 2H), 1,86-1,61 (m, 6H), 1,56-1,50 (m, 3H), 1,30-1,17 (m, 4H), 1,06-0,95 (m, 8H). ³¹P NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 41,72. LCMS m/z: [M+H]⁺= 498.

Ejemplo 27

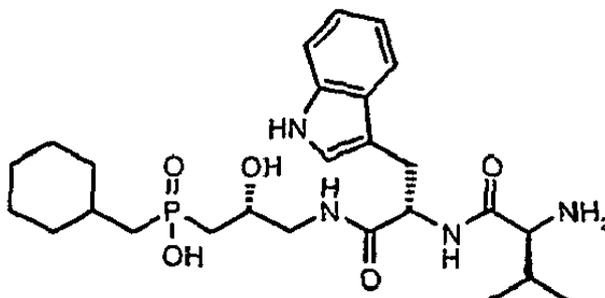
Ácido [(R)-3-((R)-2-amino-propionilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico



25 El compuesto del epígrafe se preparó sustancialmente siguiendo los procedimientos expuestos en la Etapa 4 del Ejemplo 1, Método B, usando el hidrocloreto del éster bencílico del ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico y N-Cbz-D-alanina como materiales de partida. La posterior hidrogenación del producto resultante de acuerdo con los procedimientos de la Etapa 5 del Ejemplo 1, Método B, y la purificación por RP-HPLC dieron el compuesto del epígrafe. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 4,04 (m, 1H), 3,89 (q, J= 6,9 Hz, 1H), 3,39 (dd, J= 5,7, 13,5, 1H), 3,23 (dd, J= 5,4, 13,5 Hz, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,77-1,62 (m, 6H), 1,57-1,53 (m, 2H), 1,48 (d, J= 6,9 Hz, 3H), 1,37-1,15 (m, 3H), 1,08-0,97 (m, 2H). ³¹P NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 43,74. LCMS m/z: [M+H]⁺= 307,2.

Ejemplo 28

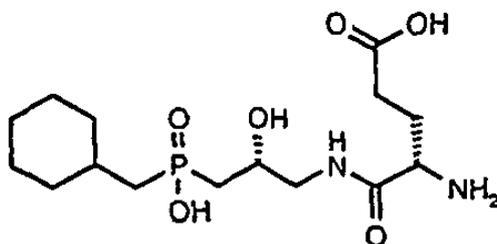
Ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-(1H-indol-3-il)-propionilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico



5 El compuesto del epígrafe se preparó sustancialmente siguiendo los procedimientos expuestos en el Método B del Ejemplo 12, y usando el hidrocloreto del éster bencílico del ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico y N-Cbz-L-valina-L-triptófano-OH como materiales de partida, que dieron el compuesto del epígrafe en forma de un polvo blanco. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,61 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,18-6,93 (m, 3H), 4,72 (t, 1H), 4,06-3,90 (m, 1H), 3,69 (d, 1H), 3,39-3,10 (m, 4H), 2,23-2,07 (m, 1H), 1,93 (d an., 2H), 1,82-1,52 (m, 6H), 1,51-1,38 (m, 2H), 1,37-1,10 (m, 3H), 1,08-0,90 (m, 8H). ³¹P NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 40,87. LCMS m/z: [M+H]⁺= 521,29.

Ejemplo 29

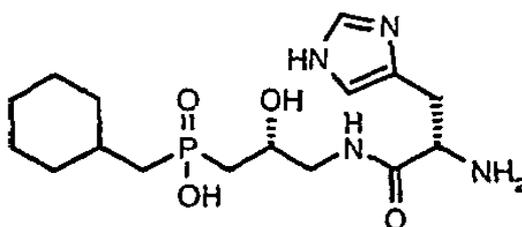
Ácido (S)-4-amino-4-[(R)-3-(ciclohexilmetil-hidroxi-fosfinoil)-2-hidroxi-propil-carbamoil]-butírico



15 El compuesto del epígrafe se preparó sustancialmente siguiendo los procedimientos expuestos en la Etapa 4 del Ejemplo 1, Método A, usando el hidrocloreto del éster bencílico del ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico y N-Cbz-D-(ácido glutámico(OBzl))-OH como materiales de partida. La posterior hidrogenación del producto resultante de acuerdo con los procedimientos de la Etapa 5 del Ejemplo 1, Método B, y la purificación por RP-HPLC dieron el compuesto del epígrafe. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 4,18-4,41(m, 1H), 3,93 (t, 1H), 3,44-3,36 (m, 1H), 3,34-3,24 (m, 1H), 2,50 (t, 2H), 2,21-2,08 (m, 2H), 1,93 (d an., 2H), 1,85-1,60 (m, 6H), 1,59-1,45 (m, 2H), 1,42-1,15 (m, 3H), 1,14-0,95 (m, 2H). ³¹P NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 42,91. LCMS m/z: [M+H]⁺=365,2.

Ejemplo 30

Ácido {(R)-3-[(S)-2-amino-3-(1H-imidazol-4-il)-propionilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico

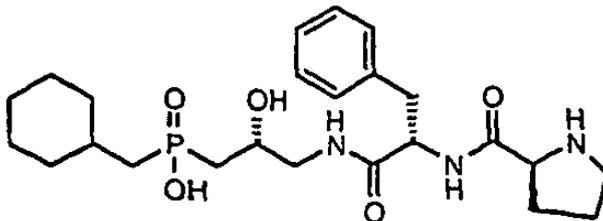


25 El compuesto del epígrafe se preparó sustancialmente siguiendo los procedimientos expuestos en la Etapa 4 del Ejemplo 1, Método A, usando el hidrocloreto del éster bencílico del ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-

ciclohexilmetil-fosfínico y N-Cbz-L-histidina-OH como materiales de partida. La posterior hidrogenación del producto resultante de acuerdo con los procedimientos de la Etapa 5 del Ejemplo 1, Método B, y la purificación por RP-HPLC dieron el compuesto del epígrafe. ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 8,16 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,15 (t, 1H), 4,12-3,98 (m, 1H), 3,38-3,10 (m, 4H), 1,94 (d an, 2H), 1,85-1,60 (m, 6H), 1,56 (dd, 2H), 1,40-1,16 (m, 3H), 1,15-0,96 (m, 2H). ^{31}P NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 41,59. LCMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+=373,2$

Ejemplo 31

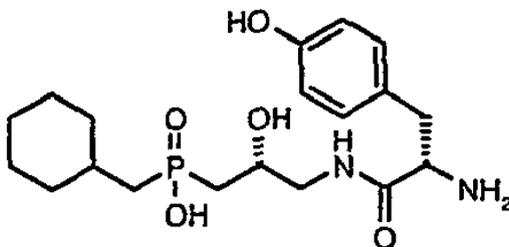
Hidrocloruro del ácido ciclohexilmetil-((R)-2-hidroxi-3-((S)-3-fenil-2-(((S)-pirrolidin-2-carbonil)-amino)-propionilamino)-propil)-fosfínico



El compuesto del epígrafe se preparó sustancialmente siguiendo los procedimientos expuestos en el Método B del Ejemplo 12, y usando el hidrocloruro del éster bencílico del ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico y N-Cbz-L-prolina-L-fenilalanina-OH como materiales de partida. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC para dar el compuesto del epígrafe en forma de un sólido blanco. ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,30-7,20 (m, 5H), 4,54 (dd, 1H, $J=5,7, 9,3$ Hz), 4,15 (t, 1H, $J=6,9$), 3,98 (m, 1H), 3,38-3,15 (m, 6H), 2,97 (dd, 1H, $J=9,6, 13,8$ Hz), 2,33 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,75-1,60 (m, 6H), 1,52-1,46 (m, 2H), 1,33-1,14 (m, 3H), 1,07-0,90 (m, 2H). ^{31}P NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 42,19. LCMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+=480,3$.

Ejemplo 32

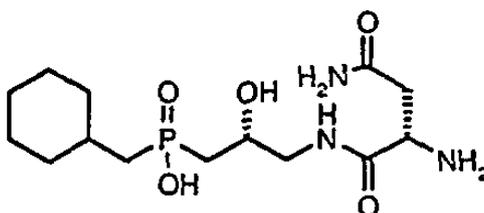
Ácido ((R)-3-((S)-2-amino-3-(4-hidroxi-fenil)-propionilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico



El compuesto del epígrafe se preparó sustancialmente siguiendo los procedimientos expuestos en la Etapa 4 del Ejemplo 1, Método A, usando el hidrocloruro del éster bencílico del ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico y N-Cbz-L-tirosina-OH como materiales de partida. La posterior hidrogenación del producto resultante de acuerdo con los procedimientos de la Etapa 5 del Ejemplo 1, Método B, y la purificación por RP-HPLC dieron el compuesto del epígrafe. ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,11 (d, 2H), 6,78 (d, 2H), 4,14-3,86 (m, 2H), 3,40 (dd, 1H), 3,22-3,03 (m, 2H), 3,01-2,88 (m, 1H), 1,94 (d an, 2H), 1,86-1,58 (m, 6H), 1,51 (dd, 2H), 1,40-1,13 (m, 3H), 1,11-0,93 (m, 2H). ^{31}P NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 40,19. LCMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+=399,3$.

Ejemplo 33

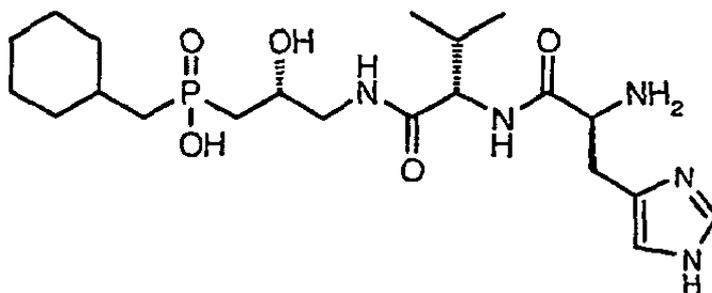
Ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-carbamoil-propionilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico



El compuesto del epígrafe se preparó sustancialmente siguiendo los procedimientos expuestos en la Etapa 4 del Ejemplo 1, Método A, usando el hidrocloreto del éster bencilico del ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico y N-Cbz-L-asparagina-OH como materiales de partida. La posterior hidrogenación del producto resultante de acuerdo con los procedimientos de la Etapa 5 del Ejemplo 1, Método B, y la purificación por RP-HPLC dieron el compuesto del epígrafe. ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 4,26-4,13 (m, 1H), 4,12-3,98 (m, 1H), 3,42-3,32 (m, 2H), 2,98-2,71 (m, 2H), 1,93 (d an, 2H), 1,84-1,58 (m, 6H), 1,51 (dd, 2H), 1,42-1,15 (m, 3H), 1,13-0,94 (m, 2H). ^{31}P NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 40,16. LCMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+=350,3$.

Ejemplo 34

Ácido ((R)-3-((S)-2-((S)-2-amino-3-(1H-imidazol-4-il)-propionilamino)-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico

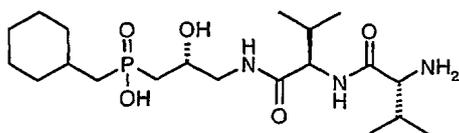


El compuesto del epígrafe se preparó sustancialmente siguiendo los procedimientos expuestos en el Método B del Ejemplo 12, y usando el hidrocloreto del éster bencilico del ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico y N-Cbz-His-Val-OH como materiales de partida, que dieron el compuesto del epígrafe en forma de un polvo blanco. ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 8,47 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,25 (t, 1H), 4,10 (d, 1H), 4,0 (m, 1H), 3,6-3,5 (dd, 1H), 3,10-3,00 (m, 2H), 2,09-2,02 (m, 1H), 1,95-1,86 (m, 2H), 1,80-1,54 (m, 8H), 1,41-1,02 (m, 3H), 1,0-0,95 (m, 9H). ^{31}P NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 42,66. LCMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+=472$.

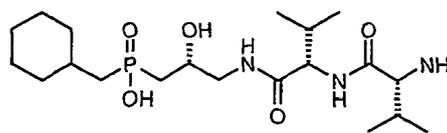
Ejemplos 35A y 35B

Ejemplo 35A: Ácido ((R)-3-((R)-2-((R)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico

Ejemplo 35B: Ácido ((R)-3-((S)-2-((R)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico



Ejemplo 35A



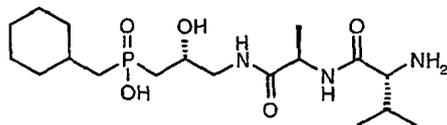
Ejemplo 35B

Los compuestos del epígrafe se prepararon como una mezcla de diastereoisómeros a partir del hidrocloreto del éster bencilico del ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico, siguiendo sustancialmente los procedimientos expuestos en el Método A del Ejemplo 12, y usando N-Cbz-D-valina-L-valina-OH. La mezcla se purificó mediante RP-HPLC usando CH_3CN al 10-40%/(HCl/ H_2O , pH= 3,5) durante 18 min a 70 ml/min. La primera fracción se liofilizó para dar ácido ((R)-3-((R)-2-((R)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico. ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 4,21 (d, 1H), 4,15-3,98 (m, 1H), 3,79 (d, 1H), 3,33 (dd, 1H), 3,35-3,18 (m, 1H), 2,30-2,17 (m, 1H), 2,16-2,02 (m, 1H), 1,95 (d an, 2H), 1,86-1,60 (m, 6H), 1,53 (dd, 2H), 1,40-1,18 (m, 3H), 1,15-0,95 (m, 14H). ^{31}P NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 42,88. LCMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+=434,3$. La segunda fracción daba el ácido ((R)-3-((S)-2-((R)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico. ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 4,15 (d, 1H), 4,08-3,91 (m, 1H), 3,77 (d, 1H), 3,60-3,45 (m, 1H), 3,23-3,12 (m, 1H), 3,38-2,12 (m, 2H), 1,93 (d an, 2H), 1,86-1,60 (m, 6H), 1,58-1,45 (m, 2H), 1,43-1,18 (m, 3H), 1,15-0,92 (m, 14H). ^{31}P NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 41,94. LCMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+=434,3$.

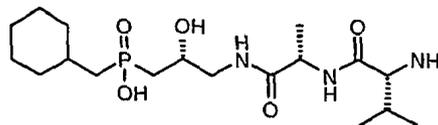
Ejemplos 36A y 36B

Ejemplo 36A: Ácido {(R)-3-[(R)-2-((R)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico, y

Ejemplo 36B: Ácido {(R)-3-[(S)-2-((R)-2-amino-propionilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico



Ejemplo 36A

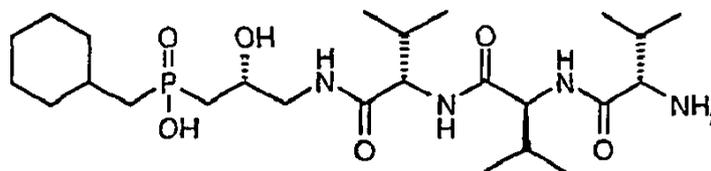


Ejemplo 36B

Los compuestos del epígrafe se prepararon como una mezcla de diastereoisómeros a partir del hidrocloreto del éster bencílico del ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico, siguiendo sustancialmente los procedimientos expuestos en el Método A del Ejemplo 12, y usando N-Cbz-D-valina-L-alanina-OH. La mezcla se purificó por RP-HPLC usando CH₃CN al 10-40%/(HCl/H₂O, pH= 3,5) en 18 min a 70 ml/min. La primera fracción se liofilizó para dar el ácido {(R)-3-[(R)-2-((R)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 4,38 (q, 1H), 4,12-3,96 (m, 1H), 3,72 (d, 1H), 3,38-3,25 (m, 2H), 2,30-2,17 (m, 1H), 1,93 (d an, 2H), 1,83-1,60 (m, 6H), 1,53 (dd, 2H), 1,41 (d, 3H), 1,39-1,15 (m, 3H), 1,13-0,97 (m, 8H). ³¹P NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 42,86. LCMS m/z: [M+H]⁺ = 406,3. La segunda fracción daba el ácido {(R)-3-[(S)-2-((R)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 4,35 (q, 1H), 4,08-3,93 (m, 1H), 3,65 (d, 1H), 3,52 (dd, 1H), 3,23-3,10 (m, 1H), 2,23-2,05 (m, 1H), 1,93 (d an, 2H), 1,83-1,60 (m, 6H), 1,53 (dd, 2H), 1,42 (d, 3H), 1,40-1,18 (m, 3H), 1,16-0,95 (m, 8H). ³¹P NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 42,130. LCMS m/z: [M+H]⁺ = 406,3.

Ejemplo 37

Ácido ((R)-3-[(S)-2-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butiril-amino]-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico



Etapa 1: Éster bencílico del ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico: El compuesto del epígrafe se preparó sustancialmente de una forma similar al Método B del Ejemplo 12, usando N-Boc-L-valina-L-valina e hidrocloreto del éster bencílico del ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico. El producto en bruto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido con gradiente (metanol/cloruro de metileno) en una columna desechable RediSep. NMR ¹H (CD₃Cl, 300 MHz): δ 7,45-7,30 (m, 5H), 6,50 (d, 1H), 5,15-4,98 (m, 3H), 4,55 (s an, 1H), 4,33-4,22 (m, 1H), 4,20-4,05 (m, 1H), 3,95-3,84 (m, 1H), 3,56-3,40 (m, 1H), 3,38-3,26 (m, 1H), 2,35-2,12 (m, 2H), 1,98-1,79 (m, 4H), 1,78-1,63 (m, 4H), 1,49 (s, 9H), 1,38-1,15 (m, 3H), 1,13-0,85 (m, 14H). ³¹P NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 59,46, 58,33. LCMS m/z: [M+H]⁺ = 624,85.

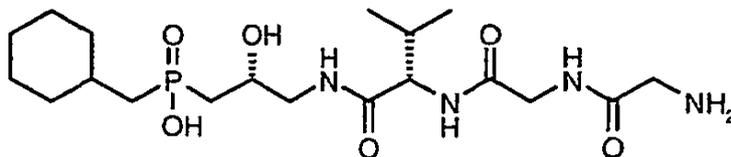
Etapa 2: Éster bencílico del ácido ((R)-3-[(S)-2-[(S)-2-((S)-2-benciloxycarbonilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico: El producto resultante de la Etapa 1 se desprotegió de una forma similar a la Etapa 3 del Ejemplo 1, y el compuesto se usó inmediatamente y se acopló con N-Cbz-L-valina de acuerdo con los procedimientos expuestos en el Método B del Ejemplo 12. El producto en bruto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido con gradiente (metanol/cloruro de metileno) en una columna desechable RediSep. NMR ¹H (CD₃Cl, 300 MHz): δ 7,45-7,25 (m, 10H), 6,0-5,85 (m, 1H), 5,18-4,92 (m, 4H), 4,50-4,33 (m, 2H), 4,31-4,04 (m, 2H), 3,43-3,26 (m, 2H), 2,25-2,03 (m, 3H), 2,02-1,70 (m, 8H), 1,37-1,10 (m, 4H), 1,04-0,82 (m, 20H). LCMS m/z: [M+H]⁺ = 757,9.

Etapa 3: Ácido ((R)-3-[(S)-2-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butirilamino]-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico: La hidrogenación del éster bencílico del ácido ((R)-3-[(S)-2-[(S)-2-((S)-2-benciloxycarbonilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butirilamino]-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico de acuerdo con la Etapa 5 del Ejemplo 1 dio el ácido ((R)-3-[(S)-2-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butirilamino]-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 4,45-4,30

(m, 1H); 4,28 - 7,98 (m, 1H), 4,11 - 3,98 (m, 1H), 3,80 - 3,63 (m, 1H), 3,38 - 3,20 (m, 2H), 2,29 - 2,16 (m, 1H), 2,15 - 1,97 (m, 2H), 1,93 (d ancho, 2H); 1,80 - 1,58 (m, 6H), 1,48 (dd, 2H), 1,40 - 1,16 (m, 3H), 1,10-0,85 (m, 20H). ³¹P NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 40,2. LCMS m/z: [M+H]⁺ = 533,12.

Ejemplo 38

5 Ácido ((R)-3-((S)-2-[2-(2-amino-acetilamino)-acetilamino]-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico



10 El compuesto del epígrafe se preparó sustancialmente siguiendo los procedimientos expuestos en el Método B del Ejemplo 12, y usando el hidrocloreto del éster bencílico del ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico y N-Cbz-glicina-glicina-L-valina-OH como materiales de partida, que dieron el compuesto del epígrafe en forma de un polvo blanco. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 4,17 (d, 1H), 4,15-3,82 (m, 3H), 3,75 (s, 2H), 3,40-3,25 (m, 2H), 2,26-2,12 (m, 1H), 1,93 (d ancho, 2H), 1,83-1,58 (m, 6H), 1,51 (dd, 2H), 1,41-1,13 (m, 3H), 1,11-0,93 (m, 8H). ³¹P NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 40,60. LCMS m/z: [M+H]⁺ = 449,4.

Ejemplos Biológicos

Ejemplo 39

15 Este Ejemplo 39 demuestra la mejor biodisponibilidad de los compuestos de la presente invención.

Animales: Ratones macho CD1 (Charles River) que pesan aproximadamente 25 g - con acceso libre al alimento y agua.

20 Grupos de dosis: Los compuestos de esta invención se administraron a los animales de ensayo con una dosis que es equivalente en moles a 10 mg/kg del compuesto padre 1, el ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico. Se formuló cada uno de los compuestos de ensayo con este nivel de dosis para dar un volumen de dosis de 10 ml/kg y se administraron por alimentación con sonda gástrica oral a un grupo de tres ratones por punto de tiempo en cada grupo de estudio.

Formulaciones: Los compuestos de esta invención se disolvieron en vehículo Tween 80 al 0,2% y metilcelulosa (MC) al 0,5% con una concentración de aproximadamente 1 mg/ml.

25 Muestras: Se recogieron muestras de sangre (para plasma) en los siguientes puntos de tiempo: 5, 15, 30 y 45 min antes de la dosis; y 1, 2, 3, 4, 5, y 7 h después de la dosis. Se recogieron los cerebros 2, 4 y 7 h después de la dosis.

30 Tratamiento de la sangre: Las muestras de sangre se añadieron a tubos que contenían 20 µl de una solución madre de 10 mg/ml de solución de fluoruro sódico. Después, los tubos de sangre se almacenaron en un frigorífico a aproximadamente 4°C. El volumen de sangre en cada una de estas muestras era aproximadamente 0,4 ml. Después, las muestras se centrifugaron en una centrifuga refrigerada. A continuación, las muestras de plasma se almacenaron en un congelador mantenido a aproximadamente -20°C.

Tratamiento de los cerebros: Los cerebros se extirparon después de la disección de los animales a los intervalos de tiempo especificados y se almacenaron en hielo seco, y se transfirieron a un congelador mantenido a aproximadamente -20°C. Cada uno de los cerebros de ratón se homogeneizó primero con 3,0 ml de acetonitrilo al 25% antes de utilizarlos para el bioanálisis como se describe a continuación.

35 Bioanálisis: Después se analizaron en todas las muestras de plasma y de cerebro las concentraciones del compuesto de ensayo así como la del compuesto padre 1, el ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico, por CL/EM/EM. Las cantidades relativas del compuesto padre 1, el ácido ((R)-3-amino-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico, observadas en el plasma para cada uno de los compuestos de ensayo de esta invención, se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2

EJEMPLO N°	Porcentaje de biodisponibilidad relativa del compuesto 1 en el plasma*
1	219
2	155
3	127
4	1,2
5	97
6	122
7	38
8	154
9	99
10 A	234
14	228
15 A	197
17 A	311
21	1,3
* Con respecto a la biodisponibilidad del compuesto padre cuando se dosifica él mismo.	

Los análisis de las muestras de cerebro por CL/EM/EM mostraron que la concentración del compuesto padre 1 en el cerebro era proporcional a la concentración del compuesto padre en el plasma. No obstante, en la mayoría de los casos, las concentraciones del compuesto de ensayo eran demasiado pequeños para ser detectadas, para todos los compuestos de ensayo analizados.

5

Ejemplo 40

Ensayo de Natación Forzada de Porsolt

Los efectos medidos en este modelo se han correlacionado con la eficacia antidepressiva de los fármacos. El paradigma de este modelo es que un compuesto antidepressivo eficaz hará que una rata haga mayores esfuerzos para escapar de un cilindro lleno de agua que una rata a la que se le da sólo vehículo.

10

Los animales utilizados en este estudio son ratas Sprague Dawley macho tratadas previamente, que pesan entre 225 y 350 gramos. El aparato de ensayo consiste en 6 cilindros de PLEXIGLAS® transparentes de 40 cm de alto x 19 cm de ancho. Los cilindros se llenan hasta 18 cm con agua a 25°C. Se pone cada rata en un cilindro durante una sesión de entrenamiento de 15 minutos. Después de administrar la dosis subcrónica o aguda de vehículo (metilcelulosa al 0,5%) o compuesto, los animales se vuelven a traer 24 horas más tarde para una sesión de ensayo de 5 minutos. Estas sesiones de ensayo se graban en vídeo para la posterior valoración.

15

20

La administración de dosis subcrónica consiste en administrar el fármaco tres veces en el periodo de 24 horas entre el entrenamiento y el ensayo. El fármaco se administra 24 h, 5 h y 1 h antes de la sesión de ensayo. La administración de dosis aguda consiste en administrar el fármaco una vez, 1 hora antes de la sesión de ensayo. La valoración se hace utilizando un programa informático de toma de muestras frente al tiempo. Cada cinco segundos, se valoran los animales según muestren uno de los tres comportamientos: inmovilidad, natación suave o trepamiento. Después, estas valoraciones de las muestras se convierten en porcentajes de la sesión de ensayo.

Ejemplo 41

Ensayo de conflicto social

5 Los efectos medidos en este modelo se han correlacionado con la eficacia antidepressiva y/o eficacia frente a la ansiedad de los fármacos. Este ensayo proporciona mediciones complejas para predecir la actividad ansiolítica o ansiógena de los fármacos en grupos de animales de diferente comportamiento.

10 En este estudio se utilizan ratones macho albinos reproducidos al azar, que pesan 18-20 g. Se alojan uno a uno en jaulas de autolimpieza o en grupos de diez. Las jaulas utilizadas para el alojamiento uno a uno están hechas de paredes metálicas sólidas de 13 cm de altura con suelos de malla metálica (8x17 cm), que se ponen 3 cm por encima de bandejas con virutas de madera. Este suelo de malla metálica asegura que los aislados no sean manipulados durante el periodo de alojamiento individual. Los ratones mantenidos en grupos se alojan en jaulas de plástico normalizadas grandes (26x42x15 cm) con suelos cubiertos con virutas de madera. Todos los ratones se alojan con iluminación ambiente (con luces de las 6.00 horas a las 18.00 horas) y con temperaturas en el intervalo de 22°C a 24°C. El alimento y el agua están disponibles a voluntad.

15 Los ratones se observan en jaulas transparentes (20x30x20 cm) con virutas de madera en el suelo y la parte superior cubierta con cubiertas transparentes con aberturas para el aire. Las observaciones se llevan a cabo con luz ambiente moderada desde las 8.00 horas a las 13.00 horas.

20 Los ensayos de interacción social se inician después de 3 semanas de aislamiento, e implican un ratón alojado individualmente emparejado con el mismo ratón alojado en grupo. Se deja que los ratones aislados se adapten 15 min en las jaulas de observación antes de introducir las parejas alojadas en grupo; la interacción termina 4 min más tarde. Este procedimiento, que suprime la agresión en los ratones alojados en grupo y reduce su comportamiento social, facilita el comportamiento social activo en los ratones aislados. Las jaulas de observación se limpian y los suelos se cubren con nuevas virutas de madera después de cada interacción.

25 Todos los sujetos se someten a cuatro ensayos de interacción social a intervalos de 1 semana. A los ratones aislados se les da una dosis específica de los compuestos de esta invención (normalmente aproximadamente 1 mg/kg) o vehículo en un orden aleatorio, mientras que las parejas alojadas en grupo permanecen sin tratamiento. Los ratones alojados en grupo sólo servían para estimular el comportamiento social de los ratones aislados. En el caso de que un ratón con "estímulo" alojado en grupo ataque al ratón aislado, la pareja se excluye del experimento.

30 El comportamiento de los animales durante las interacciones se graba en vídeo. Después, las cintas son analizadas por un observador que no conoce el tratamiento del fármaco. Se registran la frecuencia, duración total y estado latente de una serie de actividades agresivas, defensivas-de escape (tímida), social y locomotora. Después, se determina el tiempo de interacción social y la actividad total comparando las medias de los grupos a los que se ha administrado compuesto de ensayo respecto a los grupos testigo con vehículo.

35 Las actividades sociales incluyen el olfateo social - olfatear la cabeza, cuerpo, genitales o cola del compañero; trepar – el ratón pone sus patas delanteras en el lomo de la pareja, principalmente en la zona de los hombros, y normalmente olfatea esta zona al mismo tiempo; y seguimiento – seguimiento de la pareja con paso tranquilo.

Las actividades agresivas incluyen ataque – una arremetida feroz contra la pareja con frecuencia asociada con mordedura; amenaza – postura lateral o erguida con movimientos de la cabeza y parte delantera del cuerpo hacia la pareja, e intentando morder a la pareja (postura lateral o erguida ofensiva); y agitación de la cola – vibración rápida de la cola.

40 Las actividades tímidas incluyen defensa – el ratón responde al comportamiento social de la pareja levantando las patas delanteras, encorvando el lomo (postura erguida defensiva) o con alguna rotación del cuerpo llevando las patas más cercanas al otro animal fuera del suelo (postura lateral defensiva); escapada – carrera rápida o salto alejándose de la pareja; y postura de alerta – una interrupción repentina de todos los movimientos dirigiendo los ojos y orejas hacia la pareja.

45 Las actividades locomotoras incluyen marcha – cualquier caminar a lo largo de la jaula que aparentemente no está relacionado con la pareja; y erguirse – el ratón se levanta sobre sus patas traseras y normalmente olfatea el aire o las paredes al mismo tiempo.

Ejemplo 42

Modelo de Estrés Moderado Cónico (EMC)

50 El siguiente estudio de EMC se lleva a cabo usando el compuesto padre 1 (en lo sucesivo "compuesto 1") comparado con el compuesto antidepressivo conocido, imipramina.

Se llevan al laboratorio ratas macho Wistar dos meses antes de iniciar el experimento, momento en el que pesan aproximadamente 300 gramos. Excepto que se describa a continuación, los animales se alojaron

individualmente, con alimento y agua libremente disponibles, y se mantuvieron con un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas (se enciende la luz a las 8 a.m.) a una temperatura de aproximadamente 22°C.

Primero se entrena a los animales para que consuman una solución de sacarosa al 1%; el entrenamiento consiste en ocho ensayos de valores iniciales de 1 hora, en los que se presenta la sacarosa en la jaula después de 14 horas de privación de alimento y agua; la ingesta se mide pesando las botellas previamente pesadas que contenían la solución de sacarosa al final del ensayo. Posteriormente, se sigue el consumo de sacarosa, en condiciones similares, a intervalos semanales a lo largo de todo el experimento.

Basándose en su ingestión de sacarosa en el ensayo de valores base finales, los animales se dividen en dos grupos emparejados. Un grupo de animales se somete a un procedimiento de estrés moderado crónico, durante un periodo de 9 semanas consecutivas. Cada semana de régimen de estrés consistía en: dos periodos de privación de alimento o agua (12 y 14 horas), dos periodos de inclinación de 45 grados de la jaula (12 y 14 horas +), dos periodos de iluminación intermitente durante la noche (las luces se encienden y apagan cada 2 horas), dos periodos de 14 horas de jaula sucia (200 ml de agua en lecho de serrín), dos periodos de 14 horas de alojamiento con pareja, dos periodos de 14 horas de iluminación estroboscópica de baja intensidad (150 destellos/min). Los estresantes se aplican continuamente a lo largo del día y la noche, y se programan aleatoriamente. Los animales testigo se alojan en una habitación separada y no tienen contacto con los animales estresados. Se les priva de alimento y agua durante las 14 horas previas a cada ensayo de sacarosa, pero por otra parte el alimento y agua están disponibles a discreción en la jaula. Basándose en sus valoraciones de ingestión de sacarosa después de 3 semanas de estrés, tanto los animales estresados como los testigo se dividen en subgrupos correspondientes ($n = 8$), y durante las siguientes cinco semanas reciben administraciones diarias de vehículo (1 ml/kg, por vía intraperitoneal (ip)) de imipramina (10 mg/kg, ip) o compuesto 1 (3 y 30 mg/kg por vía oral). Todas las inyecciones de fármaco están en un volumen de 1 ml/kg de peso corporal. Los fármacos se administran a las 10 a.m., y los ensayos de sacarosa se llevan a cabo 24 horas después del último tratamiento con fármaco. Después de cinco semanas, se terminan los tratamientos y, después de una semana de retirada, se lleva a cabo un ensayo final de sacarosa. Se continúa el estrés durante el periodo de tratamiento y retirada.

Los resultados se analizan por análisis de varianza múltiple, seguido de ensayo de LSD de Fisher para las comparaciones de las medias a posteriori. La actividad del compuesto 1 con el nivel de dosis ensayado de 3 y 30 mg/kg es igual a la de la imipramina.

Ejemplo 43

Ensayo de Reconocimiento de Objetos

El ensayo de reconocimiento de objetos es un ensayo de la memoria. Mide la capacidad de los ratones (y ratas) para diferenciar entre objetos conocidos y desconocidos, y por lo tanto es adecuado para determinar la acción de mejora de la memoria de los compuestos de acuerdo con la invención.

En general, el ensayo se puede llevar a cabo como se describe en la bibliografía. (Blokland *et al. NeuroReport* 1998, 9, 4205-4208; Ennaceur, A., Delacour, J., *Behav. Brain Res.* 1988, 31, 47-59; Ennaceur, A., Meliani, K., *Psychopharmacology* 1992, 109, 321-330; Prickaerts *et al. Eur. J. Pharmacol.* 1997, 337, 125-136).

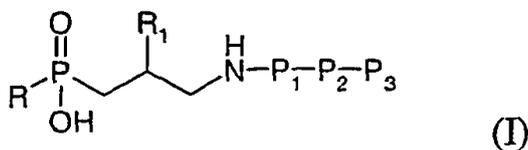
En un primer paso, un ratón en un ruedo de observación relativamente grande y por otra parte vacío se enfrenta con dos objetos idénticos. El ratón examinará mucho, es decir, olfateará y tocará, ambos objetos. En un segundo paso, después de un intervalo de 24 horas, se analiza otra vez el ratón en el ruedo de observación. Ahora uno de los objetos conocidos se sustituye por un objeto nuevo, desconocido. Cuando un ratón reconoce el objeto conocido, examinará especialmente el objeto desconocido. Sin embargo, después de 24 horas, un ratón normalmente ha olvidado qué objeto ha examinado ya en el primer paso y, por lo tanto, inspeccionará ambos objetos con la misma intensidad. La administración de una sustancia que tiene una acción de mejora del aprendizaje y la memoria conducirá a que un ratón reconozca el objeto visto 24 horas antes, en el primer paso, como conocido. Examinará el objeto nuevo desconocido con mayor detalle que el ya conocido. Esta capacidad de memoria se expresa en un índice de discriminación. Un índice de discriminación de cero significa que el ratón examina ambos objetos, el viejo y el nuevo, durante el mismo periodo de tiempo; es decir, no ha reconocido el objeto viejo y reacciona ante los dos objetos como si ambos fueran desconocidos y nuevos. Un índice de discriminación mayor que cero significa que el ratón ha inspeccionado el objeto nuevo durante más tiempo que el viejo; es decir, el ratón ha reconocido el objeto viejo.

En estas condiciones, el Ejemplo 1 muestra un efecto con una dosis en el intervalo de 0,03 a 0,1 mg/kg de peso corporal.

Aunque la invención se ha ilustrado mediante algunos de los ejemplos precedentes, no debe considerarse limitada por éstos, sino que más bien la invención incluye el área genérica tal como se ha descrito anteriormente en la presente memoria. Se pueden realizar diversas modificaciones y realizaciones sin apartarse del espíritu ni del alcance de la misma.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, incluyendo enantiómeros, estereoisómeros y tautómeros de dicho compuesto y sus sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables, teniendo dicho compuesto la estructura general mostrada en la fórmula I:



5

donde:

R es alquilo C₁₋₈, cicloalquil(C₃₋₈)-alquilo(C₁₋₄), aril-alquilo(C₁₋₄) o fluoroalquilo de la fórmula C_nH_xF_y, en la que n es un número entero de 1 a 4, x es un número entero de 0 a 8, y es un número entero de 1 a 9 y la suma de x e y es 2n+1;

10

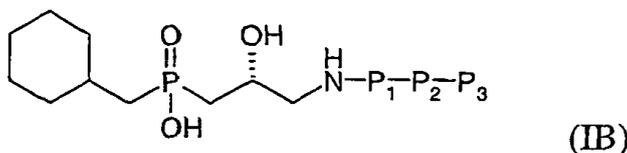
R₁ es hidrógeno o hidroxilo;

P₁ y P₂ son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en un enlace, Gly, D- o L-Ala, Ile, Leu, Lys, Phe, Pro, Trp, Tyr, Val, Nva, Nle, Sar, Ser, bAla, bVal, Met, Orn, Thr, Cys, His, Arg, Asp, Glu, Asn y Gln; y

15

P₃ es Gly, D- o L-Ala, Ile, Leu, Lys, Phe, Pro, Trp, Tyr, Val, Nva, Nle, Sar, Ser, bAla, bVal, Met, Orn, Thr, Cys, His, Arg, Asp, Glu, Asn y Gln.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene la fórmula IB:



en la que P₁, P₂ y P₃ son como se definen en la reivindicación 1.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que tanto P₁ como P₂ son enlaces.

20

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que:

P₃ es Gly, L-Ala, L-Leu, L-Ile, L-Phe, L-Pro, L-Val, L-Thr, L-Glu, L-His, L-Tyr, L-Asp y L-Asn.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que:

P₃ es Gly, L-Ala, L-Leu, L-Ile, L-Phe, L-Thr y L-Val.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que:

25

P₃ es Gly, L-Ala, L-Ile, L-Thr y L-Val.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que:

P₃ es Gly, L-Thr y L-Val.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, que se selecciona del grupo que consiste en:

ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;

30

ácido [(R)-3-(2-amino-acetilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido [(R)-3-((S)-2-amino-propionilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido [(R)-3-((R)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido [(R)-3-((S)-2-amino-4-metil-pentanoilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-metil-pentanoilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido ciclohexilmetil-((R)-2-hidroxi-3-(((S)-pirrolidino-2-carbonil)-amino)-propil)-fosfínico;
 ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-hidroxi-butirilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;
 trifluoroacetato del ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-fenil-propionilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido [(R)-3-((R)-2-amino-propionilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;
 5 ácido (S)-4-amino-4-[(R)-3-(ciclohexilmetil-hidroxi-fosfinoil)-2-hidroxi-propilcarbamoil]-butírico;
 ácido {(R)-3-[(S)-2-amino-3-(1H-imidazol-4-il)-propionilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido {(R)-3-[(S)-2-amino-3-(4-hidroxi-fenil)-propionilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-carbamoil-propionilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico; y
 una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

10 9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, que se selecciona del grupo que consiste en:

ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido [(R)-3-(2-amino-acetilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido [(R)-3-((S)-2-amino-propionilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido [(R)-3-((S)-2-amino-4-metil-pentanoilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;
 15 ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-metil-pentanoilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-hidroxi-butirilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;
 trifluoroacetato del ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-fenil-propionilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico; y
 una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, que se selecciona del grupo que consiste en:

20 ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido [(R)-3-(2-amino-acetilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido [(R)-3-((S)-2-amino-propionilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-metil-pentanoilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-hidroxi-butirilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico; y
 25 una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 que es el ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

30 12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 que es el ácido [(R)-3-(2-amino-acetilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 que es el ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-hidroxi-butirilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que P₁ es un enlace.

35 15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en el que:

P₂ es Gly, L-Ala, L-Val, L-Phe, L-Leu, L-Pro, L-Ile, L-Thr, L-Trp, L-Tyr y L-His; y

P₃ es Gly, L-Ala, D-Ala, L-Leu, D-Leu, L-Ile, D-Ile, L-Phe, L-Pro, L-Val, D-Val, L-Thr, L-Glu, L-His, D-Glu, L-Trp, L-Tyr y L-Asn.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en el que:

P₂ es Gly, L-Ala, L-Val, L-Phe, L-Leu, L-Pro, L-Ile, L-Thr y L-His; y

P₃ es Gly, L-Ala, L-Leu, L-Ile, L-Phe, L-Pro, L-Val, L-Thr, L-Glu, L-His, L-Trp, L-Tyr y L-Asn.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en el que:

P₂ es Gly, L-Ala, L-Val, L-Pro y L-Phe; y

5 P₃ es Gly, L-Ala, L-Val, L-Phe, L-Thr, L-His, L-Trp y L-Tyr.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en el que:

P₂ es Gly, L-Ala, L-Val, L-Pro y L-Phe; y

P₃ es L-Ala y L-Val.

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, que se selecciona del grupo que consiste en:

- 10 ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-propionilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido {(R)-3-[(R)-2-((S)-2-amino-propionilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido {(R)-3-[(S)-2-(2-amino-acetilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-4-metil-pentanoilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido {(R)-3-[(R)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-4-metil-pentanoilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;
 15 ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-pentanoilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido {(R)-3-[(R)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-pentanoilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;
 hidrato del ácido {(R)-3-[2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-acetilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;
 hidrato del ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;
 hidrato del ácido {(R)-3-[(R)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;
 20 ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-fenil-propionilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido {(R)-3-[(R)-2-((S)-2-amino-3-fenil-propionilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido {(R)-3-[(R)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-4-metil-pentanoilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;
 25 ácido ciclohexilmetil-((R)-2-hidroxi-3-((S)-3-metil-2-(((S)-pirrolidin-2-carbonil)-amino)-butirilamino)-propil}-fosfínico;
 ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-pentanoilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido (S)-2-((R)-2-amino-4-((R)-3-(ciclohexilmetil-hidroxi-fosfinoil)-2-hidroxi-propil-carbamoil)-butirilamino)-propiónico;
 ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-fenil-propionilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;
 30 ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-(4-hidroxi-fenil)-propionilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido ((R)-3-(((S)-1-((S)-2-amino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-carbonil)-amino)-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido ((R)-3-((S)-2-((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)-propionilamino)-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;
 35 ácido ((R)-3-((S)-2-((S)-2-amino-3-(4-hidroxi-fenil)-propionilamino)-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-(1H-indol-3-il)-propionilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;
 hidrocloreuro del ácido ciclohexilmetil-((R)-2-hidroxi-3-((S)-3-fenil-2-(((S)-pirrolidin-2-carbonil)-amino)-propionilamino)-propil}-fosfínico;

ácido ((R)-3-((S)-2-((S)-2-amino-3-(1H-imidazol-4-il)-propionilamino)-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido ((R)-3-((R)-2-((R)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico; y

ácido ((R)-3-((S)-2-((R)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;

5 ácido ((R)-3-((R)-2-((R)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido ((R)-3-((S)-2-((R)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico; y

una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, que se selecciona del grupo que consiste en:

ácido ((R)-3-((S)-2-((S)-2-amino-propionilamino)-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;

10 ácido ((R)-3-((S)-2-(2-amino-acetilamino)-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido ((R)-3-((S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-4-metil-pentanoilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido ((R)-3-((S)-2-((S)-2-amino-3-metil-pentanoilamino)-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;

hidrato del ácido ((R)-3-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-acetilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;

hidrato del ácido ((R)-3-((S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;

15 ácido ((R)-3-((S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-fenil-propionilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido ((R)-3-((S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido ((R)-3-((S)-2-((S)-2-amino-4-metil-pentanoilamino)-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido ciclohexilmetil-((R)-2-hidroxi-3-((S)-3-metil-2-(((S)-pirrolidin-2-carbonil)-amino)-butirilamino)-propil)-fosfínico;

ácido ((R)-3-((S)-2-((S)-2-amino-3-metil-pentanoilamino)-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;

20 ácido ((R)-3-((S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-fenil-propionilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido ((R)-3-((S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-(4-hidroxi-fenil)-propionilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido ((R)-3-(((S)-1-((S)-2-amino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-carbonil)-amino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;

25 ácido ((R)-3-((S)-2-((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)-propionilamino)-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido ((R)-3-((S)-2-((S)-2-amino-3-(4-hidroxi-fenil)-propionilamino)-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido ((R)-3-((S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-(1H-indol-3-il)-propionilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;

30 hidrocloreto del ácido ciclohexilmetil-((R)-2-hidroxi-3-((S)-3-fenil-2-(((S)-pirrolidin-2-carbonil)-amino)-propionilamino)-propil)-fosfínico;

ácido ((R)-3-((S)-2-((S)-2-amino-3-(1H-imidazol-4-il)-propionilamino)-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido ((R)-3-((S)-2-((R)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;

35 ácido ((R)-3-((S)-2-((R)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico; y

una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, que es el ácido ((R)-3-((S)-2-((S)-2-amino-propionilamino)-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, que es el hidrato del ácido {(R)-3-[2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-acetilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, que es el hidrato del ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, que es el ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

P_1 es Gly, L-Ala, D-Ala, L-Ile, D-Ile, L-Leu, D-Leu, L-Lys, L-Phe, L-Pro, L-Trp, L-Tyr, L-Val, D-Val, L-Nle, L-Met, L-Orn, L-Thr, L-Cys, L-His, L-Arg, L-Glu, D-Glu, L-Asn y L-Gln; y

P_2 y P_3 son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en: Gly, L-Ala, L-Ile, L-Leu, L-Lys, L-Phe, L-Pro, L-Trp, L-Tyr, L-Val, L-Nle, L-Ser, L-Met, L-Orn, L-Thr, L-Cys, L-His, L-Arg, L-Asp, L-Glu, L-Asn y L-Gln.

26. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 25, en el que:

P_1 es Gly, L-Ala, L-Leu, L-Ile, L-Phe, L-Pro, L-Val, L-Thr, L-Glu, L-His, L-Trp, L-Tyr y L-Asn; y

P_2 y P_3 son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en: Gly, L-Ala, L-Val, L-Phe, L-Leu, L-Pro, L-Ile, L-Trp, L-Tyr y L-His.

27. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 25, en el que:

P_1 es Gly, L-Ala, L-Leu, L-Ile, L-Phe, L-Pro, L-Val, L-Thr, L-Glu, L-His, L-Trp, L-Tyr y L-Asn; y

P_2 y P_3 son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en: L-Ala, L-Val, L-Phe, L-Leu, L-Pro y L-His.

28. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 25, en el que:

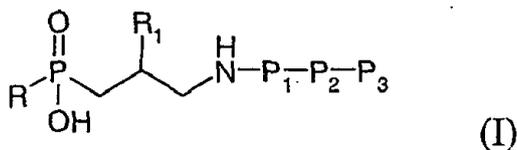
P_1 es Gly, L-Ala, L-Val, L-Thr, L-Glu, L-His, L-Trp, L-Tyr y L-Asn; y

P_2 y P_3 son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en: Gly, L-Ala, L-Val y L-Phe.

29. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 25, que es el ácido ((R)-3-[(S)-2-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butiril-amino]-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

30. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 25, que es el ácido ((R)-3-[(S)-2-[2-(2-aminoacetilamino)-acetilamino]-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

31. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de fórmula I, incluyendo enantiómeros, estereoisómeros y tautómeros de dicho compuesto y sus sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables, combinado con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables:



donde:

R es alquilo C_{1-8} , cicloalquil(C_{3-8})-alquilo(C_{1-4}), aril-alquilo(C_{1-4}) o fluoroalquilo de la fórmula $C_nH_xF_y$, en la que n es un número entero de 1 a 4, x es un número entero de 0 a 8, y es un número entero de 1 a 9 y la suma de x e y es $2n+1$;

R_1 es hidrógeno o hidroxilo;

P₁ y P₂ son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en un enlace, Gly, D- o L-Ala, Ile, Leu, Lys, Phe, Pro, Trp, Tyr, Val, Nval, Nle, Sar, Ser, bAla, bVal, Met, Orn, Thr, Cys, His, Arg, Asp, Glu, Asn y Gln; y

5 P₃ es Gly, D- o L-Ala, Ile, Leu, Lys, Phe, Pro, Trp, Tyr, Val, Nval, Nle, Sar, Ser, bAla, bVal, Met, Orn, Thr, Cys, His, Arg, Asp, Glu, Asn y Gln.

32. La composición de acuerdo con la reivindicación 31, en la que dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido [(R)-3-(2-amino-acetilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;

10 ácido [(R)-3-((S)-2-amino-propionilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido [(R)-3-((R)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido [(R)-3-((S)-2-amino-4-metil-pentanoilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-metil-pentanoilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido ciclohexilmetil-((R)-2-hidroxi-3-((S)-pirrolidino-2-carbonil)-amino)-propil]-fosfínico;

15 ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-hidroxi-butirilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;

trifluoroacetato del ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-fenil-propionilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido [(R)-3-((R)-2-amino-propionilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido (S)-4-amino-4-[(R)-3-(ciclohexilmetil-hidroxi-fosfinoil)-2-hidroxi-propil]-butírico;

ácido {(R)-3-[(S)-2-amino-3-(1H-imidazol-4-il)-propionilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;

20 ácido {(R)-3-[(S)-2-amino-3-(4-hidroxi-fenil)-propionilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-carbamoil-propionilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico; y

una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

33. La composición de acuerdo con la reivindicación 31, en la que dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

25 ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido [(R)-3-(2-amino-acetilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido [(R)-3-((S)-2-amino-propionilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido [(R)-3-((S)-2-amino-4-metil-pentanoilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-metil-pentanoilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;

30 ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-hidroxi-butirilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;

trifluoroacetato del ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-fenil-propionilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico; y

una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

34. La composición de acuerdo con la reivindicación 31, en la que dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

35 ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido [(R)-3-(2-amino-acetilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido [(R)-3-((S)-2-amino-propionilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-metil-pentanoilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-hidroxi-butirilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico; y

una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

35. La composición de acuerdo con la reivindicación 31, en la que dicho compuesto es el ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

5 36. La composición de acuerdo con la reivindicación 31, en la que dicho compuesto es el ácido [(R)-3-(2-amino-acetilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

10 37. La composición de acuerdo con la reivindicación 31, en la que dicho compuesto es el ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-hidroxi-butirilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

38. La composición de acuerdo con la reivindicación 31, en la que dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-propionilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido {(R)-3-[(R)-2-((S)-2-amino-propionilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;

15 ácido {(R)-3-[(S)-2-(2-amino-acetilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-4-metil-pentanoilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido {(R)-3-[(R)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-4-metil-pentanoilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-pentanoilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido {(R)-3-[(R)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-pentanoilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;

20 hidrato del ácido {(R)-3-[2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-acetilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;

hidrato del ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;

hidrato del ácido {(R)-3-[(R)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-fenil-propionilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido {(R)-3-[(R)-2-((S)-2-amino-3-fenil-propionilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;

25 ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido {(R)-3-[(R)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-4-metil-pentanoilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido ciclohexilmetil-((R)-2-hidroxi-3-((S)-3-metil-2-(((S)-pirrolidin-2-carbonil)-amino)-butirilamino)-propil)-fosfínico;

ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-pentanoilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;

30 ácido (S)-2-((R)-2-amino-4-((R)-3-(ciclohexilmetil-hidroxi-fosfinoil)-2-hidroxi-propilcarbamoyl)-butirilamino)-propiónico;

ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-fenil-propionilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-(4-hidroxi-fenil)-propionilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido ((R)-3-(((S)-1-((S)-2-amino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-carbonil)-amino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;

35 ácido ((R)-3-((S)-2-((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)-propionilamino)-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido ((R)-3-((S)-2-((S)-2-amino-3-(4-hidroxi-fenil)-propionilamino)-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;

40 ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-(1H-indol-3-il)-propionilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;

hidrocloruro del ácido ciclohexilmetil-((R)-2-hidroxi-3-((S)-3-fenil-2-(((S)-pirrolidin-2-carbonil)-amino)-propionilamino)-propil)-fosfínico;

ácido ((R)-3-((S)-2-((S)-2-amino-3-(1H-imidazol-4-il)-propionilamino)-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico; y

una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

39. La composición de acuerdo con la reivindicación 31, en la que dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

ácido ((R)-3-((S)-2-((S)-2-amino-propionilamino)-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido ((R)-3-((S)-2-(2-amino-acetilamino)-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido ((R)-3-((S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-4-metil-pentanoilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido ((R)-3-((S)-2-((S)-2-amino-3-metil-pentanoilamino)-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;

hidrato del ácido ((R)-3-[[2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-acetilamino]-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;

hidrato del ácido ((R)-3-((S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido ((R)-3-((S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-fenil-propionilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido ((R)-3-((S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido ((R)-3-((S)-2-((S)-2-amino-4-metil-pentanoilamino)-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido ciclohexilmetil-((R)-2-hidroxi-3-((S)-3-metil-2-(((S)-pirrolidin-2-carbonil)-amino)-butirilamino)-propil)-fosfínico;

ácido ((R)-3-((S)-2-((S)-2-amino-3-metil-pentanoilamino)-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido ((R)-3-((S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-fenil-propionilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido ((R)-3-((S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-(4-hidroxi-fenil)-propionilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido ((R)-3-(((S)-1-((S)-2-amino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-carbonil)-amino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido ((R)-3-((S)-2-((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)-propionilamino)-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido ((R)-3-((S)-2-((S)-2-amino-3-(4-hidroxi-fenil)-propionilamino)-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido ((R)-3-((S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-(1H-indol-3-il)-propionilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;

hidrocloruro del ácido ciclohexilmetil-((R)-2-hidroxi-3-((S)-3-fenil-2-(((S)-pirrolidin-2-carbonil)-amino)-propionilamino)-propil)-fosfínico;

ácido ((R)-3-((S)-2-((S)-2-amino-3-(1H-imidazol-4-il)-propionilamino)-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico; y

una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

40. La composición de acuerdo con la reivindicación 31, en la que dicho compuesto es el ácido ((R)-3-((S)-2-((S)-2-amino-propionilamino)-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

41. La composición de acuerdo con la reivindicación 31, en la que dicho compuesto es el hidrato del ácido ((R)-3-[[2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-acetilamino]-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

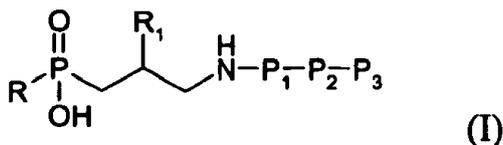
42. La composición de acuerdo con la reivindicación 31, en la que dicho compuesto es el hidrato del ácido ((R)-3-((S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

43. La composición de acuerdo con la reivindicación 31, en la que dicho compuesto es el ácido ((R)-3-((S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

44. La composición de acuerdo con la reivindicación 31, en la que dicho compuesto es el ácido ((R)-3-((S)-2-((S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butiril-amino)-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

45. La composición de acuerdo con la reivindicación 31, en la que dicho compuesto es el ácido ((R)-3-((S)-2-[2-(2-amino-acetilamino)-acetilamino]-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

46. Compuesto de fórmula I, incluyendo enantiómeros, estereoisómeros y tautómeros de dicho compuesto y sus sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables, opcionalmente combinado con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables:



donde:

R es alquilo C_{1-8} , cicloalquil(C_{3-8})-alquilo(C_{1-4}), aril-alquilo(C_{1-4}) o fluoroalquilo de la fórmula $C_nH_xF_y$, en la que n es un número entero de 1 a 4, x es un número entero de 0 a 8, y es un número entero de 1 a 9 y la suma de x e y es $2n+1$;

R_1 es hidrógeno o hidroxilo;

P_1 y P_2 son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en un enlace, Gly, D- o L-Ala, Ile, Leu, Lys, Phe, Pro, Trp, Tyr, Val, Nval, Nle, Sar, Ser, bAla, bVal, Met, Orn, Thr, Cys, His, Arg, Asp, Glu, Asn y Gln; y

P_3 es Gly, D- o L-Ala, Ile, Leu, Lys, Phe, Pro, Trp, Tyr, Val, Nval, Nle, Sar, Ser, bAla, bVal, Met, Orn, Thr, Cys, His, Arg, Asp, Glu, Asn y Gln;

para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en: depresión, trastornos bipolares, trastornos de ansiedad, síntomas psiquiátricos, deterioro cognitivo y esquizofrenia.

47. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 46, en el que dicha enfermedad es la depresión.

48. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 46, en el que dicha depresión de selecciona del grupo que consiste en: episodio de depresión mayor, distimia, melancolía, trastornos afectivos estacionales y depresión que aparece en la tensión premenstrual y la adolescencia.

49. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 46, en el que dicha enfermedad son trastornos de ansiedad.

50. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 49, en el que dichos trastornos de ansiedad se seleccionan del grupo que consiste en: ataque de pánico, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés posttraumático y trastorno de ansiedad generalizada.

51. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 49, en el que dicha enfermedad son síntomas psiquiátricos.

52. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 51, en el que dichos síntomas psiquiátricos se seleccionan del grupo que consiste en: cólera, sensibilidad al rechazo y falta de energía mental o física.

53. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 51, en el que dichos síntomas psiquiátricos están asociados con trastornos premenstruales.

54. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 53, en el que dichos síntomas psiquiátricos asociados con trastornos menstruales se seleccionan del grupo que consiste en: cólera, sensibilidad al rechazo y falta de energía mental o física.

55. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 46, en el que dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;

ácido [(R)-3-(2-amino-acetilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;

- ácido [(R)-3-((S)-2-amino-propionilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido [(R)-3-((R)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido [(R)-3-((S)-2-amino-4-metil-pentanoilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-metil-pentanoilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;
 5 ácido ciclohexilmetil-((R)-2-hidroxi-3-((S)-pirrolidino-2-carbonil)-amino)-propil]-fosfínico;
 ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-hidroxi-butirilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;
 trifluoroacetato del ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-fenil-propionilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido [(R)-3-((R)-2-amino-propionilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido (S)-4-amino-4-[(R)-3-(ciclohexilmetil-hidroxi-fosfinoil)-2-hidroxi-propil]-carbamoil]-butírico;
 10 ácido ((R)-3-((S)-2-amino-3-(1H-imidazol-4-il)-propionilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido ((R)-3-((S)-2-amino-3-(4-hidroxi-fenil)-propionilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-carbamoil-propionilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico; y
 una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables.
56. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 46, en el que dicho compuesto se selecciona del grupo
 15 que consiste en:
 ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido [(R)-3-(2-amino-acetilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido [(R)-3-((S)-2-amino-propionilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido [(R)-3-((S)-2-amino-4-metil-pentanoilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;
 20 ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-metil-pentanoilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-hidroxi-butirilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;
 trifluoroacetato del ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-fenil-propionilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico; y
 una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables.
57. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 46, en el que dicho compuesto se selecciona del grupo
 25 que consiste en:
 ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido [(R)-3-(2-amino-acetilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido [(R)-3-((S)-2-amino-propionilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-metil-pentanoilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico;
 30 ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-hidroxi-butirilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico; y
 una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables.
58. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 46, en el que dicho compuesto es el ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables.
59. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 46, en el que dicho compuesto es el ácido [(R)-3-(2-aminoacetilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables.
60. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 46, en el que dicho compuesto es el ácido [(R)-3-((S)-2-amino-3-hidroxi-butirilamino)-2-hidroxi-propil]-ciclohexilmetil-fosfínico o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables.
 40

61. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 46, en el que dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-propionilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido {(R)-3-[(R)-2-((S)-2-amino-propionilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;
 5 ácido {(R)-3-[(S)-2-(2-amino-acetilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-4-metil-pentanoilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido {(R)-3-[(R)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-4-metil-pentanoilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-pentanoilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido {(R)-3-[(R)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-pentanoilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;
 10 hidrato del ácido {(R)-3-[2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-acetilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;
 hidrato del ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;
 hidrato del ácido {(R)-3-[(R)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-fenil-propionilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido {(R)-3-[(R)-2-((S)-2-amino-3-fenil-propionilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;
 15 ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido {(R)-3-[(R)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-4-metil-pentanoilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido ciclohexilmetil-((R)-2-hidroxi-3-((S)-3-metil-2-(((S)-pirrolidin-2-carbonil)-amino)-butirilamino)-propil)-fosfínico;
 ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-pentanoilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;
 20 ácido (S)-2-((R)-2-amino-4-((R)-3-(ciclohexilmetil-hidroxi-fosfinoil)-2-hidroxi-propil-carbamoi)-butirilamino)-propiónico;
 ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-fenil-propionilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-(4-hidroxi-fenil)-propionilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido ((R)-3-(((S)-1-((S)-2-amino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-carbonil)-amino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;
 25 ácido ((R)-3-((S)-2-((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)-propionilamino)-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido ((R)-3-((S)-2-((S)-2-amino-3-(4-hidroxi-fenil)-propionilamino)-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-(1H-indol-3-il)-propionilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;
 30 hidrocloreto del ácido ciclohexilmetil-((R)-2-hidroxi-3-((S)-3-fenil-2-(((S)-pirrolidin-2-carbonil)-amino)-propionilamino)-propil)-fosfínico;
 ácido ((R)-3-((S)-2-((S)-2-amino-3-(1H-imidazol-4-il)-propionilamino)-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico; y
 35 una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

62. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 46, en el que dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-propionilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido {(R)-3-[(S)-2-(2-amino-acetilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;
 40 ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-4-metil-pentanoilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;

- ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-pentanoilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;
 hidrato del ácido {(R)-3-[2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-acetilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;
 hidrato del ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-fenil-propionilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;
 5 ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-4-metil-pentanoilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido ciclohexilmetil-((R)-2-hidroxi-3-((S)-3-metil-2-(((S)-pirrolidin-2-carbonil)-amino)-butirilamino)-propil)-fosfínico;
 ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-pentanoilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-fenil-propionilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;
 10 ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-(4-hidroxi-fenil)-propionilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido ((R)-3-(((S)-1-((S)-2-amino-3-metil-butiril)-pirrolidin-2-carbonil)-amino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido ((R)-3-((S)-2-((S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)-propionilamino)-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;
 15 ácido ((R)-3-((S)-2-((S)-2-amino-3-(4-hidroxi-fenil)-propionilamino)-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico;
 ácido {(R)-3-((S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-(1H-indol-3-il)-propionilamino)-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico;
 20 hidrocloreuro del ácido ciclohexilmetil-((R)-2-hidroxi-3-((S)-3-fenil-2-(((S)-pirrolidin-2-carbonil)-amino)-propionilamino)-propil)-fosfínico;
 ácido ((R)-3-((S)-2-((S)-2-amino-3-(1H-imidazol-4-il)-propionilamino)-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico; y
 una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables.
63. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 46, en el que dicho compuesto es el ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-propionilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico acid o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables.
- 25 64. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 46, en el que dicho compuesto es el hidrato del ácido {(R)-3-[2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-acetilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables.
- 30 65. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 46, en el que dicho compuesto es el hidrato del ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables.
- 35 66. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 46, en el que dicho compuesto es el ácido {(R)-3-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butirilamino]-2-hidroxi-propil}-ciclohexilmetil-fosfínico o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables.
67. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 46, en el que dicho compuesto es el ácido ((R)-3-((S)-2-((S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butiril-amino)-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables.
- 40 68. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 46, en el que dicho compuesto es el ácido ((R)-3-((S)-2-[2-(2-amino-acetilamino)-acetilamino]-3-metil-butirilamino)-2-hidroxi-propil)-ciclohexilmetil-fosfínico o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables.