

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 376 399**

51 Int. Cl.:
A61K 31/495 (2006.01)
C07D 241/08 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08105065 .0**
96 Fecha de presentación: **23.08.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **2014291**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.12.2008**

54 Título: **COMPUESTOS DE PIPERAZINONA COMO AGENTES ANTITUMORALES Y ANTICANCERÍGENOS.**

30 Prioridad:
24.08.2001 US 314795

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.03.2012

73 Titular/es:
**YALE UNIVERSITY
451 COLLEGE STREET
NEW HAVEN, CT 06520, US y
UNIVERSITY OF SOUTH FLORIDA**

72 Inventor/es:
**Hamilton, Andrew D.;
Sebti, Said y
Peng, Hairuo**

74 Agente/Representante:
Veiga Serrano, Mikel

ES 2 376 399 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

Compuestos de piperazinona como agentes antitumorales y anticancerígenos

5 **Sector de la técnica**

La presente invención se refiere a compuestos de piperazinona, a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y a los compuestos para su uso en el tratamiento de tumores y cáncer en pacientes mamíferos, incluyendo especialmente seres humanos.

10

Estado de la técnica

El cáncer es una enfermedad de crecimiento celular anómalo que a menudo conduce a la muerte. El cáncer se trata mediante tres medios principales; extirpación quirúrgica del tumor, radiación terapéutica y tratamiento con compuestos químicos antitumorales. El tratamiento con compuestos químicos, denominado quimioterapia, a menudo está dificultado por la toxicidad inherente de los productos químicos para el paciente y la resistencia del tumor al tratamiento químico. Por tanto, la identificación de agentes antitumorales menos tóxicos que pueden inhibir el crecimiento de tumores resistentes y/o tratar el cáncer es de gran importancia. Las dianas y mecanismos alternativos para la terapia antitumoral/anticancerígena representan posibles medios viables de obtención de estos objetivos.

20

La prenilación de proteínas es una modificación postraduccional de lípidos importante que afecta a aproximadamente el 0,5% de las proteínas celulares.¹ Las proteínas preniladas están modificadas covalentemente con isoprenoide o bien geranylgeranilo o bien farnesilo mediante enlaces tioéter a los residuos de cisteína C-terminales. Las proteínas preniladas pertenecen principalmente a la familia de GTPasa de bajo peso molecular, tales como las oncoproteínas Ras y dependen fuertemente de la prenilación para su función biológica y ubicación celular apropiadas.

25

En la última década, el principal esfuerzo en el diseño de inhibidores de preniltransferasas centrados en la proteína farnesiltransferasa (FTasa), con el objetivo de bloquear específicamente la transformación maligna provocada por proteínas Ras mutadas. Se puso un énfasis particular en el desarrollo de inhibidores de la FTasa altamente selectivos (FTI) para evitar una posible toxicidad. El enfoque ha sido muy satisfactorio, aunque, la actividad antitumoral de los FTI resulta probablemente del bloqueo de la farnesilación de una o más proteínas diana distintas de Ras.^{2,3} Algunos de los FTI han demostrado actividad antitumoral significativa y carencia de toxicidad en modelos de animales, y varios compuestos están actualmente en ensayos clínicos de fase II. Recientemente, la proteína geranylgeranyltransferasa I (GGTasa-1) ha logrado una atención creciente debido a que se encontró que muchos de sus sustratos, tales como RhoC, RhoA, Rac-1, Cdc42, R-Ras, TC-21 desempeñan papeles críticos en la promoción de la tumorigénesis y/o metástasis.⁴⁻⁸ Además, se encontró que K-Ras, la diana más relevante y altamente mutada para el descubrimiento de fármacos anticancerígenos dirigidos a Ras, se activa a través de la geranylgeranilación cuando su farnesilación se inhibe por los FTI.^{2,3} Razones adicionales para seleccionar como diana a GGTasa-I en el desarrollo de agentes anticancerígenos novedosos surgen de las actividades biológicas deseables observadas para los inhibidores de la GGTasa (GGTI). Estos agentes inhiben el crecimiento tumoral en seres humanos *in vitro* e *in vivo* con un mecanismo que es compatible con una detención del ciclo celular en la fase G1.⁹⁻¹¹ Esto incluye la inducción del inhibidor de CDK p21^{waf}, inhibición de las actividades cinasa de CDK2 y CDK4 y la inducción de la hipofosforilación de pRb.⁹⁻¹¹ No se observó toxicidad significativa en estudios con animales en las dosis sometidas a prueba.

30

35

40

45

No se han caracterizado completamente las redes complejas de las rutas de transducción de señales que implican GGTasas clave. Por tanto, desarrollar GGTI altamente selectivos, proporcionaría herramientas valiosas para estudiar las proteínas relacionadas en el crecimiento de células cancerígenas y normales. Los inhibidores de GGTasa-I específicos, en combinación con otra terapia anticancerígena, pueden tener potencial significativo como agentes quimioterápicos contra el cáncer para el tratamiento de tumores malignos avanzados hasta la fase metastásica.

50

Objeto de la invención

En un aspecto de la invención, un objeto de la presente invención es proporcionar compuestos y compuestos para su uso en el tratamiento de tumores y/o cáncer en mamíferos, especialmente seres humanos.

55

Es otro objeto de la invención para proporcionar composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento de tumores y/o cáncer.

Aún es otro objeto de la invención proporcionar inhibidores de enzimas GGTasa, en particular la enzima GGTasa I y la enzima GGTasa I para su uso en la inhibición de tales enzimas en pacientes.

60

En otros aspectos de la invención, los objetos de la presente invención proporcionan compuestos, composiciones farmacéuticas y su uso para el tratamiento de neoplasia, crecimiento celular hiperproliferativo, psoriasis, hiperplasia de la íntima (reestenosis) y enfermedades inflamatorias crónicas incluyendo reumatoides y artrosis.

65

Uno o más de estos y/u otros objetos de la presente invención pueden obtenerse fácilmente de una revisión de la descripción de la presente invención que sigue.

Descripción de las figuras

5

La figura 1 muestra la síntesis química de determinados análogos de GGTI 2411 y 2412 según la presente invención. ^aReactivos y condiciones: (a) p-fluorobenzaldehído, NaBH(OAc)₃, DCE, 24 h, 95%; (b) N-Cbz-L-Leu, EDCI, DIEA, CH₂Cl₂, 3 h, 98%; (c) 70% TFA/H₂O, 2 h, 90%; (d) H₂, Pd al 10%/C, EtOAc/MeOH, 4 h, 98%; (e) COCl₂, CH₂Cl₂, piridina, 2 h, 90%; (f) CSCI₂, H₂O, Na₂CO₃, 0,5 h, rendimiento del 65%; (g) 5a o 5b, CH₂Cl₂, 0°C - ta, 5 h; 85-90% (h) NaOH/H₂O, MeOH, 90%.

10

15

La figura 2 muestra la síntesis química de un producto intermedio de imidazol sustituido con cloruro de vinilo protegido con tritilo usado para preparar compuestos según la presente invención. ^aReactivos y condiciones: (a) (Boc)₂O, DMF, durante la noche, 80%; (b) TrtCl, Et₃N, DMF, durante la noche; 85-95%; (c) SOCl₂, DMF, CH₂Cl₂, 0°C, 15 min., 80% (d) SOCl₂, MeOH, 98%; (e) LiAlH₄, THF, 75%; (f) SOCl₂, THF, 1 h, 75%.

20

La figura 3 muestra la síntesis química de determinados análogos químicos según la presente invención, tal como se describen. ^aReactivos y condiciones: (a) N-Cbz-aminoácido, EDCI, DIEA, CH₂Cl₂, 90-95%; (b) 70% TFA/H₂O, 30-88%; (c) NaH, 7-10, THF, 60°C, 2 h, 15-70%; (d) H₂, Pd al 10%/C, EtOAc/MeOH, 98%; (f) isocianato de éster metílico de aminoácido, CH₂Cl₂, 0°C - ta, 4 h, 85-88%; (g) 40% TFA/CH₂Cl₂, trietilsilano, 90-95%; (h) NaOH */**/*1 N/H₂O, MeOH, 90%.

25

La figura 4 muestra la síntesis química de GGTI-2410, un compuesto que no está comprendido en la presente invención. ^aReactivos y condiciones: (a) NaH, Bu₄NI, THF, reflujo, 4 h, 40%; (b) NaH, THF, 60°C, 2 h, 70%; (c) 40% TFA/CH₂Cl₂, trietilsilano, 90%.

30

La figura 5 muestra la síntesis química de GGTI-2376 y GGTI-2377, que no está comprendida en la presente invención. ^aReactivos y condiciones: (a) 1,2-dibromoetano, K₂CO₃, NaOH, H₂O, 95°C, 5 h, 75%; (b) H₂SO₄, EtOH, reflujo, 85%; (c) N-1-tritil-desaminohistidina, EDCI, DIEA, CH₂Cl₂, 90%; (d) TFA al 40%/CH₂Cl₂, trietilsilano, 90%; (e) NaOH/H₂O, MeOH, 90%.

35

La figura 6 muestra la síntesis química de GGTI-2435 según la presente invención. ^aReactivos y condiciones: (a) N-Cbz-L-Phe, EDCI, DIEA, CH₂Cl₂, 90%; (b) DIBAL/CH₂Cl₂, 40%; (c) TFA al 70%/H₂O, 87%; (d) NaH, 9, THF, 60°C, 2 h; 15% (e) H₂, Pd al 10%/C, EtOAc/MeOH, 98%; (f) 5a, CH₂Cl₂, 0°C - ta, 4 h, 88%; (g) 40% TFA/CH₂Cl₂, trietilsilano; 90%; (h) NaOH 1 N/H₂O, MeOH, 90%.

40

La figura 7 muestra la síntesis química de análogos de CHP343 según la presente invención. ^aReactivos y condiciones: (a) N-Cbz-homofenilalanina, EDCI, DIEA, CH₂Cl₂, 90%; (b) 70% TFA/H₂O, 95%; (c) NaH, 4-clorometil-5-metil-1-tritilimidazol, THF, 60°C, 2h, 18%; (d) H₂, Pd al 10%/C, MeOH, 100%; (e) isocianato de éster metílico de L-leucina, CH₂Cl₂, 0°C-ta, 4 h, 84%; (f) TFA al 40%/CH₂Cl₂, trietilsilano, 85%; (g) NaOH 1 N/H₂O; MeOH, 88%.

45

La figura 8 muestra la síntesis de CHP 357, compuestos según la presente invención. ^aReactivos y condiciones: (a) N-Cbz-L-Phe, EDCI, DIEA, CH₂Cl₂, 88%; (b) DIBAL/ CH₂Cl₂, ta, 2 h, 83%; (c) oxidación de Swern, 80%; (d) TFA al 70%/H₂O, 95%; (e) NaH, 4-clorometil-5-metil-1-tritilimidazol, THF, 60°C, 2 h, 10%; (f) H₂, Pd al 10%/C, MeOH, 90%; (g) isocianato de éster metílico de L-leucina, CH₂Cl₂, 0°C-ta, 4 h, 79%; (h) TFA al 40%/CH₂Cl₂, trietilsilano, 85%; (i) NaOH 1 N/H₂O; MeOH, 85%.

50

Las figuras 9-11 muestran los resultados de los estudios de inhibición *in vitro* sobre GGTA usando compuestos según la presente invención y compuestos que no están comprendidos en la presente invención.

55

Las figuras 12a-d muestran los resultado de la actividad de inhibición *in vivo* de los compuestos indicados contra el crecimiento tumoral. En el experimento descrito, se implantaron vía s.c. las células A-549 en ratones atímicos y cuando los tumores alcanzaron un tamaño promedio aproximadamente de 50 a 100 mm³, se aleatorizaron los animales y se trataron o bien con los compuestos indicados o bien con vehículo.

60

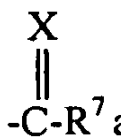
Las figuras 12A-D muestran que, a lo largo de un período de 28-34 días, los tumores de animales que se trataron con el vehículo alcanzó un tamaño promedio aproximadamente de 600 mm³ mientras que los tratados con GGTI-2418 (figura 12A), GGTI-2132 (figura 12B), GGTI-2430 (figura 12C) y GGTI-2154 (figura 12D) crecieron a tamaños promedio de 280, 300, 500 y 250 mm³, respectivamente.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a compuestos según la reivindicación 1.

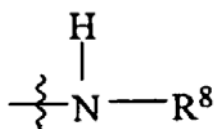
65

En aspectos preferidos de la presente invención, R⁴ y R⁵ son H, es un éster CO₂R, un grupo alquilenarilo, más preferiblemente un grupo bencilo o un grupo

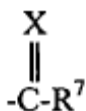


5 y R² es un grupo alquilenarilo, preferiblemente un grupo bencilo no sustituido.

Preferiblemente, R es un grupo alquilenarilo o un grupo alquilen-heterociclo, X es preferiblemente O y R⁷ es un residuo de aminoácido, más preferiblemente, un aminoácido natural lo más preferiblemente un residuo de leucina, o un

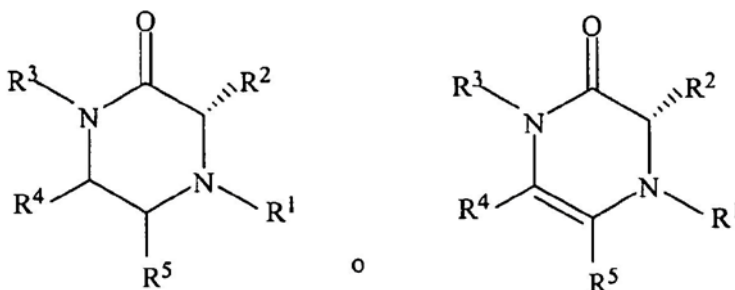


10 en el que R⁸ es un éster alquileo en el que el grupo alquileo es un grupo metileno sustituido con un grupo tioéter, alquilo, fenilo, bencilo, metilenciclohexilo o metilen-naftaleno. R¹ es un



15 grupo en el que X es O y R⁷ es un grupo aminoácido unido al carbonilo en el grupo amino del aminoácido formando así un resto de urea y R³ es un alquilenarilo o alquilen-heterociclo, preferiblemente un grupo metilenimidazol que es alquilo, más preferiblemente, metilo sustituido o un grupo bencilo no sustituido.

20 En aspectos preferidos de los compuestos de la presente invención, R² está dispuesto en una configuración que es alfa (es decir, por debajo del plano horizontal del resto de piperazinona) al resto de núcleo de piperazinona. Los compuestos según la presente invención se representan preferiblemente por las estructuras químicas:



25 en las que los sustituyentes R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ se describieron anteriormente. Preferiblemente, R⁵ es H y más preferiblemente, ambos sustituyentes R⁴ y R⁵ son H. Debe entenderse que los sustituyentes R², R⁴ y R⁵ pueden estar dispuestos sobre la parte alfa (inferior) o beta (superior) del resto de piperazinona.

30 Los compuestos según la presente invención se derivan preferiblemente a partir de aminoácidos de manera que uno o más de los sustituyentes R¹, R² o R³ es un residuo de aminoácido o se deriva a partir de un residuo de aminoácido.

35 Se observa que la presente invención contempla todos los isómeros ópticos y geométricos de compuestos según la presente invención, como mezclas o como isómeros separados que presentan alta pureza (es decir de manera preferible al menos aproximadamente el 90% de pureza, incluso de manera más preferible al menos aproximadamente el 95% de pureza e incluso de manera más preferible al menos aproximadamente el 99% de pureza y en algunos casos tan alto como el 100% de pureza).

40 La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden cantidades eficaces de uno o más compuestos según la presente invención opcionalmente en combinación con un aditivo, portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 En un aspecto, la presente invención se refiere a compuestos para su uso en la inhibición de la enzima GGTasa, en particular podría administrarse GGTasa I a pacientes. A dicho paciente una cantidad eficaz de uno o más compuestos según la presente invención al paciente. El método relacionado de inhibición de GGTasa, especialmente la GGTasa I en un paciente dará como resultado un efecto farmacológico compatible con tal inhibición en el paciente.

10 La presente invención también se refiere a dichos compuestos para su uso para tratar tumores y/o cáncer en un paciente que necesita terapia que comprende administrar a un paciente de este tipo una cantidad eficaz de uno o más compuestos según la presente invención, opcionalmente en combinación con un aditivo, portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 Los tumores y/o el cáncer que van a tratarse con los compuestos de la presente invención incluyen neoplasias maligna y benigna, incluyendo diversos cánceres tales como, de estómago, de colon, rectal, de hígado, de páncreas, de pulmón, de mama, de cuello uterino, de cuerpo uterino, de ovario, de próstata, de vejiga, renal, de cerebro/SNC, de cabeza y cuello, de garganta, enfermedad de Hodgkin, leucemia no Hodgkin, mieloma múltiple, leucemias, melanoma de piel, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena aguda, sarcoma de Ewing, cáncer de pulmón de células pequeñas, coriocarcinoma, rabdomiosarcoma, tumor de Wilms, neuroblastoma, leucemia de células pilosas, de boca/faringe, de esófago, de laringe, melanoma, de riñón, linfoma, entre otros. Los compuestos según la presente invención son particularmente útiles en el tratamiento de varios cánceres, incluyendo aquellos que son resistentes a fármacos, incluyendo resistentes a múltiples fármacos.

20 Los compuestos para su uso para tratar el crecimiento celular hiperproliferativo y la psoriasis y condiciones relacionadas usando una o más de las composiciones dadas a conocer son otros aspectos inventivos de la presente invención. El uso comprende administrar a un paciente que necesita terapia una cantidad eficaz de uno o más compuestos según la presente invención a dicho paciente, opcionalmente en combinación con un aditivo, portador o excipiente.

25 Los compuestos para su uso para el tratamiento de artritis y enfermedades inflamatorias crónicas, incluyendo artritis reumatoide y artrosis, entre otros representan otros aspectos inventivos de la presente invención. El uso comprende administrar a un paciente que necesita terapia una cantidad eficaz de uno o más compuestos según la presente invención a dicho paciente, opcionalmente en combinación con un aditivo, portador o excipiente.

Los siguientes términos deben usarse a lo largo de la memoria descriptiva para describir la presente invención.

35 El término "paciente" se usa a lo largo de la memoria descriptiva para describir un sujeto animal, preferiblemente un ser humano, a quien se proporciona el tratamiento, incluyendo tratamiento profiláctico, con los compuestos/composiciones según la presente invención. Para el tratamiento de estas condiciones o estados patológicos que son específicos para un animal específico tal como un paciente humano, el término paciente se refiere a este animal específico.

40 El término "neoplasia" se usa para describir el proceso patológico que da como resultado la formación y crecimiento de un neoplasma, es decir, un tejido anómalo que crece mediante proliferación celular más rápidamente que el tejido normal y continúa creciendo después de que el estímulo que inició la interrupción del nuevo crecimiento. La neoplasia presenta carencia parcial o completa de organización estructural y coordinación funcional con el tejido normal, y habitualmente forma una masa distinta de tejido que puede ser benigna (tumor benigno) o maligno (carcinoma). El término "cáncer" se usa como un término general para describir cualquiera de diversos tipos de neoplasmas malignos, la mayoría de estos invaden tejidos circundantes, pueden metastatizarse en varios sitios y es probable que recurran tras el intento de extirpación y provoca la muerte del paciente a menos que se trate de manera adecuada. Tal como se usa en el presente documento, el término cáncer se subsuma al término neoplasia. La expresión "tumor y/o cáncer" se usa para describir todos los tipos de neoplasia, incluyendo benigna y maligna. Las otras condiciones y/o estados patológicos que se describen en el presente documento usan términos convencionales para su descripción que se conocen bien en la técnica. Los tumores y/o cánceres a modo de ejemplo que pueden tratarse eficazmente mediante la presente invención incluyen, por ejemplo, de estómago, de colon, rectal, de hígado, de páncreas, de pulmón, de mama, de cuello uterino, de cuerpo uterino, de ovario, de próstata, de testículos, de vejiga, renal, cerebro/SNC, de cabeza y cuello, de garganta, enfermedad de Hodgkin, leucemia no Hodgkin, mieloma múltiple, leucemias, melanoma de piel, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena aguda, sarcoma de Ewing, cáncer de pulmón de células pequeñas, coriocarcinoma, rabdomiosarcoma, tumor de Wilms, neuroblastoma, leucemia de células pilosas, de boca/faringe, de esófago, de laringe, melanoma, de riñón, linfoma, entre otros.

55 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se usa a lo largo de la memoria descriptiva para describir una forma de sal de análogos de uno o más de los compuestos descritos en el presente documento que se presentan para aumentar la solubilidad del compuesto en los jugos gástricos del tracto gastrointestinal del paciente con el fin de promover la disolución y la biodisponibilidad de los compuestos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas derivadas de bases y ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables. Las sales adecuadas incluyen aquellas derivadas de metales alcalinos tales como potasio y sodio, metales alcalinotérreos tales como sales de amonio, magnesio y calcio, entre varios otros ácidos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Las sales adicionales incluyen sales de adición de ácido de aminos tales como, por ejemplo, sales de HCl, sales de ácido carboxílico (malato, citrato,

taurato, oxalato, etc.) y sales de fosfato, entre varias otras. La formulación de la sal es una función de la fórmula química de un compuesto dado, como un experto habitual entenderá fácilmente.

5 La expresión “derivado farmacéuticamente aceptable” se usa a lo largo de la memoria descriptiva para describir cualquier forma de profármaco farmacéuticamente aceptable (tal como un grupo éster o éter u otro profármaco) que, tras la administración a un paciente, proporciona directa o indirectamente el presente compuesto o un metabolito activo del presente compuesto.

10 El término “alquilo” significará dentro de su contexto un radical lineal, de cadena ramificada o cíclico de hidrocarburo C₁-C₁₀ completamente saturado, preferiblemente un C₁-C₄, incluso más preferiblemente un radical de hidrocarburo completamente saturado lineal, de cadena ramificada o cíclico C₁-C₃. El término “alqueno” se usa para describir un grupo hidrocarburo, similar a un grupo alquilo que contiene un doble enlace. Los términos “alqueno” y “alqueno” se usan para describir radicales divalentes alqueno y alquilo.

15 El término “arilo” significará dentro de su contexto un radical aromático carbocíclico monovalente sustituido o no sustituido que tiene un anillo individual (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, naftilo, antraceno, fenantreno). Otros ejemplos incluyen grupos de anillos aromáticos heterocíclicos (heteroarilo) que tiene uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre en el anillo, tal como imidazolilo, furilo, pirrolilo, piridilo, tiazol, piperazinilo e indolilo, entre muchos otros. El grupo arilo preferido en compuestos según la presente invención es un grupo fenilo o fenilo sustituido (preferiblemente sustituido con al menos un halógeno).

20 El término “éter” o “tioéter” significará un grupo éter o tioéter, formado a partir de un oxígeno o azufre y un grupo alquilo/alqueno en una posición en un resto fenilo de compuestos según la presente invención, o alternativamente, también puede contener al menos un oxígeno o azufre dentro de la cadena alquilo o la cadena alqueno.

25 El término “heterociclo” significará un resto que es cíclico y contiene al menos un átomo distinto de un átomo de carbono, tal como un átomo de nitrógeno, azufre, oxígeno u otro. Preferiblemente, un heterociclo según la presente invención es un grupo piperazina (incluyendo piperazinona), furano, pirrol, imidazol, tiazol, oxazol o isoxazol, que puede estar sustituido o no sustituido, preferiblemente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₃ o un grupo fenilo que puede estar unido a uno o dos átomos de carbono del heterociclo con el grupo fenilo (en el que el grupo fenilo que está unido a dos posiciones en el heterociclo forma una estructura de anillo de dos miembros con el grupo fenilo), estando el grupo fenilo sustituido o no sustituido, preferiblemente no sustituido.

30 El término “no sustituido” significará sustituido con átomos de hidrógeno. El término “sustituido” significará, dentro del contexto químico del compuesto definido, un sustituyente seleccionado de un alquilo (generalmente, no superior a aproximadamente 12 unidades de carbono de longitud), arilo (que también puede ser heteroarilo), heterociclo, alquilenarilo, alquilen-heterociclo, CF₃, halógeno, CN, nitro, amina o alquilenamina (incluyendo aminas monoalquilo y dialquilo) acilo, éster, alquilenacilo (ceto), éster de alqueno, ácido carboxílico, ácido alquencarboxílico, tioéter, éter, tioéter, amida, alquilenamida o amida sustituida, en la que el grupo alqueno es desde 1 hasta 8 unidades de carbono de largo y el grupo alquilo en un éster es desde 1 hasta 8 unidades de carbono de largo, preferiblemente hasta 4 unidades de carbono de largo.

35 El término “aminoácido” significará un compuesto que contiene un grupo amino y un ácido carboxílico. Los aminoácidos se describen como α aminoácidos, β aminoácidos y γ aminoácidos, dependiendo de la posición de sustitución del grupo amino en relación con el grupo de ácido carboxílico en la molécula. Los aminoácidos preferidos para su uso en la presente invención incluyen los α -L aminoácidos que se producen de manera natural. Estos incluyen alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, triptófano, metionina, glicina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina, glutamina, ácido aspártico, ácido glutámico, lisina, arginina e histidina, prefiriéndose valina, leucina, isoleucina, treonina, fenilalanina y metionina. Los α -D aminoácidos y otros aminoácidos también pueden usarse, pero en general se prefieren menos. La expresión “residuo de aminoácido” se usa para describir un sustituyente en un compuesto de piperazinona según la presente invención que se deriva de un aminoácido en virtud de la reacción de un aminoácido con una molécula para incorporar el aminoácido en la molécula. La expresión “aminoéster” se refiere a un aminoácido o residuo de aminoácido en el que el ácido carboxílico está en forma de un éster C₁-C₈, preferiblemente un C₁-C₄, en lugar de un ácido.

40 Los términos “alfa” y “beta”, o sus letras griegas correspondientes α y β , usadas para representar alfa y beta, se refieren, dentro del contexto de su uso, a la posición de un resto que está dispuesto por debajo (alfa) o por encima (beta) de un plano de referencia de una molécula (generalmente, el anillo de piperazinona o resto de los compuestos presentes), o alternativamente, a la unión de un resto a un carbono u otro átomo en una posición próxima a un átomo de referencia (alfa) o en un átomo en una posición próxima a la posición alfa.

45 La expresión “isómero geométrico” se usará para significar un isómero de un compuesto según la presente invención en el que un átomo o grupo químico ocupa diferentes posiciones espaciales en relación con los dobles enlaces o en sistemas de anillos saturados que tienen al menos tres miembros en el anillo así como en determinados compuestos de coordinación. Así, los isómeros “cis” y “trans” son isómeros geométricos así como isómeros de por ejemplo, ciclohexano y otros sistemas cíclicos. En la presente invención, todos los isómeros geométricos como mezclas (impuras) o isómeros

puros se contemplan mediante la presente invención. En aspectos preferidos, la presente invención se refiere a isómeros geométricos puros.

5 La expresión "isómero óptico" se usa para describir cualquiera de dos clases de isómeros tridimensionales ópticamente activos (estereoisómeros). Una clase se representa por estructuras de imagen especular denominados enantiómeros, que resultan de la presencia de uno o más átomos de carbono asimétricos. La otra clase se ejemplifica por diastereómeros, que no son imágenes especulares y que contienen al menos dos átomos de carbono asimétricos. Por tanto, tales compuestos tienen isómeros ópticos 2_n , en los que n es el número de átomos de carbono asimétricos. En la
10 presente invención todos los isómeros ópticos en forma impura (es decir, como mezclas) o pura o sustancialmente pura (tal como enantioméricamente enriquecida o como diastereómeros separados) se contemplan por la presente invención.

La expresión "concentración eficaz inhibitoria" o "cantidad eficaz inhibitoria" se usa a lo largo de la memoria descriptiva para describir concentraciones o cantidades de compuestos según la presente invención que inhiben sustancial o
15 significativamente el crecimiento de un tumor o cáncer dentro del contexto de administración a un paciente.

La expresión "cantidad eficaz terapéutica" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se usa a lo largo de la memoria descriptiva para describir concentraciones o cantidades de compuestos según la presente invención que son terapéuticamente eficaces en el tratamiento de tumores/cáncer o las diversas condiciones o estados patológicos
20 incluyendo crecimiento celular hiperproliferativo, psoriasis y condiciones relacionadas, así como artritis y enfermedades inflamatorias crónicas, incluyendo artritis reumatoide y artrosis, entre otros.

La expresión "cantidad eficaz preventiva" se usa a lo largo de la memoria descriptiva para describir las concentraciones o cantidades de compuestos según la presente invención que son profilácticamente eficaces en la prevención,
25 reduciendo la probabilidad de contraer o retrasar el inicio de uno o más de los estados patológicos según la presente invención. Dentro del contexto de la presente invención, una cantidad eficaz preventiva es la cantidad, por ejemplo, que puede reducir la probabilidad que una lesión precancerosa pueda volverse un tumor maligno o que un tumor no maligno se vuelva maligno. Esta expresión se subsuma en la expresión "cantidad eficaz". Determinados compuestos según la presente invención son particularmente útiles como agentes profilácticos debido a la toxicidad reducida que presentan
30 estos compuestos frente a células no tumorígenas y/o no cancerosas.

La expresión "cantidad eficaz" significará una cantidad o concentración de un compuesto o composición según la presente invención que es eficaz dentro del contexto de su administración, que puede ser inhibitoria, profiláctica y/o
35 terapéutica. Los compuestos según la presente invención son particularmente útiles para proporcionar cambio favorable en la enfermedad o condición tratada, si ese cambio es una remisión, una disminución en el crecimiento o tamaño del cáncer o un tumor u otro efecto de la condición o enfermedad que va a tratarse, un resultado fisiológico favorable o una reducción en la sintomatología asociada con la enfermedad o condición tratada.

Los compuestos según la presente invención pueden sintetizarse mediante métodos conocidos en la técnica, o
40 alternativamente, mediante los métodos sintéticos eficaces preferidos presentados en la presente memoria descriptiva, o bien siguiendo las síntesis específicas o bien por analogía usando métodos sintéticos bien conocidos. Los compuestos no presentados específicamente en la sección de los ejemplos de la presente memoria descriptiva pueden sintetizarse fácilmente por analogía con aquellos esquemas presentados específicamente, o alternativamente, mediante modificaciones usando etapas sintéticas bien conocidas.

45 En general, los compuestos según la presente invención se sintetizan formando un anillo de piperazinona con sustituyentes ya presentes en los precursores o productos intermedios tal que una vez que se forma el resto de piperazinona, los sustituyentes pueden añadirse al resto de piperazinona formada con el fin de producir los compuestos finales. La introducción de un sustituyente en una posición de carbono en el anillo alfa de piperazinona con respecto al
50 grupo carbonilo se introduce preferiblemente en una molécula precursora o intermedia antes de la formación del anillo de piperazinona heterocíclico. Tras la formación del anillo de piperazinona, pueden añadirse otros sustituyentes, por ejemplo, especialmente aquellos en uno o ambos de los grupos amino en el anillo de piperazinona. Preferiblemente, al menos uno de los dos grupos amina en el anillo de piperazinona se introduce en los precursores antes de que su formación se sustituya; en determinados casos ambos pueden sustituirse. Preferiblemente, se introduce el sustituyente R^3 de los presentes compuestos (en la alfa-amina en la cetona del resto de piperazinona) antes de la formación del
55 resto de piperazinona y se añade el sustituyente R^1 tras la formación del anillo, aunque puede añadirse R^1 antes de la formación del anillo y puede añadirse R^3 tras la formación del anillo. En aspectos preferidos de la presente invención R^3 es un grupo metilimidazol que es alquilo, preferiblemente metilo sustituido o un grupo bencilo.

Una o más de las posiciones de carbono en los precursores de piperazinona está sustituida favorablemente, que tras la
60 formación del grupo piperazinona, proporciona un sustituyente en uno cualquiera de R^2 , R^4 o R^5 del resto de piperazinona. Aunque los sustituyentes en las posiciones de carbono del resto de piperazinona pueden añadirse tras la formación del resto de piperazinona, se prefiere que los sustituyentes de carbono se introduzcan en los precursores antes de la formación del resto de piperazinona para facilidad de la síntesis.

65 Es generalmente más fácil introducir el sustituyente R^1 en la amina que está en la posición beta con respecto al carbonilo del resto de piperazinona en lugar de a la amina en la posición alfa, debido a que la amina en la posición beta

es más nucleófila que la amina en la posición alfa. Por tanto, en determinadas síntesis químicas, la introducción de un sustituyente R¹ en la amina beta se produce tras la formación del resto de piperazinona.

Los compuestos preferidos según la presente invención incluyen un sustituyente R1 que contiene un resto de urea o tiourea que se ha preparado mediante la formación de un isocianato o tioisocianato en la amina en la posición beta con respecto al grupo carbonilo y luego haciendo reaccionar el isocianato o tioisocianato con un aminoácido para formar una urea o tiourea. Estos son compuestos preferidos según la presente invención.

Otros compuestos que se encuentran dentro de la descripción general de la presente invención pueden sintetizarse mediante la modificación de rutina de la síntesis descrita anteriormente y como se enseñó de otra forma en esta memoria descriptiva.

Como descripción específica, se sintetizaron varios compuestos abarcados por la presente invención. Se sintetizaron los derivados de piperazin-2-ona descritos en este documento tal como se representa en los esquemas 1-6. En el esquema 1, se introdujo la sustitución en la posición N-1 del anillo de piperazinona mediante aminación reductora de aminoacetaldehído dimetilacetal con p-fluorobenzaldehído en presencia de NaBH(OAc)₃. El acoplamiento de la amina secundaria 1 resultante con N-Cbz-L-leucina usando compuesto 2 producido en EDCI, que se cicló en TFA al 70%/H₂O¹⁹ con buen rendimiento para producir la estructura de andamiaje de piperazin-2-ona como una enamina 3 protegida por Cbz. La estructura cristalina de 3 obtenida a -90°C mostró una única conformación que corresponde al isómero Z sobre el grupo Cbz-carbamato. Sin embargo, el espectro de RMN de 3 en metanol mostró claramente dos conjuntos de señales que representan los dos conformeros Z- y E- distintos.²⁰ Se realizaron la desprotección y saturación del doble enlace en una etapa mediante hidrogenación usando el catalizador Pd al 10%/C dando la estructura de andamiaje 4 de piperazin-2-ona. La reacción de éster metílico de L-leucina con fosgeno o tiofosgeno dio el correspondiente isocianato 5a o isotiocianato 5b, que podría, entonces, acoplarse con 4 para dar GGTI-2364 y GGTI-2411, respectivamente. Se hidrolizaron los ésteres metílicos en condición básica dando los ácidos GGTI-2365 y GGTI-2412.

Se prepararon los derivados de cloruro de imidazol protegidos (7-10) usando procedimientos previamente notificados²¹⁻²³ tal como se describe en la figura 2, esquema 2. Se prepararon los compuestos con el grupo imidazol sustituido en la posición N-1 del anillo de piperazinona mediante alquilación del nitrógeno de amida en los compuestos 12a-12d (véase la figura 3, esquema 3). Se sintetizaron las estructuras de andamiaje protegidas 12a-12d usando procedimiento similares a los de la estructura de andamiaje 3, excepto que se omitió la etapa de aminación reductora para dejar la posición N-1 abierta para sustitución adicional. La ciclación catalizada por el ácido fue sin problemas para la mayoría de las estructuras de andamiaje con un rendimiento del 85%-88%, excepto para 12b (rendimiento del 30%) que tiene un grupo naftilo voluminoso. La alquilación de 12 con clorometilimidazol 7 protegido con Boc se completó en el plazo de 1 h a temperatura ambiente. Sin embargo, el rendimiento de la alquilación N-1 fue sólo aproximadamente el 10%, mientras que los productos principales resultaron de la alquilación C-5. Se sintetizaron los compuestos 13a2-13a4 haciendo reaccionar la estructura de andamiaje 12a con NaH y clorometilimidazoles 8-10 protegidos con tritilo en THF a 60°C durante 2 h con rendimiento del 35-70%. La temperatura y tiempo de reacción se monitorizaron cuidadosamente para prevenir la racemización en el centro quiral C-3. Se sintetizaron los compuestos 13b-13d a partir de las estructuras de andamiaje 12b-12d, respectivamente, en condiciones similares usando 4-clorometil-5-metil-1-tritilimidazol (9). La hidrogenación a presión atmosférica usando Pd al 10%/C retiró el grupo protector Cbz y el doble enlace, dejando el grupo tritilo intacto. El acoplamiento de la estructura de andamiaje de piperazinona 14 con isocianatos disponibles comercialmente o isocianatos generados a partir del éster metílico de aminoácido correspondiente produjo inhibidores 15 protegidos. La desprotección del grupo tritilo usando TFA al 40%/CH₂Cl₂ y trietilsilano dio los ésteres metílicos, que luego se saponifican dando los ácidos correspondientes.

Los intentos iniciales para sintetizar el compuesto 13a4 usando 4-(3-cloro-propil)-1-tritilimidazol y NaH en THF no tuvieron éxito. Por el contrario, tal como se muestra en la figura 4, esquema 4, se obtuvo el compuesto 16 usando la cantidad catalítica de Bu₄NI a reflujo en THF. La reacción del compuesto 16 con NaH y 8 dio 17, que, tras la desprotección, generó GGTI-2410 con dos sustituyentes de imidazol.

Tal como se muestra en la figura 5, esquema 5, se sintetizaron GGTI-2376 y GGTI-2377 usando el método de Yamashita²⁴ que es útil en la síntesis de imitadores de dipéptidos restringidos compuestos de dos aminoácidos idénticos. Se sintetizó el compuesto 19 en dos etapas (rendimientos del 75% y el 85%, respectivamente) a partir de L-fenilalanina por medio del compuesto 18 con puente de etileno. El acoplamiento de la estructura de andamiaje 19 con N-1-tritil-desaminohistidina dio el compuesto 20, que tras la retirada del grupo tritilo y la saponificación dio los productos deseados.

Tal como se muestra en la figura 6, esquema 6, se sintetizó el compuesto 21 con un rendimiento del 40% acoplando el éster metílico de L-leucina con N-Cbz-L-fenilalanina usando EDCI, seguido por la reducción DIBAL-H en CH₂Cl₂ a -78°C. La ciclación de 21 en TFA al 70%/H₂O generó el compuesto 22 con un rendimiento del 87%. La reacción del compuesto 22 con NaH y cloruro de imidazol 9 protegido con tritilo dio el compuesto 23 con un rendimiento escaso (15%), se supone que debido al impedimento estérico entre el grupo isobutilo en la posición 6 y la sustitución del tritilo voluminoso en el anillo de imidazol. La hidrogenación del compuesto 23 retiró el grupo Cbz y saturó el doble enlace, dando como resultado de manera predominante un isómero con un e.d. del 80% basándose en las señales en el

espectro de RMN. Se predijo que el estereocentro recientemente generado estaría en una configuración 6S, debido a que el enfoque del hidrógeno unido al catalizador desde la parte superior para evitar el choque estérico con el grupo bencilo 3S. Se acopló la estructura de andamiaje desprotegida en bruto al isocianato de éster metílico de L-leucina dando el compuesto 24, que tras la purificación, la desprotección del grupo tritilo y la saponificación dio el éster metílico 25 y el ácido GGTI-2435, respectivamente.

Se confirmó la estereoquímica 6S mediante experimentos de RMN 2D, que incluyen NOSEY y COSEY ^1H - ^1H , del compuesto 25.²⁵ En experimentos de RMN, se observó un NOE entre H-5 axial y uno de los protones H-7 que confirman la orientación pseudoaxial del grupo bencilo 3S (también como se observa en las estructuras cristalinas de los compuestos 3 y 12a), y la orientación β , axial de H-6 (configuración 6S). Esto es compatible con estudios anteriores que mostraban que la acilación de un grupo amino induce una posición pseudoaxial forzada por tensión (1,3) alílica del sustituyente de cadena lateral C_{α} .²⁶

Los compuestos de urea de aminoácido de la presente invención se preparan, en primer lugar, formando los isocianatos de éster de aminoácido seguido por la formación de urea posterior. Estas síntesis se describen de manera gráfica en la figura 7, esquema 7 y la figura 8, esquema 8. Según estas síntesis, la estructura de andamiaje de piperazinona, en primer lugar, se sintetiza y R^3 como un metilimidazol sustituido con metilo se introduce en la amina alfa con respecto a la cetona tras la formación de piperazinona. La amina beta con respecto a la cetona de la piperazinona, después de eso, se convierte en un isocianato y luego se hace reaccionar con un aminoácido para formar el compuesto de urea de aminoácido. Se empleó el mismo procedimiento para unir diferentes ésteres metílicos de aminoácido a las estructuras de andamiaje de piperazinona a través de una unión urea con rendimientos del 85-88%.

Las etapas sintéticas específicas para varios compuestos según la presente invención se detallan en la sección de ejemplos de la memoria descriptiva que sigue.

Las composiciones farmacéuticas basadas en estos compuestos químicos novedosos comprenden los compuestos descritos anteriormente en una cantidad terapéuticamente eficaz para tratar uno o más de un tumor y/o cáncer, psoriasis, artritis, aterosclerosis, hiperplasia de la íntima y enfermedades inflamatorias crónicas, incluyendo artritis reumatoide y artrosis, entre otros, opcionalmente en combinación con un aditivo, portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. Un experto habitual en la técnica reconocerá que una cantidad terapéuticamente eficaz variará con la infección o condición que va a tratarse, su gravedad, el régimen de tratamiento que va a emplearse, la farmacocinética del agente usado, así como el paciente (animal o ser humano) que va a tratarse.

En el aspecto farmacéutico según la presente invención, el compuesto según la presente invención se formula preferiblemente en mezcla con un portador farmacéuticamente aceptable. En general, es preferible administrar la composición farmacéutica en forma administrable por vía oral, pero determinadas formulaciones pueden administrarse por vía parenteral, intravenosa, intramuscular, transdérmica, bucal, subcutánea, de supositorio u otra vía. Las formulaciones intravenosas e intramusculares se administran preferiblemente en solución salina estéril. Por supuesto, un experto habitual en la técnica puede modificar las formulaciones dentro de las enseñanzas de la memoria descriptiva para proporcionar numerosas formulaciones para una vía de administración particular sin volver las composiciones de la presente invención inestables o comprometiendo su actividad terapéutica. En particular, la modificación de los presentes compuestos para volverlos más solubles en agua u otro vehículo, por ejemplo, puede realizarse fácilmente mediante modificaciones menores (formulación de sal, esterificación, etc.) que están muy dentro de la técnica habitual. También está muy dentro de los conocimientos del experto habitual modificar la vía de administración y régimen de dosificación de un compuesto particular con el fin de controlar la farmacocinética de los presentes compuestos para un efecto beneficioso máximo en pacientes.

En determinadas formas farmacéuticas, se prefieren las formas de profármaco de los compuestos, incluyendo especialmente derivados acilados (acetilados u otros) y éter (alquilo y relacionados), ésteres de fosfato y diversas formas de sales de los presentes compuestos. Un experto habitual en la técnica reconocerá cómo modificar fácilmente los presentes compuestos a formas de profármacos para facilitar la administración de compuestos activos a un sitio seleccionado como diana dentro del paciente u organismo huésped. El experto habitual también aprovechará de los parámetros farmacocinéticos favorables de las formas de profármacos, donde sea aplicable, en la administración de los presentes compuestos a un sitio seleccionado como diana dentro del paciente u organismo huésped para maximizar el efecto pretendido del compuesto.

La cantidad de compuesto incluido dentro de formulaciones terapéuticamente activas según la presente invención es una cantidad eficaz para tratar tumor y/o cáncer, psoriasis, artritis, aterosclerosis, hiperplasia de la íntima y enfermedades inflamatorias crónicas, incluyendo artritis reumatoide y artrosis. En general, una cantidad terapéuticamente eficaz del presente compuesto en forma farmacéutica oscila habitualmente entre aproximadamente 0,05 mg/kg y aproximadamente 100 mg/kg al día o más, más preferiblemente, menos de aproximadamente 1 mg/kg y aproximadamente 25 mg/kg al día del paciente o considerablemente más, dependiendo del compuesto usado, la condición o infección tratada y la vía de administración. En el caso de tumores y/o cáncer, el compuesto activo se administra preferiblemente en cantidades que oscilan entre aproximadamente 0,5 mg/kg y aproximadamente 25 mg/kg al día del paciente, dependiendo de la farmacocinética del agente en el paciente. El intervalo de dosificación produce en general concentraciones a nivel en sangre eficaces del compuesto activo. Para fines de la presente invención, en

muchos casos, una cantidad eficaz preventiva o de manera profiláctica de las composiciones según la presente invención se encuentra dentro del mismo intervalo de concentración tal como se expuso anteriormente para la cantidad terapéuticamente eficaz y es habitualmente la misma como una cantidad terapéuticamente eficaz.

5 La administración del compuesto activo puede oscilar desde continua (goteo intravenoso) hasta varias administraciones orales al día (por ejemplo, Q.I.D.) y puede incluir administración por vía oral, tópica, parenteral, intramuscular, intravenosa, subcutánea, transdérmica (que puede incluir un agente potenciador de penetración), bucal y de supositorio, entre otras vías de administración. También pueden usarse los comprimidos orales recubiertos entéricos para potenciar la biodisponibilidad de los compuestos de una vía de administración oral. La forma farmacéutica más eficaz dependerá de la farmacocinética del agente particular elegido así como la gravedad de la enfermedad en el paciente. Particularmente, se prefieren las formas farmacéuticas orales, debido a la facilidad de administración y el cumplimiento del paciente favorable prospectivo.

15 Para preparar las composiciones farmacéuticas según la presente invención, una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos según la presente invención se mezclan de manera íntima preferiblemente con un portador farmacéuticamente aceptable según las técnicas de composición farmacéutica convencionales para producir una dosis. Un portador puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral. En la preparación de composiciones farmacéuticas en forma farmacéutica oral, pueden usarse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales. Por tanto, pueden usarse para preparaciones orales líquidas tales como suspensiones, elixires y disoluciones, aditivos y portadores adecuados que incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservadores, agentes colorantes y similares. Pueden usarse para preparaciones orales sólidas tales como polvos, comprimidos, cápsulas y para preparaciones sólidas tales como supositorios, aditivos y portadores adecuados incluyendo almidones, portadores de azúcar, tales como dextrosa, manitol, lactosa y portadores relacionados, diluyentes, agente de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Si se desea, los comprimidos o cápsulas pueden ser de liberación sostenida o de recubrimiento entérico mediante técnicas convencionales. El uso de estas formas farmacéuticas puede significativamente la biodisponibilidad de los compuestos en el paciente.

20 Para formulaciones parenterales, el portador comprenderá habitualmente agua estéril o disolución de cloruro de sodio acuosa, aunque también pueden incluirse otros ingredientes, incluyendo aquellos que ayudan en la dispersión. Por supuesto, cuando el agua estéril va a usarse y mantenerse como estéril, las composiciones y portadores también deben esterilizarse. Las suspensiones inyectables también pueden prepararse, en el caso de que puedan emplearse portadores líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares.

25 También pueden prepararse suspensiones liposomales (que incluyen liposomas dirigidos a antígenos virales) mediante métodos convencionales para producir portadores farmacéuticamente aceptables. Esto puede ser apropiado para la administración de formas de profármacos de nucleósidos libres, nucleósidos acilo/alquilo o éster de fosfato de los compuestos de nucleósido según la presente invención.

30 Las realizaciones particularmente preferidas según la presente invención son los compuestos y composiciones para su uso para tratar, prevenir o retrasar el inicio de uno cualquiera o más de tumores y/o cáncer, psoriasis, artritis, aterosclerosis, hiperplasia de la íntima y enfermedades inflamatorias crónicas, incluyendo artritis reumatoide y artrosis en mamíferos, especialmente seres humanos. Las realizaciones preferidas son los compuestos para su uso para tratar tumores y/o cánceres tales como en seres humanos. Preferiblemente, para tratar, prevenir o retrasar el inicio de una o más de estas infecciones, las composiciones se administrarán en forma farmacéutica oral en cantidades que oscilan entre aproximadamente 250 microgramos y aproximadamente 500 mg o más al menos una vez al día, preferiblemente, hasta cuatro veces al día. Los presentes compuestos pueden administrarse preferiblemente por vía oral, pero pueden administrarse en forma parenteral, tópica o de supositorio.

35 Los compuestos según la presente invención, debido a su baja toxicidad con respecto a las células huésped, pueden emplearse ventajosamente de manera profiláctica para prevenir el tumor y/o cáncer, psoriasis, artritis, aterosclerosis y enfermedades inflamatorias crónicas, incluyendo artritis reumatoide y artrosis, o para prevenir la aparición de síntomas clínicos asociados con la infección viral. Por tanto, la presente invención también abarca los compuestos para su uso el tratamiento profiláctico de tumores y/o cáncer, y en particular, neoplasia maligna y benigna, incluyendo diversos cánceres tales como, de estómago, colon, rectal, de hígado, de páncreas, de pulmón, de mama, de cuello uterino, de cuerpo uterino, de ovario, de próstata, de testículo, de vejiga, renal, cerebro/SNC, de cabeza y cuello, de garganta, enfermedad de Hodgkin, leucemia no Hodgkin, mieloma múltiple, leucemias, melanoma de piel, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena aguda, sarcoma de Ewing, cáncer de pulmón de células pequeñas, coriocarcinoma, rhabdomyosarcoma, tumor de Wilms, neuroblastoma, leucemia de células pilosas, de boca/faringe, de esófago, de laringe, melanoma, de riñón, linfoma, entre otros. Este aspecto según la presente invención comprende, las presentes composiciones para su uso en prevenir, reducir la probabilidad de o retrasar el inicio de tumores y/o cáncer. Este método profiláctico comprende administrar a un paciente que necesita tal tratamiento o que está en riesgo para el desarrollo de uno o más tumores y/o cáncer, psoriasis, artritis, aterosclerosis, hiperplasia de la íntima y enfermedades inflamatorias crónicas, incluyendo artritis reumatoide y artrosis, entre otros, una cantidad de un compuesto según la presente invención eficaz para aliviar, prevenir o retrasar el inicio de la infección. En el tratamiento profiláctico se prefiere que el compuesto utilizado sea de toxicidad baja y preferiblemente no tóxico para el paciente. Se prefiere

particularmente que el compuesto que se usa sea eficaz de forma máxima contra los tumores y/o cáncer y muestre un mínimo de toxicidad para el paciente. En el caso de los compuestos de la presente invención para el tratamiento profiláctico de una cualquiera o más de las condiciones o estados patológicos tratados, los presentes compuestos pueden administrarse dentro del mismo intervalo de dosificación para tratamiento terapéutico (es decir, aproximadamente 250 microgramos hasta aproximadamente 500 mg o más desde una hasta cuatro veces al día para una forma farmacéutica oral) como un agente profiláctico para prevenir la proliferación del estado patológico o alternativamente, prolongar el inicio de o reducir la probabilidad de un paciente contraer una condición o un estado patológico que se manifieste en sí en síntomas clínicos.

Además, los compuestos según la presente invención pueden administrarse solos o en combinación con otros agentes, que incluyen otros compuestos de la presente invención. Determinados compuestos según la presente invención pueden ser eficaces para potenciar la actividad biológica de determinados agentes según la presente invención reduciendo el metabolismo, catabolismo o inactivación de otros compuestos y como tal, se coadministran para este efecto pretendido.

Tal como se indicó, los compuestos según la presente invención pueden administrarse solos o en combinación con otros agentes, incluyendo especialmente otros compuestos de la presente invención o compuestos que de otra forma se dan a conocer como que son útiles para el tratamiento de tumor y/o cáncer, psoriasis, artritis, aterosclerosis, hiperplasia de la íntima y enfermedades inflamatorias crónicas, que incluyen artritis reumatoide y artrosis, entre otros, incluyendo aquéllos actualmente usados para tratar uno o más de estos estados patológicos.

Los compuestos usados en la técnica pueden usarse en combinación con los presentes compuestos por su actividad aditiva o perfil de tratamiento contra el tumor y/o cáncer, psoriasis, artritis, aterosclerosis, hiperplasia de la íntima y enfermedades inflamatorias crónicas, incluyendo artritis reumatoide y artrosis, entre otros y en determinados casos, por sus efectos sinérgicos en combinación con compuestos de la presente invención. Compuestos adicionales o secundarios preferidos para su uso con los presentes compuestos son aquéllos que no inhiben el tumor y/o cáncer, psoriasis, artritis, aterosclerosis y enfermedades inflamatorias crónicas, incluyendo artritis reumatoide y artrosis, entre otros mediante el mismo mecanismo como lo de la presente invención. Determinados compuestos según la presente invención pueden ser eficaces para potenciar la actividad biológica de determinados agentes según la presente invención reduciendo el metabolismo o inactivando otros compuestos y como tal, se coadministran para este efecto pretendido.

En una composición farmacéutica y compuestos particularmente preferidos para su uso en el tratamiento de aspecto de la presente invención para tratar tumores, incluyendo especialmente cáncer maligno, una cantidad eficaz inhibidora del presente compuesto se administra a los pacientes que padecen una condición de este tipo para tratar la condición y aliviar los síntomas de tal estado patológico.

Ejemplos

Se adquirieron espectros de resonancia magnética nuclear (^1H , 400 ó 500 MHz), (^{13}C , 100 ó 125 MHz) usando espectrómetros Bruker-500 o Bruker-400, y se notificaron en δ (ppm) con TMS como referencia interna. Se controló de manera rutinaria la homogeneidad de todos los compuestos mediante CCF en placas de gel de sílice, y se comprobaron todos los productos finales sintetizados para determinar la pureza mediante HPLC usando una columna Rainin 250 X 4,6 mm, 5 μm Microsorb C18. Se registraron espectros de masas de alta resolución (EI o FAB) en espectrómetros de masas Micro-mass VSE y Micro-mass 70-4F, respectivamente. Se obtuvieron puntos de fusión en un aparato para determinar puntos de fusión de Electrochem y están sin corregir.

Procedimiento general para la síntesis de isocianatos de éster de aminoácidos y posterior formación de urea.

Se suspendió clorhidrato de éster metílico de aminoácido (0,6 mmol) en 2,0 ml de CH_2Cl_2 , y a la disolución se le añadieron 0,2 ml de piridina (2,4 mmol). Se enfrió la suspensión resultante a 0°C durante 15 min. Entonces, se añadió una disolución de fosgeno (20% en tolueno, 0,4 ml, 0,72 mmol) (precaución: use campana extractora) mediante jeringa. Se agitó la mezcla resultante a 0°C bajo N_2 durante 2 h. Entonces, se diluyó la disolución hasta un volumen de 8 ml con CH_2Cl_2 , se extrajo con 10 ml de HCl 0,1 N frío, y aprox. 7 ml de hielo picado. Se volvió a extraer cada fase acuosa con 4 ml de CH_2Cl_2 . Se extrajeron las fases orgánicas combinadas con salmuera fría, se secaron sobre Na_2SO_4 . Se usó la disolución de isocianato resultante para la reacción de formación de urea posterior sin purificación adicional.

A un matraz de fondo redondo de 25 ml cargado con estructura de andamiaje de piperazinona (0,25 mmol) se le añadió una fracción de la disolución anterior (aprox. 0,30 mmol, suponiendo un rendimiento del 90% según la bibliografía²⁹). Se agitó la mezcla bajo N_2 a 0°C durante 1 h, y a ta durante 4 h. Entonces, se eliminó el disolvente a presión reducida y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice usando MeOH al 1-5%/ CH_2Cl_2 como eluyente produciendo la urea. Se empleó el mismo procedimiento para unir diferentes ésteres metílicos de aminoácido a las estructuras de andamiaje de piperazinona a través de una unión urea con rendimientos del 85-88%.

Síntesis de GGTI-2364, GGTI-2365, GGTI-2411, GGTI-2412 (esquema 1, figura 1)

A una disolución de aminoacetaldehído dimetilacetal (1,1 ml, 10 mmol) en dicloroetano se le añadió 4-fluorobenzaldehído (1,07 ml, 10 mmol) y 0,5 ml de ácido acético glacial. Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 0,5 h, entonces se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2,6 g, 13 mmol) a la vez. Se agitó la mezcla de reacción bajo N₂ durante 3 h, entonces se añadieron 400 mg de triacetoxiborohidruro de sodio adicionales y se agitó la mezcla a ta durante 5-7 h más. Se detuvo la reacción mediante enfriamiento brusco con NaOH 1 N en un baño de hielo. Se extrajo la mezcla con cloruro de metileno. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre carbonato de sodio, se filtraron y se eliminó el disolvente a vacío dando del compuesto 1 como un aceite incoloro (2,1 g, 92%), que se usó sin purificación adicional.

Se agitó una mezcla de producto bruto 1 (1,2 g, 5,6 mmol), Cbz-L-leucina (1,2 g, 0,55 mmol), EDCI (1,07 g, 5,6 mmol), DIEA (0,9 ml, 5,6 mmol) en 20 ml cloruro de metileno anhidro a ta durante 5 h. Se diluyó la mezcla de reacción con 80 ml de cloruro de metileno, y se lavó la disolución con HCl 1 N (20 ml), disolución sat. de bicarbonato de sodio (20 ml) y salmuera (20 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente a presión reducida dando un aceite bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con hexanos/EtOAc (5:1) como eluyente produciendo el compuesto 2 como un aceite incoloro (2,2 g, 95%): ¹H-RMN (MeOH, 500 MHz) δ 0,73 (d, J= 6,5 Hz, 1,27H), 0,84 (d, J= 7,0 Hz, 1,45H), 0,95 (d, J = 7,0 Hz, 3,3H), 1,17-1,77 (m, 3H), 3,07-3,27 (m, 1H), 3,48 (dd, J = 14,0, 5,5 Hz, 0,5 H), 3,73 (dd, J = 15,5, 6,5 Hz, 0,5 H), 4,52 (dd, J = 11,0, 5,5 Hz, 1H), 4,57-4,82 (m, 3H), 5,06 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 12,5 Hz, 1 H), 7,00 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,07 (t, J= 9,0 Hz, 1H), 7,21 (dd, J= 8,5, 5,5 Hz, 1H), 7,27 (dd, J= 8,5, 5,5 Hz, 1H), 7,32 (m, 5H);

Se disolvió el compuesto 2 (2,0 g, 4,33 mmol) en 20 ml de TFA al 70%/H₂O y se agitó la disolución a ta durante 2 h. Se eliminó el disolvente en un rotavapor dando un aceite de color amarillento, que se disolvió en 100 ml de acetato de etilo y se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro, y se eliminó el disolvente dando el compuesto 3 como un sólido de color blanco (1,55 g, 91%). Se obtuvo un monocristal mediante evaporación lenta de una disolución de cloroformo del compuesto 3: p.f. 91-92°C; ¹H-RMN (MeOH, 500 MHz) δ 0,78 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 0,83 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 0,91 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 0,94 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,40-1,53 (m, 3H), 4,65 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 4,72 (m, 0,5 H), 4,83 (m, 0,5H), 5,09-5,26 (m, 2H), 5,80 (d, J= 6,0 Hz, 0,5 H), 5,90 (d, J= 6,0 Hz, 0,5H), 6,32 (d, J= 5,5 Hz, 0,5H), 6,29 (d, J= 5,5 Hz, 0,5 H), 7,02 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,04 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,26 (d, J= 8,5, 6,0 Hz, 2H), 7,32 (m, 5H); EMAR (FAB, m/z) calculado para C₂₃H₂₆FN₂O₃(M⁺+1) 397,1927, observado 397,1926.

Se disolvió el compuesto 3 (1,5 g, 3,78 mmol) en 40 ml de MeOH/EtOAc (1:1), y a la disolución se le añadió Pd al 10%/C. Se hidrogenó la disolución a presión atmosférica durante 4 h. Se filtró la disolución y se eliminó el disolvente dando el compuesto 4 como un aceite incoloro (0,98 g, 99%): ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 0,88 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,51 (ddd, J=14,0, 10,5, 4,5 Hz, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,86 (ddd, J = 14,0, 10,5, 4,0 Hz, 1H), 2,89 (ddd, J=13,5, 10,5, 4,5 Hz, 1H), 3,08 (m, 2H), 3,23 (m, 1H), 3,42 (dd, J=10,0, 3,5 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 15,0 Hz, 1 H), 4,55 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,5, 5,5 Hz, 2H); EMAR (FAB, m/z) calculado para C₁₅H₂₂FN₂O (M⁺+1) 265,1716, observado 265,1716.

La reacción del compuesto 4 con el isocianato generado a partir del éster metílico de L-leucina (procedimiento general) produjo GGTI-2364 como un aceite incoloro con un rendimiento del 85%: ¹H-RMN (MeOH, 500 MHz) δ 0,87 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,96 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,53-1,80 (m, 6H), 3,18 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,98 (m, 1H), 4,27 (dd, J = 10,0, 4,5 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 4,83 (m, 1H), 7,04 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 9,0, 5,5 Hz, 2H); EMAR (FAB, m/z) calculado para C₂₃H₃₅N₃O₄F (M⁺+1) 436,2612, observado 436,2612.

A una disolución de GGTI-2364 (100 mg, mmol) en 0,5 ml de metanol se le añadió 1 ml de disolución de NaOH 1 N. Se agitó la mezcla resultante a ta durante 1 h, entonces se eliminó el disolvente a presión reducida. Se suspendió el residuo en 2 ml de MeOH al 30%/CH₂Cl₂, y se hizo pasar la suspensión a través de un lecho de gel de sílice (500 mg). Se eluyó adicionalmente la fase sólida con disolución de MeOH al 30%-50%/CH₂Cl₂. Se combinaron las fracciones que contenían el producto puro y se eliminó el disolvente produciendo GGTI-2365 como un aceite incoloro con un rendimiento del 80%: ¹H-RMN (MeOH, 500 MHz) δ 0,78 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,82 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,85 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,50-1,60 (m, 6H), 3,08 (m, 1H), 3,33 (m, 2H), 3,90 (d a, J = 4,5 Hz, 1H), 4,18 (dd, J = 10,5, 5,0 Hz, 1H), 4,47 (s a, 2H), 4,75 (dd, J = 9,5, 2,5 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,5, 5,0 Hz, 2H); EMAR (FAB, m/z) calculado para C₂₂H₃₃N₃O₄F (M⁺+1) 422,2455, observado 422,2455.

Síntesis de isocianato de éster metílico de L-leucina.

Se disolvió clorhidrato de éster metílico de L-leucina (110 mg, 0,6 mmol) en 0,3 ml de agua y se agitó con 1 ml de cloroformo a 0°C. Se ajustó el pH hasta 9,0 con disolución de carbonato de sodio acuosa. Entonces se añadió gota a gota 70 µl de una disolución de tiosgeno (1,0 mmol) en 150 µl CHCl₃ con agitación mientras se mantuvo el pH a 9,0 con disolución de carbonato de sodio. Después de 30 min. con agitación a 0°C, se separó la fase orgánica, y se diluyó hasta un volumen de 8 ml con CHCl₃. Se extrajo la disolución con 10 ml de HCl 0,1 N frío y aprox. 7 ml de hielo picado. Se volvió a extraer cada fase acuosa con 4 ml de CHCl₃. Se extrajeron las fases orgánicas combinadas con salmuera fría, y se secaron sobre Na₂SO₄. Se usó la disolución de isotiocianato resultante para la reacción de formación de urea posterior sin purificación adicional.

A un matraz de fondo redondo de 25 ml cargado con estructura de andamiaje de piperazinona **4** (100 mg, 0,38 mmol) se le añadió una fracción (1,2 equiv.) de la disolución anterior. Se agitó la mezcla bajo N₂ a 0°C durante 1 h, y a ta durante 4 h. Entonces, se eliminó el disolvente a presión reducida y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice usando MeOH al 0,5-2,5%/CH₂Cl₂ como eluyente produciendo la tiourea GGTI-2411 (140 mg, rendimiento del 83%) como un aceite incoloro: ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 0,94 (d, J= 6,2 Hz, 6H), 1,01 (d, J= 6,7 Hz, 6H), 1,65 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 4,30 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,93 (m, 1H), 5,18 (dd, J = 13,2, 7,0 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,00 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 7,20 (dd, J = 8,5, 5,5 Hz, 2H); MS (FAB, m/z) 452, M⁺+1-SH₂.

La saponificación de GGTI-2411 de manera similar a la descrita para la síntesis de GGTI-2365, produjo GGTI-2412 como un aceite incoloro con un rendimiento del 80%: ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 0,93 (d, J= 6,5 Hz, 3H), 0,98 (m, 12H), 1,61-1,83 (m, 6H), 3,12 (d a, J= 12,5 Hz, 1H), 3,40 (m, 2H), 4,16 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 5,37 (m, 2H), 5,47 (d a, J = 14,0 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,01 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 7,18 (dd, J = 8,5, 5,5 Hz, 2H); EM (FAB, m/z) 438, M⁺+1-SH₂.

Síntesis de GGTI-2421, GGTI-2422 (siguiendo el esquema 3, figura 3)

Se agitó una mezcla de aminoacetaldehído dimetilacetal (1,1 ml, 10 mmol), Cbz-L-leucina (2,99 g, 10 mmol), EDCI (1,92 g, 10 mmol), en 20 ml cloruro de metileno anhidro a ta durante 5 h. Se diluyó la mezcla de reacción con 80 ml de cloruro de metileno, y se lavó la disolución con HCl 1 N (20 ml), disolución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), y salmuera (20 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, y se hizo pasar a través de un lecho de gel de sílice, y se lavó la fase sólida con MeOH al 1-2,5%/CH₂Cl₂. Se combinaron las fracciones y se eliminó el disolvente produciendo el compuesto 11a como un sólido de color blanco (3,3 g, 86%): p.f. 123-124°C; ¹H-RMN (MeOH, 500 MHz) δ 2,72 (dd, J = 14,0, 9,0 Hz, 1H), 2,95 (dd, J= 14,0, 6,0 Hz, 1H), 3,13 (m, 2H), 3,18 (s, 6H), 4,17 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,23 (dd, J = 9,0, 6,0 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 13,0, Hz, 1H), 4,91 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 7,06-7,20 (m, 10H); EMAR (FAB, m/z) calculado para C₂₁H₂₇N₂O₅ (M⁺+1) 387,1920, observado 387,1917.

Se disolvió el compuesto 11a (3,0 g, 7,8 mmol) en 30 ml de TFA al 70%/H₂O y se agitó la disolución a ta durante 2 h. Se eliminó el disolvente en un rotavapor dando un aceite de color amarillo, que se disolvió en 150 ml de acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro, y se eliminó el disolvente dando el compuesto 12a como un sólido de color blanco (2,1 g, 84%). Se obtuvo un monocristal mediante evaporación lenta de una disolución de hexanos/EtOAc de 12a: p.f. 141-142°C; ¹H-RMN (MeOH, 500 MHz) δ 2,77-2,85 (m, 2H), 4,41 (d, J= 12,5 Hz, 0,5H), 4,66 (ddd, J= 9,0, 5,0, 1,5 Hz, 0,5H), 4,77 (m, 0,5H), 4,80 (d, J = 12,0 Hz, 0,5 H), 4,88 (d, J = 12,5 Hz, 0,5H), 4,99 (d, J = 12,5 Hz, 0,5H), 5,44 (d, J = 6,0 Hz, 0,5H), 5,67 (d, J = 6,0 Hz, 0,5H), 6,08 (dd, J = 6,0, 1,5 Hz, 0,5H), 6,19 (dd, J = 6,0, 1,5 Hz, 0,5H), 6,95-7,24 (m, 10H); EMAR (FAB, m/z) calculado para C₁₉H₁₉N₂O₃ (M⁺+1) 323,1396, observado 323,1396.

A una disolución con agitación del compuesto 12a (966 mg, 3,0 mmol) en 12 ml de THF anhidro se le añadió NaH al 60% (120 mg, 3,0 mmol) a 0°C. Se agitó la disolución a ta durante 0,5 h. Entonces se añadió 4-clorometil-1-Bocimidazol (7, 700 mg, 3,2 mmol), y se agitó la disolución a ta durante 0,5 h. Entonces se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se eliminó el disolvente en un rotavapor. Se disolvió el residuo resultante en EtOAc, se lavó con disolución de NH₄Cl acuosa y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró dando un aceite de color amarillo, que se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice usando hexanos/EtOAc (3:1-1:1) produciendo GGTI-2421 (13al) como un aceite incoloro (150 mg, 10%): ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 1,53 (s, 9H), 2,86 (m, 2H), 4,35-4,60 (m, 2,5 H), 4,84-5,04 (m, 2,5 H), 5,58 (d, J = 6,0 Hz, 0,5 H), 5,79 (d, J = 6,0 Hz, 0,5 H), 6,10 (d, J = 6,0 Hz, 0,5 H), 6,31 (d, J = 6,0 Hz, 0,5 H), 6,96-7,30 (m, 11H), 7,95 (s, 1H); EMAR (FAB, m/z) calculado para C₂₈H₃₁N₄O₅ (M⁺+1) 503,2294, observado 503,2294.

Se trató GGTI-2421 (100 mg, 0,2 mmol) con 2 ml TFA al 20%/CH₂Cl₂ a ta durante 1 h. Después de eliminar el disolvente, se obtuvo GGTI-2422 como un aceite incoloro (78 mg, 97%): ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 2,82 (m, 2H), 4,48 (m, 1,5 H), 4,73 (m, 1H), 4,83-5,05 (m, 2,5 H), 5,49 (d, J = 6,0 Hz, 0,5 H), 5,70 (d, J = 6,0 Hz, 0,5 H), 6,19 (d, J = 6,0 Hz, 0,5 H), 6,34 (d, J = 6,0 Hz, 0,5 H), 6,88-7,28 (m, 11H), 8,38 (s, 1H); EMAR (FAB, m/z) calculado para C₂₃H₂₃N₄O₃ (M⁺+1) 403,1770, observado 403,1770.

Síntesis de GGTI-2413, GGTI-2414, GGTI-2415, GGTI-2416 (esquema 3, figura 3)

A una disolución con agitación del compuesto 12a (1 g, 3,1 mmol) en 14 ml de THF anhidro se le añadió NaH al 60% (124 mg, 3,1 mmol) a 0°C. Se agitó la disolución a ta durante 0,5 h. Entonces, se añadió 4-clorometil-1-tritilimidazol²¹ (8, 850 mg, 3,1 mmol), y se agitó la disolución a 60°C durante 2 h. Entonces se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se eliminó el disolvente en un rotavapor. Se sometió el residuo obtenido a cromatografía en columna de gel de sílice usando hexanos/EtOAc (3:1-1:1) produciendo el compuesto 13a2 como un aceite incoloro (1,2 g, 60%): ¹H-RMN (MeOH, 500 MHz) δ 2,71 (m, 2H), 4,43 (m, 1,5H), 4,54 (d, J = 15,0 Hz, 0,5H), 4,57 (d, J = 15,0 Hz, 0,5H), 4,70 (m, 0,5H), 4,75 (m, 0,5H), 4,80 (d, J = 12,0 Hz, 0,5H), 4,87 (d, J = 12,0 Hz, 0,5H), 4,96 (d, J = 12,5 Hz, 0,5H), 5,55 (d, J = 6,0 Hz, 0,5H), 5,76 (d, J = 6,0 Hz, 0,5H), 6,10 (dd, J = 6,0, 1,5 Hz, 0,5H), 6,22 (dd, J = 6,0, 1,5 Hz,

0,5H), 6,76 (s, 1H), 6,85-7,28 (m, 20H), 7,30 (s, 1H); EMAR (FAB, m/z) calculado para $C_{42}H_{37}N_5O_4$ (M^+ +1) 645,2866, observado 645,2865.

Se disolvió el compuesto 13a2 (1,2 g, 1,86 mmol) en 30 ml de MeOH/EtOAc (2:1) y a la disolución se le añadió Pd al 10%/C. Se hidrogenó la mezcla a presión atmosférica durante la noche. Entonces se filtró la disolución, y se eliminó el disolvente dando el compuesto 14a2 como un aceite incoloro (0,92 g, 97%): 1H -RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 2,50 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 3,22 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 2,26 (dd, $J = 8,0, 5,0$ Hz, 1H), 3,60 (dd, $J = 11,5, 5,0$ Hz, 1H), 4,39-4,57 (m, 3H), 6,90 (s, 1H), 7,07-7,39 (m, 20H), 7,42 (s, 1H); EMAR (FAB, m/z) calculado para $C_{34}H_{33}N_4O$ (M^+ +1) 513,2654, observado 513,2653.

La reacción de la estructura de andamiaje 14a2 con isocianato de éster metílico de L-metionina siguiendo los procedimientos generales descritos previamente dieron GGTI-2413 protegido con tritilo como un aceite incoloro (160 mg, 81%): 1H -RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 1,52 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 2,02 (m, 3H), 2,18 (m, 2H), 2,87 (ddd, $J = 14,2, 11,0, 3,5$ Hz, 1H), 3,01 (dd, $J = 14,0, 9,0$ Hz, 1H), 3,14 (d a, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,32 (dd, $J = 13,5, 3,5$ Hz, 1H), 3,40 (ddd, $J = 12,0, 12,0, 4,0$ Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 4,03 (d a, $J = 13,0$ Hz, 1H), 4,28-4,40 (m, 2H), 4,33 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 4,43 (dd, $J = 8,5, 3,0$ Hz, 1H), 4,65 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,06-7,12 (m, 6H), 7,16-7,25 (m, 5H), 7,28-7,34 (m, 9H), 7,38 (s, 1H); EMAR (FAB, m/z) calculado para $C_{41}H_{44}N_5O_4S$ (M^+ +1) 702,3114, observado 702,3116.

Procedimiento general para la desprotección e hidrólisis.

Se disolvió el compuesto 15 protegido con tritilo (0,2 mmol) en 2 ml de TFA al 40%/CH₂Cl₂. Se añadió gota a gota trietilsilano hasta que desapareció el color amarillo intenso. Se agitó la mezcla a ta durante 1 h. Se eliminó el disolvente y se secó el residuo resultante a presión reducida dando un sólido de color amarillo. Tras lavar con hexanos, se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice usando CH₂Cl₂ seguido por MeOH al 5-10%/CH₂Cl₂ como eluyente. Se combinaron las fracciones y se concentraron produciendo un aceite incoloro. Entonces se disolvió el producto desprotegido (0,2 mmol) en 0,5 ml de MeOH, y luego 1 ml de NaOH 1 N. Se agitó la mezcla a ta durante 1 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida, y se suspendió el residuo resultante en 2 ml de MeOH al 30%/CH₂Cl₂, y se hizo pasar la suspensión a través de un lecho de gel de sílice. Se eluyó la fase sólida adicionalmente con disolución de MeOH al 30%-50%/CH₂Cl₂. Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se eliminó el disolvente produciendo las moléculas diana con rendimientos del 80-85%.

La desprotección del GGTI-2413 protegido con tritilo siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente produjo GGTI-2413 como un aceite incoloro con un rendimiento del 85%: 1H -RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 1,56 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,96 (m, 3H), 2,18 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,94 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 3,20 (d a, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 4,02 (d a, $J = 13,0$ Hz, 1H), 4,25 (dd, $J = 12,5, 7,0$ Hz, 1H), 4,42 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 4,63 (m, 2H), 5,02 (s a, 1H), 7,06-7,30 (m, 6H), 8,58 (s, 1H); ^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 15,68, 30,42, 31,80, 37,88, 37,48, 41,52, 47,09, 52,73, 53,34, 60,28, 118,54, 126,66, 127,74, 129,26, 129,27, 129,82, 129,95, 134,55, 137,47, 156,64, 168,80, 173,60; EMAR (FAB, m/z) calculado para $C_{22}H_{30}N_5O_4S$ (M^+ +1) 460,2019, observado 460,2018.

La saponificación de GGTI-2413 siguiendo el procedimiento general produjo GGTI-2414 como un aceite incoloro con un rendimiento del 88%: 1H -RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 1,66 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,92 (m, 3H), 2,20 (m, 2H), 2,75 (ddd, $J = 14,0, 10,5, 3,5$ Hz, 1H), 2,86 (d a, $J = 12,3$ Hz, 1H), 3,10-3,15 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,75 (d a, $J = 13,0$ Hz, 1H), 4,04 (dd, $J = 8,0, 4,5$ Hz, 1H), 4,35 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 4,48 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 4,65 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,04-7,14 (m, 5H), 7,58 (s, 1H); ^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 15,71, 31,84, 34,15, 38,79, 39,58, 44,50, 47,19, 56,77, 60,46, 119,20, 128,44, 130,02, 130,02, 131,34, 131,35, 134,96, 137,13, 139,14, 158,62, 170,08, 179,07; EMAR (FAB, m/z) calculado para $C_{21}H_{28}N_5O_4S$ (M^+ +1) 446,1862, observado 446,1862.

La reacción de la estructura de andamiaje 14a2 con isocianato de éster metílico de L-leucina siguiendo los procedimientos generales descritos previamente dio GGTI-2415 protegido con tritilo como un aceite incoloro con un rendimiento del 80%: 1H -RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 0,81 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 0,82 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 1,02 (m, 1H), 1,26 (m, 2H), 2,83 (ddd, $J = 14,0, 11,0, 4,0$ Hz, 1H), 3,01 (dd, $J = 13,5, 9,0$ Hz, 1H), 3,12 (dt, $J = 12,2, 3,0$ Hz, 1H), 3,31 (dd, $J = 13,5, 3,8$ Hz, 1H), 3,40 (ddd, $J = 11,7, 11,7, 4,0$ Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 4,03 (m, 2H), 4,21 (dt, $J = 8,3, 5,2$ Hz, 1H), 4,31 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 4,41 (s a, 1H), 4,65 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,05-7,34 (m, 20H), 7,36 (s, 1H); EMAR (FAB, m/z) calculado para $C_{43}H_{46}N_5O_4$ (M^+ +1) 684,3550, observado 684,3552.

La desprotección del compuesto anterior siguiendo el procedimiento general descrito previamente produjo GGTI-2415 como un aceite incoloro con un rendimiento del 88%: 1H -RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 0,83 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 0,84 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 1,20 (m, 1H), 1,36 (m, 2H), 2,97 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 3,25 (dt, $J = 13,5, 3,5$ Hz, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 4,10 (d a, $J = 12,0$ Hz, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,46 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 4,73 (m, 2H), 4,90 (s a, 1H), 7,10-7,34 (m, 6H), 8,67 (s, 1H); ^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 22,13, 23,04, 24,94, 37,72, 37,88, 41,48, 41,56, 47,09, 52,49, 52,60, 60,20, 118,52, 127,62, 129,20, 129,21, 129,26, 129,94, 129,95, 134,61, 137,49, 156,76, 168,83, 174,86; EMAR (FAB, m/z) calculado para $C_{23}H_{32}N_5O_4$ (M^+ +1) 442,2454, observado 442,2455.

La saponificación de GGTI-2415 siguiendo el procedimiento general descrito previamente produjo GGTI-2416 como un aceite incoloro con un rendimiento del 85%: 1H -RMN (MeOH, 500 MHz) δ 0,68 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 0,69 (d, $J = 6,0$ Hz,

3H), 1,23 (m, 1H), 1,31 (m, 2H), 2,61 (ddd, $J = 14,0, 10,5, 3,8$ Hz, 1H), 2,76 (dt, $J = 12,3, 3,2$ Hz, 1H), 3,03-3,13 (m, 3H), 3,66 (d a, $J = 13,5$ Hz, 1H), 3,96 (dd, $J = 9,8, 4,4$ Hz, 1H), 4,25 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 4,43 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 4,61 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,95-7,03 (m, 5H), 7,51 (s, 1H); ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ 22,57, 24,12, 26,39, 38,80, 39,68, 43,30, 44,51, 47,16, 55,87, 60,34, 119,12, 128,36, 129,98, 129,99, 131,36, 131,36, 135,00, 137,15, 139,14, 158,87, 170,14, 180,67; EMAR (FAB, m/z) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_4$ ($M^+ + 1$) 428,2298, observado 428,2297.

Síntesis de GGTI-2395 y GGTI-2396

10 A una disolución con agitación del compuesto 12a (450 mg, 1,4 mmol) en 5 ml de THF anhidro se le añadió NaH al 60% (56 mg, 1,4 mmol) a 0°C . Se agitó la disolución a ta durante 0,5 h. Entonces, se añadió 4-cloroalil-1-tritilimidazol 22 (10, 540 mg, 1,4 mmol, preparado tal como se expone en el esquema 2, figura 2), y se agitó la disolución a 60°C durante 2 h. Entonces, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se sometió el residuo obtenido a cromatografía en columna de gel de sílice usando hexanos/EtOAc (3:1-1:1) produciendo el compuesto 13a3 como un aceite incoloro (200 mg, 21%): ^1H -RMN (MeOH, 500 MHz) δ 2,80 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 4,48 (d, $J = 12,0$ Hz, 0,5H), 4,78 (m, 0,5H), 4,84 (m, 0,5H), 4,85 (d, $J = 12,0$ Hz, 0,5H), 4,93 (d, $J = 12,0$ Hz, 0,5H), 5,04 (d, $J = 12,0$ Hz, 0,5 H), 5,49 (d, $J = 6,0$ Hz, 0,5H), 5,73 (d, $J = 6,0$ Hz, 0,5H), 6,05 (m, 1H), 6,16 (d, $J = 6,0$ Hz, 0,5H), 6,27 (m, 1,5H), 6,86 (s, 0,5H), 6,87 (s, 0,5H), 6,90-7,32 (m, 25H), 7,41 (s, 1H); EMAR (FAB, m/z) calculado para $\text{C}_{44}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{O}_3$ ($M^+ + 1$) 671,3022, observado 670,3024.

20 Se disolvió el compuesto 13a3 (200 mg, 0,3 mmol) en 10 ml de MeOH/EtOAc (2:1) y a la disolución se le añadió Pd al 10%/C. Se hidrogenó la mezcla a presión atmosférica durante la noche. Entonces, se filtró la disolución, y se eliminó el disolvente dando el compuesto 14a3 como un aceite incoloro (160 mg, 99%): ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1,81 (m, 2H), 2,47 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,98 (dt, $J = 12,3, 3,5$ Hz, 1H), 3,06 (dt, $J = 11,6, 3,5$ Hz, 1H), 3,29 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,51 (dd, $J = 10,0, 3,5$ Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 7,00-7,28 (m, 20H), 7,29 (s, 1H); EMAR (FAB, m/z) calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}$ ($M^+ + 1$) 541,2967, observado 541,2966.

30 Se acopló la estructura de andamiaje 14a3 al isocianato de éster metílico de L-leucina siguiendo los procedimientos generales descritos previamente dando GGTI-2395 protegido con tritilo como un aceite incoloro con un rendimiento del 85%: ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0,76 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 0,77 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 1,00 (m, 1H), 1,23 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 2,46 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,85 (m, 2H), 3,01 (dd, $J = 13,5, 8,5$ Hz, 1H), 3,16 (ddd, $J = 13,5, 8,8, 6,0$ Hz, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 4,02 (d a, $J = 13,5$ Hz, 1H), 4,07 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,36 (s a, 1H), 6,48 (s, 1H), 7,03-7,28 (m, 20H), 7,29 (s, 1H); EMAR (FAB, m/z) calculado para $\text{C}_{44}\text{H}_{50}\text{N}_5\text{O}_4$ ($M^+ + 1$) 712,3863, observado 712,3861.

35 La desprotección del compuesto mencionado anteriormente siguiendo el procedimiento general descrito previamente produjo GGTI-2395 como un aceite incoloro con un rendimiento del 90%: ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0,77 (d, $J = 5,0$ Hz, 3H), 0,78 (d, $J = 5,0$ Hz, 3H), 1,12 (m, 1H), 1,29 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 3,03 (dd, $J = 13,5, 8,0$ Hz, 1H), 3,26 (m, 3H), 3,40 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 4,04 (d a, $J = 13,5$ Hz, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,66 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,10-7,23 (m, 5H), 8,46 (s, 1H); ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ 21,95, 22,14, 23,04, 24,94, 26,02, 37,82, 37,97, 41,60, 46,54, 46,62, 52,50, 52,55, 60,31, 116,06, 127,58, 129,23, 129,24, 130,03, 130,04, 133,46, 133,51, 137,74, 156,75, 168,53, 174,92; EMAR (FAB, m/z) calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_4$ ($M^+ + 1$) 470,2767, observado 470,2766.

45 La saponificación de GGTI-2395 siguiendo el procedimiento general descrito previamente produjo GGTI-2396 como un aceite incoloro con un rendimiento del 85%: ^1H -RMN (MeOH, 500 MHz) δ 0,76 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 0,77 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 1,27 (m, 1H), 1,38 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 2,49 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,70 (ddd, $J = 14,0, 11,0, 4,0$ Hz, 1H), 2,80 (dt, $J = 12,5, 3,2$ Hz, 1H), 3,10 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,18 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,78 (d a, $J = 13,2$ Hz, 1H), 4,03 (dd, $J = 10,0, 4,5$ Hz, 1H), 4,60 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,04-7,16 (m, 5H), 7,70 (s, 1H); ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ 22,56, 24,17, 24,89, 26,41, 27,76, 38,76, 39,52, 43,56, 47,61, 48,38, 56,17,60,44, 117,89, 128,42, 130,03, 130,04, 131,35, 131,36, 136,02, 137,45, 139,21, 158,82, 170,23, 181,17; EMAR (FAB, m/z) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_4$ ($M^+ + 1$) 456,2611, observado 456,2612.

Síntesis de GGTI-2410 (figura 4, esquema 4)

55 A una disolución con agitación del compuesto 12a (400 mg, 1,2 mmol) en 6 ml de THF anhidro se le añadió NaH al 60% (50 mg, 1,2 mmol) a 0°C . Se agitó la disolución a ta durante 0,5 h. Entonces, se añadieron 4-(3-cloro-propil)-1-tritilimidazol (480 mg, 1,2 mmol) en 4 ml de THF anhidro y cantidades catalíticas de Bu_4NI . Se agitó la mezcla a reflujo durante 4 h, se enfrió y extinguió con disolución acuosa de NH_4Cl sat. Se extrajo la mezcla con diclorometano. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido era una mezcla de materiales de partida sin reaccionar y el compuesto 16. Se sometió la mezcla a cromatografía a columna de gel de sílice usando MeOH/ CH_2Cl_2 (0,5-5%) produciendo el compuesto 16 como un aceite incoloro (210 mg, 30%): ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1,60 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 2,42 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 2,58 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 2,92-3,06 (m, 2H), 3,58 (m, 0,5H), 3,89 (m, 0,5H), 4,03 (m, 0,5H), 4,10 (m, 0,5H), 4,85 (t, $J = 7,2$ Hz, 0,5H), 5,03 (t, $J = 7,2$ Hz, 0,5H), 5,43 (dd, $J = 6,0, 2,8$ Hz, 0,5H), 5,68 (dd, $J = 5,6, 3,2$ Hz, 0,5H), 6,16 (d, $J = 6,0$ Hz, 0,5H), 6,38 (d, $J = 6,0$

Hz, 0,5H), 6,50 (s, 0,5H), 6,53 (s, 0,5H), 7,10-7,35 (m, 21H), 8,30 (d, $J = 4,0$ Hz, 0,5H), 8,36 (d, $J = 4,0$ Hz, 0,5H); EMAR (FAB, m/z) calculado para $C_{37}H_{35}N_4O_3$ ($M^+ + 1$) 583,2709, observado 583,2710.

5 A una disolución con agitación del compuesto 16 (200 mg, 0,36 mmol) en 5 ml de THF anhidro se le añadió NaH al 60% (16 mg, 0,4 mmol) a 0°C. Se agitó la disolución a ta durante 0,5 h. Entonces, se añadió 4-clorometil-tritilimidazol²¹ (**8**, 133 mg, 0,37 mmol), y se agitó la disolución a 60°C durante 2 h. Entonces se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se sometió el residuo obtenido a cromatografía en columna de gel de sílice usando hexanos/EtOAc (3:1-1:1) produciendo el compuesto 17 como un aceite incoloro (270 mg, 80%): ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 1,39 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 2,18 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,50-2,68 (m, 2H), 3,28 (dt, $J = 10,5, 6,5$ Hz, 0,5 H), 3,60 (dt, $J = 10,5, 6,5$ Hz, 0,5 H), 3,73 (dt, $J = 10,5, 6,5$ Hz, 0,5 H), 3,84 (dt, $J = 10,5, 6,5$ Hz, 0,5 H), 4,22 (d, $J = 15,0$ Hz, 0,5 H), 4,25 (d, $J = 15,0$ Hz, 0,5 H), 4,46 (d, $J = 15,0$ Hz, 0,5 H), 4,51 (d, $J = 15,0$ Hz, 0,5 H), 4,60 (t, $J = 7,0$ Hz, 0,5 H), 4,77 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 5,45 (d, $J = 6,0$ Hz, 0,5 Hz), 5,65 (d, $J = 6,0$ Hz, 0,5 Hz), 5,89 (d, $J = 6,0$ Hz, 0,5 Hz), 6,12 (d, $J = 6,0$ Hz, 0,5 Hz), 6,28 (s, 0,5 H), 6,32 (s, 0,5H), 6,56 (s, 0,5H), 6,57 (s, 0,5H), 6,78-7,20 (m, 37H), 7,28 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H); EMAR (FAB, m/z) calculado para $C_{60}H_{53}N_6O_3$ ($M^+ + 1$) 905,4179, observado 905,4183.

20 La desprotección del compuesto 17 siguiendo el procedimiento general descrito previamente, usando TFA al 40%/triethylsilano, produjo GGTI-2410 como un aceite incoloro con un rendimiento del 85%: ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 1,68 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,53 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 2,68 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 2,79-2,95 (m, 2H), 3,55 (dt, $J = 10,0, 6,0$ Hz, 0,5 H), 3,86 (dt, $J = 10,5, 6,5$ Hz, 0,5 H), 4,05 (m, 1H), 4,64-4,85 (m, 3H), 5,73 (d, $J = 6,0$ Hz, 0,5 Hz), 5,95 (d, $J = 6,0$ Hz, 0,5 Hz), 6,25 (d, $J = 6,0$ Hz, 0,5 Hz), 6,36 (d, $J = 6,0$ Hz, 0,5 Hz), 6,98-7,20 (m, 5H), 7,24 (s, 1H); 7,42 (s, 0,5H), 7,45 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,76 (s, 1H); EMAR (FAB, m/z) calculado para $C_{22}H_{25}N_6O_3$ ($M^+ + 1$) 421,1988, observado 421,1987.

25 Síntesis de GGTI-2417 - GGTI-2420

25 La alquilación del compuesto 12a con 4-clorometil-5-metil-1-tritilimidazol²³ (**9**, figura 2, esquema 2) usando condiciones similares a las descritas para la síntesis del compuesto 13a2 (figura 3, esquema 3), produjo el compuesto 13a4 (figura 3, esquema 3) como un aceite incoloro con un rendimiento del 70%: ¹H-RMN (MeOH, 500 MHz) δ 1,40 (s, $\delta, 2,76$ (m, 2H), 4,44 (m, 1,5H), 4,55 (d, $J = 15,0$ Hz, 0,5H), 4,59 (d, $J = 15,0$ Hz, 0,5 H), 4,77 (m, 0,5H), 4,84 (d, $J = 12,0$ Hz, 0,5H), 4,87 (m, 0,5H), 4,93 (d, $J = 15,0$ Hz, 0,5 H), 5,02 (d, $J = 15,0$ Hz, 0,5 H), 5,63 (d, $J = 5,8$ Hz, 0,5H), 5,83 (d, $J = 5,8$ Hz, 0,5H), 6,19 (d, $J = 5,8$ Hz, 0,5H), 6,31 (d, $J = 5,8$ Hz, 0,5H), 6,76 (s, 1H), 6,96-7,40 (m, 21H); EMAR (FAB, m/z) calculado para $C_{43}H_{39}N_4O_3$ ($M^+ + 1$) 659,3022, observado 659,3025.

35 Se obtuvo el compuesto 14a4 como un aceite incoloro con un rendimiento del 98% mediante hidrogenación del compuesto 14a3, usando condiciones similares descritas previamente: ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 1,42 (s, 3H), 2,10 (a, 1H), 2,77 (m, 2H), 3,00 (dt, $J = 12,5, 4,0$ Hz, 1H), 3,32 (m, 2H), 3,38 (dd, $J = 13,5, 3,2$ Hz, 1H), 3,53 (dd, $J = 10,0, 3,3$ Hz, 1H), 4,35 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 4,60 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 7,00-7,34 (m, 2 1 H); EMAR (FAB, m/z) calculado para $C_{35}H_{35}N_4O$ ($M^+ + 1$) 527,2811, observado 527,2812.

40 Se acopló la estructura de andamiaje 14a4 al isocianato de éster metílico de L-leucina siguiendo los procedimientos generales descritos previamente dando GGTI-2417 protegido con tritilo como un aceite incoloro con un rendimiento del 85%: ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 0,81(d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 0,82 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 1,02 (m, 1H), 1,27 (m, 2H), 1,46 (s, 3H), 2,91 (ddd, $J = 13,5, 10,5, 3,5$ Hz, 1H), 3,03 (dd, $J = 14,0, 8.$ Hz, 1H), 3,15 (dt, $J = 12,0, 3,0$ Hz, 1H), 3,33 (dd, $J = 13,5, 3,5$ Hz, 1H), 3,39(ddd, $J = 11,7, 11,7, 4,0$ Hz, 1H), 3 .64 (s, 3 H), 4,00 (d a, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,04 (d a, $J = 13,5$ Hz, 1H), 4,22 (dt, $J = 8,3, 5,0$ Hz, 1H), 4,41 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 4,42 (s a, 1H), 4,58 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 7,06-7,35 (m, 21H); EMAR (FAB, m/z) calculado para $C_{43}H_{48}N_5O_4$ ($M^+ + 1$) 698,3706, observado 698,3706.

50 La desprotección del compuesto mencionado anteriormente siguiendo el procedimiento general descrito previamente produjo GGTI-2417 como un aceite incoloro con un rendimiento del 88%: ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 0,81 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 0,82 (d, $J = 6,0$ Hz, 3 H), 1,10 (m, 1H), 1,30 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 3,06 (m, 2H), 3,28 (dd, $k = 13,5, 3,8$ Hz, 1H), 3,45 (ddd, $J = 12,0, 12,0, 4,5$ Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 4,08 (d a, $J = 13,5$ Hz, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,54 (m, 4H), 7,13-7,25 (m, 5H), 8,43 (s, 1H); ¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ 9,51, 22,19, 23,01, 24,87, 37,71, 37,91, 40,45, 41,78, 47,03, 52,46, 52,50, 60,69, 124,65, 127,63, 128,66, 129,29, 129,29, 129,92, 129,92, 132,83, 137,67, 156,75, 168,51, 174,65; EMAR (FAB, m/z) calculado para $C_{24}H_{34}N_5O_4$ ($M^+ + 1$) 456,2611, observado 456,2612.

55 La saponificación de GGTI-2417 siguiendo el procedimiento general descrito previamente produjo GGTI-2418 como un aceite incoloro con un rendimiento del 85%: ¹H-RMN (MeOH, 500 MHz) δ 0,68(d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 0,70 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 1,21 (m, 1H), 1,31 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,66 (ddd, $J = 13,5, 10,0, 3,7$ Hz, 1H), 2,75 (dd, $J = 12,3, 3,2$ Hz, 1H), 3,00-3,15 (m, 3H), 3,66 (d a, $J = 13,5$ Hz, 1H), 3,95 (dd, $J = 10,0, 4,5$ Hz, 1H), 4,28 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 4,38 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 4,60 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 6,95-7,04 (m, 5H), 7,42 (s, 1H); ¹³C-RMN (MeOH, 125 MHz) δ 10,40, 22,64, 24,16, 26,38, 38,85, 39,58, 42,96, 43,64, 46,87, 56,16, 60,39, 128,32, 129,15, 129,68, 129,96, 129,96, 131,29, 131,30, 135,45, 139,16, 158,79, 169,98, 181,11; EMAR (FAB, m/z) calculado para $C_{23}H_{32}N_5O_4$ ($M^+ + 1$) 442,2454, observado 442,2455.

65 Se acopló la estructura de andamiaje 14a4 al isocianato de éster metílico de L-metionina siguiendo los procedimientos generales descritos previamente dando GGTI-2419 protegido con tritilo como un aceite incoloro con un rendimiento del

5 86%: $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1,42 (s, 3H), 1,48 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,99 (s, 1H), 2,14 (m, 2H), 2,90 (ddd, $J = 14,5, 11,0, 3,2$ Hz, 1H), 2,99 (dd, $J = 13,5, 9,0$ Hz, 1H), 3,15 (d a, $k = 12,0$ Hz, 1H), 3,30 (dd, $J = 13,5, 3,5$ Hz, 1H), 3,36 (dt, $J = 12,0, 12,0, 4,0$ Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 4,00 (d a, $J = 13,0$ Hz, 1H), 4,20-4,34 (m, 2H), 4,38 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 4,40-4,42 (m, 2H), 4,54 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 7,00-7,35 (m, 21H); EMAR (FAB, m/z) calculado para $\text{C}_{42}\text{H}_{46}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ (M^++1) 716,3270, observado 716,3269.

10 La desprotección del compuesto mencionado anteriormente siguiendo el procedimiento general descrito previamente produjo GGTI-2419 como un aceite incoloro con un rendimiento del 88%: $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1,62 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,24 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 3,12 (m, 3H), 3,31 (d a, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 4,11 (d a, $J = 12,0$ Hz, 1H), 4,33 (dd, $J = 12,5, 7,2$ Hz, 1H), 4,59 (s a, 2H), 4,63 (m, 1H), 4,88 (s a, 1H), 7,15-7,35 (m, 5H), 8,46 (s, 1H); $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ 9,53, 15,70, 30,36, 31,92, 37,80, 37,91, 40,42, 47,00, 52,72, 53,27, 60,58, 124,67, 127,73, 128,70, 129,29, 129,30, 129,93, 129,94, 132,78, 137,65, 156,58, 168,40, 173,46; EMAR (FAB, m/z) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ (M^++1) 474,2175, observado 474,2173.

15 La saponificación de GGTI-2419 siguiendo el procedimiento general descrito previamente produjo GGTI-2420 como un aceite incoloro con un rendimiento del 85%: $^1\text{H-RMN}$ (MeOH, 500 MHz) δ 1,62 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,89 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,15 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,78 (m, 2H), 3,06-3,18 (m, 3H), 3,72 (d a, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,98 (dd, $J = 8,0, 4,8$ Hz, 1H), 4,34 (d $J = 14,8$ Hz, 1H), 4,42 (d $J = 14,8$ Hz, 1H), 4,61 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,00-7,10 (m, 5H), 7,47 (s, 1H); $^{13}\text{C-RMN}$ (MeOH, 125 MHz) δ 10,36, 15,74, 31,83, 34,36, 38,84, 39,46, 42,94, 46,91, 57,05, 60,52, 128,42, 129,14, 129,63, 130,00, 130,01, 131,28, 131,29, 135,45, 138,15, 158,57, 169,94, 179,46; EMAR (FAB, m/z) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ (M^++1) 460,2019, observado 460,2019.

Síntesis de GGTI-2399 - GGTI-2406

25 Se acopló la estructura de andamiaje 14a4 al isocianato de éster metílico de D-leucina siguiendo los procedimientos generales descritos previamente dando GGTI-2399 protegido con tritilo como un aceite incoloro con un rendimiento del 85%: $^1\text{H-RMN}$ (MeOH, 500 MHz) δ 0,81 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H), 0,85 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,40-1,60 (m, 3H), 2,55 (m, 1H), 2,86 (d a, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,17 (m, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,68 (d a, $J = 13,0$ Hz, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,40 (m, 2H), 4,67 (m, 1H), 6,30 (s a, 1H), 7,00-7,14 (m, 11H), 7,16 (s, 1H), 7,25-7,36 (m, 9H); EMAR (FAB, m/z) calculado para $\text{C}_{43}\text{H}_{48}\text{N}_5\text{O}_4$ (M^++1) 498,3706, observado 498,3706.

30 La desprotección del compuesto mencionado anteriormente siguiendo el procedimiento general descrito previamente produjo GGTI-2399 como un aceite incoloro con un rendimiento del 88%: $^1\text{H-RMN}$ (MeOH, 500 MHz) δ 0,84 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H), 0,88 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H), 1,50 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,76 (m, 1H), 2,86 (dt, $J = 11,5, 4,5$ Hz, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,78 (d a, $J = 14,0$ Hz, 1H), 4,24 (dd, $J = 10,0, 5,0$ Hz, 1H), 4,55 (m, 2H), 4,77 (m, 1H), 7,02-7,20 (m, 5H), 8,72 (s, 1H); EMAR (FAB, m/z) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_4$ (M^++1) 456,2611, observado 456,2612.

35 La saponificación de GGTI-2399 siguiendo el procedimiento general descrito previamente produjo GGTI-2400 como un aceite incoloro con un rendimiento del 85%: $^1\text{H-RMN}$ (MeOH, 500 MHz) δ 0,82 (d, $J = 4,5$ Hz, 3H), 0,84 (d, $J = 4,5$ Hz, 3H), 1,50 (m, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,61 (ddd, $J = 13,5, 10,0, 4,0$ Hz, 1H), 2,73 (dt, $J = 12,5, 4,0$ Hz, 1H), 3,17 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,56 (dt, $J = 13,5, 4,0$ Hz, 1H), 4,13 (dd, $J = 10,0, 4,5$ Hz, 1H), 4,34 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 4,46 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 4,71 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 6,98-7,07 (m, 5H), 7,44 (s, 1H); EMAR (FAB, m/z) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_4$ (M^++1) 442,2454, observado 442,2455.

40 Se acopló la estructura de andamiaje 14a4 al isocianato de éster metílico de L-valina siguiendo los procedimientos generales descritos previamente dando GGTI-2401 protegido con tritilo como un aceite incoloro con un rendimiento del 80%: $^1\text{H-RMN}$ (MeOH, 500 MHz) δ 0,76 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H), 1,39 (s, 3H), 1,89 (m, 1H), 2,75 (ddd, $J = 14,0, 10,5, 4,0$, 1H), 2,89 (dt, $J = 12,5, 3,5$ Hz, 1H), 3,09-3,20 (m, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,76 (d a, $J = 14,0$ Hz, 1H), 3,92 (m, 1H), 4,41 (s a, 2H), 4,68 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 5,94 (s a, 1H), 7,00-7,18 (m, 11H), 7,20 (s, 1H), 7,26-7,40 (m, 9H); EMAR (FAB, m/z) calculado para $\text{C}_{42}\text{H}_{46}\text{N}_5\text{O}_4$ (M^++1) 484,3550, observado 484,3552.

45 La desprotección del compuesto mencionado anteriormente siguiendo el procedimiento general descrito previamente produjo GGTI-2401 como un aceite incoloro con un rendimiento del 88%: $^1\text{H-RMN}$ (MeOH, 500 MHz) δ 0,74 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H), 1,85 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,85 (ddd, $J = 14,0, 10,5, 3,5$, 1H), 2,93 (dt, $J = 12,0, 3,5$ Hz, 1H), 3,11 (m, 2H), 3,30 (ddd, $J = 12,0, 11,0, 4,5$ Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,80 (d a, $J = 14,0$ Hz, 1H), 3,86 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,48 (d, $J = 15,8$, 1H), 4,52 (d, $J = 15,8$, 1H), 4,70 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,00-7,05 (m, 2H), 7,08-7,13 (m, 3H), 8,65 (s, 1H); EMAR (FAB, m/z) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_4$ (M^++1) 442,2454, observado 442,2455.

50 La saponificación de GGTI-2401 siguiendo el procedimiento general descrito previamente produjo GGTI-2402 como un aceite incoloro con un rendimiento del 85%: $^1\text{H-RMN}$ (MeOH, 500 MHz) δ 0,72 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,90 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 3,13 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,17 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,80 (d a, $J = 14,0$ Hz, 1H), 3,86 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,48 (d, $J = 15,8$, 1H), 4,52 (d, $J = 15,8$, 1H), 4,70 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,00-7,05 (m, 2H), 7,08-7,13 (m, 3H), 7,49 (s, 1H); EMAR (FAB, m/z) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4$ (M^++1) 428,2298, observado 428,2297.

5 Se acopló la estructura de andamiaje 14a4 al isocianato de éster metílico de L-fenilalanina siguiendo los procedimientos generales descritos previamente dando GGTI-2403 protegido con tritilo como un aceite incoloro con un rendimiento del 85%: $^1\text{H-RMN}$ (MeOH, 500 MHz) δ 1,36 (s, 3H), 2,42 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,90 (dd, $J = 13,5, 5,5$ Hz, 1H), 3,07 (m, 3H), 3,56 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 4,36 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 4,61 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 6,87 (s a, 1H), 7,00-7,40 (m, 25H); EMAR (FAB, m/z) calculado para $\text{C}_{46}\text{H}_{46}\text{N}_5\text{O}_4$ ($\text{M}^+ + 1$) 732,3550, observado 732,3547.

10 La desprotección del compuesto mencionado anteriormente siguiendo el procedimiento general descrito previamente produjo GGTI-2403 como un aceite incoloro con un rendimiento del 86%: $^1\text{H-RMN}$ (MeOH, 500 MHz) δ 2,26 (s, 3H), 2,53 (m, 1H), 2,79 (m, 2H), 2,92 (dd, $J = 13,5, 5,0$ Hz, 1H), 3,09 (m, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,64 (m, 1H), 4,37 (dd, $J = 10,2, 5,5$ Hz, 1H), 4,47 (s a, 2H), 4,65 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 6,84 (s a, 1H), 7,01-7,22 (m, 10H), 8,69 (s, 1H); EMAR (FAB, m/z) calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_4$ ($\text{M}^+ + 1$) 490,2454, observado 490,2456.

15 La saponificación de GGTI-2403 siguiendo el procedimiento general descrito previamente produjo GGTI-2404 como un aceite incoloro con un rendimiento del 85%: $^1\text{H-RMN}$ (MeOH, 500 MHz) δ 2,14 (s, 3H), 2,40 (m, 1H), 2,67 (dt, $J = 12,5, 3,7$ Hz, 1H), 2,84 (dd, $J = 13,5, 8,0$ Hz, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,99 (ddd, $J = 12,5, 10,0, 4,5$ Hz, 1H), 3,09 (m, 2H), 3,44 (d a, $J = 13,0$ Hz, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,37 (m, 2H), 4,64 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 6,84 (s a, 1H), 6,98-7,20 (m, 10H), 7,46 (s, 1H); $^{13}\text{C-RMN}$ (MeOH, 125 MHz) δ 10,40, 38,65, 39,92, 40,10, 42,91, 46,74, 58,78, 59,50, 127,74, 128,23, 129,60, 129,61, 129,70, 129,77, 129,78, 130,97, 130,98, 131,30, 131,31, 135,42, 138,82, 140,34, 145,83, 158,30, 169,93, 179,61; EMAR (FAB, m/z) calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_4$ ($\text{M}^+ + 1$) 476,2298, observado 476,2298.

20 Se acopló la estructura de andamiaje 14a4 al isocianato de éster metílico de α -ciclohexil-L-alanina siguiendo los procedimientos generales descritos previamente dando GGTI-2405 protegido con tritilo como un aceite incoloro con un rendimiento del 87%: $^1\text{H-RMN}$ (MeOH, 500 MHz) δ 0,79 (m, 1H), 0,87 (m, 1H), 1,11 (m, 2H), 1,19 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,45 (m, 2H), 1,61 (m, 4H), 2,63 (ddd, $J = 14,0, 10,8, 3,5$ Hz, 1H), 2,85 (dt, $J = 12,1, 3,5$ Hz, 1H), 3,09 (dd, $J = 13,5, 5,0$ Hz, 1H), 3,16 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,72 (d a, $J = 14,0$ Hz, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,41 (s a, 2H), 4,70 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 6,31 (s a, 1H), 7,00-7,19 (m, 11H), 7,21 (s, 1H), 7,23-7,39 (m, 9H); EMAR (FAB, m/z) calculado para $\text{C}_{46}\text{H}_{52}\text{N}_5\text{O}_4$ ($\text{M}^+ + 1$) 738,4019, observado 738,4021.

30 La desprotección del compuesto mencionado anteriormente siguiendo el procedimiento general descrito previamente produjo GGTI-2405 como un aceite incoloro con un rendimiento del 89%: $^1\text{H-RMN}$ (MeOH, 500 MHz) δ 0,78 (m, 1H), 0,86 (m, 1H), 1,10 (m, 2H), 1,17 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 1,60 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,72 (ddd, $J = 14,0, 10,5, 3,5$ Hz, 1H), 2,88 (dt, $J = 12,0, 3,5$ Hz, 1H), 3,13 (m, 2H), 3,28 (ddd, $J = 12,5, 10,5, 4,0$ Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,76 (d a, $J = 14,0$ Hz, 1H), 4,14 (dd, $J = 10,0, 5,5$ Hz, 1H), 4,48 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 4,52 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 4,71 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 6,98-7,22 (m, 5H), 8,68 (s, 1H); EMAR (FAB, m/z) calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_5\text{O}_4$ ($\text{M}^+ + 1$) 496,2924, observado 496,2922.

35 La saponificación de GGTI-2405 siguiendo el procedimiento general descrito previamente produjo GGTI-2406 como un aceite incoloro con un rendimiento del 85%: $^1\text{H-RMN}$ (MeOH, 500 MHz) δ 0,78 (m, 2H), 1,05 (m, 2H), 1,13 (m, 2H), 1,27 (m, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,56 (m, 3H), 1,69 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,64 (ddd, $J = 14,0, 10,5, 3,5$ Hz, 1H), 2,78 (d a, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,09-3,16 (m, 3H), 3,68 (d a, $J = 14,0$ Hz, 1H), 4,07 (dd, $J = 10,0, 4,5$ Hz, 1H), 4,35 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 4,42 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 4,66 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,00-7,06 (m, 5H), 7,46 (s, 1H); $^{13}\text{C-RMN}$ (MeOH, 125 MHz) δ 10,37, 27,71, 27,87, 28,11, 33,93, 35,47, 35,94, 38,82, 39,71, 41,99, 42,92, 46,93, 55,41, 60,28, 128,41, 129,07, 129,61, 129,96, 129,97, 131,32, 131,32, 135,43, 139,10, 158,80, 169,96, 181,28; EMAR (FAB, m/z) calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_4$ ($\text{M}^+ + 1$) 482,2767, observado 482,2766.

45 Síntesis de GGTI-2398 y GGTI-2407

50 Se acopló la estructura de andamiaje 14a4 a isocianato de terc-butilo disponible comercialmente siguiendo los procedimientos generales descritos previamente dando GGTI-2398 protegido con tritilo como un aceite incoloro con un rendimiento del 90%: $^1\text{H-RMN}$ (MeOH, 500 MHz) δ 1,02 (s, 9H), 1,39 (s, 3H), 2,88 (ddd, $J = 14,0, 11,0, 3,5$ Hz, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,99 (dd, $J = 13,5, 8,5$ Hz, 1H), 3,13 (dd, $J = 13,5, 4,5$ Hz, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,84 (d a, $J = 14,0$ Hz, 1H), 4,40 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 4,45 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 4,49 (dd, $J = 8,5, 4,0$ Hz, 1H), 7,00-7,32 (m, 21H); EMAR (FAB, m/z) calculado para $\text{C}_{40}\text{H}_{44}\text{N}_5\text{O}_2$ ($\text{M}^+ + 1$) 626,3495, observado 626,3492.

55 La desprotección del compuesto mencionado anteriormente siguiendo el procedimiento general descrito previamente produjo GGTI-2398 como un aceite incoloro con un rendimiento del 88%: $^1\text{H-RMN}$ (MeOH, 500 MHz) δ 1,25 (s, 9H), 2,54 (s, 3H), 2,88 (ddd, $J = 14,5, 11,0, 4,5$ Hz, 1H), 3,27 (m, 2H), 3,40 (dd, $J = 13,5, 3,8$ Hz, 1H), 3,58 (ddd, $J = 11,6, 10,8, 4,2$ Hz, 1H), 4,13 (d a, $J = 14,0$ Hz, 1H), 4,78 (s a, 2H), 4,79 (m, 1H), 7,32-7,44 (m, 5H), 8,91 (s, 1H); EMAR (FAB, m/z) calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_2$ ($\text{M}^+ + 1$) 384,2400, observado 384,2401.

60 Se acopló la estructura de andamiaje 14a4 a isocianato de p-tolilo disponible comercialmente siguiendo los procedimientos generales descritos previamente dando GGTI-2407 protegido con tritilo como un aceite incoloro con un rendimiento del 90%: $^1\text{H-RMN}$ (MeOH, 500 MHz) δ 1,40 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,90 (ddd, $J = 14,5, 10,0, 3,2$ Hz, 1H), 2,98 (dd, $J = 12,0, 3,2$ Hz, 1H), 3,15 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,26 (m, 2H), 3,90 (d a, $J = 13,0$ Hz, 1H), 4,40 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 4,48 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 6,90-7,40 (m, 21H); EMAR (FAB, m/z) calculado para $\text{C}_{43}\text{H}_{42}\text{N}_5\text{O}_2$ ($\text{M}^+ + 1$) 660,3339, observado 660,3342.

La desprotección del compuesto mencionado anteriormente siguiendo el procedimiento general descrito previamente produjo GGTI-2407 como un aceite incoloro con un rendimiento del 88%: $^1\text{H-RMN}$ (MeOH, 400 MHz) δ 2,16 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,01 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 3,38 (ddd, $J = 12,0, 12,0, 4,0$ Hz, 1H), 3,94 (d a, $J = 13,0$ Hz, 1H), 4,54 (m, 2H), 4,84 (m, 2H), 6,92 (m, 4H), 7,10 (m, 5H), 8,66 (s, 1H); EMAR (FAB, m/z) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_2$ (M^++1) 418,2243, observado 418,2242.

Síntesis de GGTI-2429 - GGTI-2434

Se sintetizaron los compuestos 11b-11d usando condiciones similares a las descritas para la síntesis del compuesto 11a, y se purificaron usando la misma condición cromatográfica. Usando Cbz- α -(1-naftil)-L-alanina, se obtuvo el compuesto 11b como un sólido de color blanco con un rendimiento del 80%: p.f. 131-132°C; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 3,10 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,39 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,82 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,50 (m, 1H), 5,10 (s a, 2H), 5,28 (m, 1H), 5,59 (m, 1H), 7,28-7,38 (m, 7H), 7,48 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,54 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); EMAR (FAB, m/z) calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5$ (M^++1) 437,2076, observado 437,2075.

Usando Cbz-p-fluoro-L-fenilalanina, se obtuvo el compuesto 11c como un sólido de color blanco con un rendimiento del 95%: p.f. 118-119°C; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 3,01 (m, 2H), 3,28 (s, 1H), 3,29 (s, 1H), 4,19 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,33 (m, 1H), 5,07 (s a, 2H), 5,29 (m, 1H), 5,78 (m, 1H), 6,95 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,13 (m, 2H), 7,28-7,36 (m, 5H); EMAR (FAB, m/z) calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{F}$ (M^++1) 405,1826, observado 405,1825.

Usando Cbz-D-fenilalanina, se obtuvo el compuesto 11d como un sólido de color blanco con un rendimiento del 99%: p.f. 123-124°C; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 2,99 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 4,16 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,35 (m, 1H), 5,07 (s a, 2H), 5,31 (m, 1H), 5,74 (m, 1H), 7,15-7,36 (m, 10 H); EMAR (FAB, m/z) calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5$ (M^++1) 387,1920, observado 387,1921.

Se sintetizó la estructura de andamiaje derivada de naftilo 12b usando condiciones ligeramente diferentes a las descritas para la síntesis del compuesto 12a. Se disolvió el compuesto 11b (3,1 g, 7,1 mmol) en 100 ml de TFA al 70%/H₂O y se agitó la disolución a ta durante la noche. Se eliminó el disolvente a presión reducida dando un aceite de color amarillo, que se disolvió en 150 ml de acetato de etilo y se lavó con NaHCO_3 saturado y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 anhidro, y se eliminó el disolvente dando una mezcla del aldehído no ciclado y el producto deseado. Se sometió la mezcla a cromatografía en columna de gel de sílice usando hexanos/EtOAc (2:1 - 1:1) como eluyente produciendo el compuesto 12b como un aceite de color amarillento (700 mg, 25%): $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 3,23 (dd, $J = 14,0, 10,2$ Hz, 0,6H), 3,23 (dd, $J = 14,0, 7,3$ Hz, 0,4H), 3,56 (m, 1H), 3,82 (d, $J = 12,0$ Hz, 0,6H), 4,72 (d, $J = 12,0$ Hz, 0,6H), 4,97 (d, $J = 12,0$ Hz, 0,4H), 5,03 (d, $J = 12,0$ Hz, 0,4H), 5,08 (dd, $J = 9,5, 3,5$ Hz, 0,6 H), 5,25 (t, $J = 6,5$ Hz, 0,4H), 5,35 (d, $J = 5,5$ Hz, 0,2H), 5,36 (d, $J = 5,5$ Hz, 0,2H), 5,75 (d, $J = 5,5$ Hz, 0,3H), 5,76 (d, $J = 5,5$ Hz, 0,3H), 6,05 (d, $J = 6,0$ Hz, 0,4H), 6,43 (d, $J = 6,0$ Hz, 0,6H), 6,61 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,10-8,15 (m, 11H); EMAR (FAB, m/z) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3$ (M^++1) 373,1552, observado 373,1551.

Se sintetizaron los compuestos 12c y 12d usando condiciones similares a las descritas para la síntesis del compuesto 12a. Se obtuvo el compuesto 12c con un rendimiento del 85% como un sólido incoloro: $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 2,85-3,06 (m, 2H), 4,65 (d, $J = 12,0$ Hz, 0,5H), 4,87 (t, $J = 6,5$ Hz, 0,5H), 4,96 (d, $J = 12,0$ Hz, 0,5H), 5,03 (m, 1,0 H), 5,14 (d, $J = 12,0$ Hz, 0,5H), 5,40 (d, $J = 5,5$ Hz, 0,25H), 5,41 (d, $J = 5,5$ Hz, 0,25H), 5,64 (d, $J = 5,5$ Hz, 0,25H), 5,65 (d, $J = 5,5$ Hz, 0,25H), 6,16 (d, $J = 6,0$ Hz, 0,5H), 6,37 (d, $J = 6,0$ Hz, 0,5H), 6,83-7,40 (m, 10H); EMAR (FAB, m/z) calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}$ (M^++1) 341,1301, observado 341,1302.

Se obtuvo el compuesto 12d con un rendimiento del 88% como un sólido incoloro: p.f. 141-142°C; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 2,91-3,07 (m, 2H), 4,48 (d, $J = 12,0$ Hz, 0,5H), 4,66 (t, $J = 6,8$ Hz, 0,5H), 4,95 (d, $J = 12,0$ Hz, 0,5 H), 5,03 (d, $J = 12,0$ Hz, 0,5H), 5,05 (t, $J = 6,8$ Hz, 0,5H), 5,11 (d, $J = 12,0$ Hz, 0,5H), 5,40 (d, $J = 5,0$ Hz, 0,25H), 5,41 (d, $J = 5,0$ Hz, 0,25H), 5,65 (d, $J = 5,0$ Hz, 0,25H), 5,66 (d, $J = 5,0$ Hz, 0,25H), 6,16 (d, $J = 5,5$ Hz, 0,5H), 6,38 (d, $J = 5,5$ Hz, 0,5H), 7,07-7,36 (m, 10H), 7,56 (s, 1H); EMAR (FAB, m/z) calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3$ (M^++1) 323,1396, observado 323,1396.

La alquilación de los compuestos 12b-12d con 4-clorometil-5-metil-1-tritilimidazol²³ (9) usando condiciones similares a las descritas para la síntesis del compuesto 13a2, produjo los compuestos 13b-13d como aceites incoloros con rendimientos del 65-70%.

Compuesto 13b $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1,45 (s, 1,2H), 1,46 (s, 1,8H), 3,08-3,48 (m, 2H), 3,72 (d, $J = 12,0$ Hz, 0,5H), 4,51 (d, $J = 14,5$ Hz, 0,5H), 4,53 (m, 1H), 4,67 (d, $J = 12,0$ Hz, 0,5H), 4,76 (d, $J = 14,5$ Hz, 0,5H), 4,91 (d, $J = 12,5$ Hz, 0,5H), 4,95 (d, $J = 12,5$ Hz, 0,5H), 5,08 (m, 0,5H), 5,22 (m, 0,5H), 5,73 (d, $J = 6,0$ Hz, 0,4H), 6,03 (d, $J = 6,0$ Hz, 0,6H), 6,07 (d, $J = 6,0$ Hz, 0,4H), 6,42 (d, $J = 6,0$ Hz, 0,6H), 6,56 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,07-8,14 (m, 28H); EMAR (FAB, m/z) calculado para $\text{C}_{47}\text{H}_{41}\text{N}_4\text{O}_3$ (M^++1) 709,3179, observado 709,3181.

Compuesto 13c $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1,44 (s, 1,5H), 1,45 (s, 1,5H), 2,75-2,92 (m, 2H), 4,46 (d, $J = 12,0$ Hz, 0,5H), 4,48 (d, $J = 12,0$ Hz, 0,5H), 4,58 (d, $J = 12,0$ Hz, 0,5H), 4,64 (d, $J = 14,5$ Hz, 0,5H), 4,73 (d, $J = 14,5$ Hz, 0,5H),

4,85 (t, $J = 6,5$ Hz, 0,5H), 4,91 (d, $J = 12,0$ Hz, 0,5H), 4,98 (d, $J = 12,0$ Hz, 0,5H), 5,00 (t, $J = 6,5$ Hz, 0,5H), 5,10 (d, $J = 12,0$ Hz, 0,5H), 5,76 (d, $J = 6,0$ Hz, 0,5H), 5,91 (d, $J = 6,0$ Hz, 0,5H), 6,14 (d, $J = 6,0$ Hz, 0,5H), 6,34 (d, $J = 6,0$ Hz, 0,5H), 7,04-7,35 (m, 25H); EMAR (FAB, m/z) calculado para $C_{43}H_{38}N_4O_3F$ ($M^+ + 1$) 677,2928, observado 677,2928.

5 Compuesto 13d 1H -RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 1,44 (s, 1,5H), 1,48 (s, 1,5H), 2,77-2,95 (m, 2H), 4,39 (d, $J = 12,0$ Hz, 0,5H), 4,47 (d, $J = 15,0$ Hz, 0,5H), 4,49 (d, $J = 15,0$ Hz, 0,5H), 4,62 (d, $J = 14,5$ Hz, 0,5H), 4,73 (d, $J = 14,5$ Hz, 0,5H), 4,88 (t, $J = 7,0$ Hz, 0,5H), 5,06 (d, $J = 12,0$ Hz, 0,5H), 4,90 (d, $J = 12,0$ Hz, 0,5H), 4,98 (d, $J = 12,0$ Hz, 0,5H), 5,03 (t, $J = 7,0$ Hz, 0,5H), 5,75 (d, $J = 6,0$ Hz, 0,5H), 5,92 (d, $J = 6,0$ Hz, 0,5H), 6,14 (d, $J = 6,0$ Hz, 0,5H), 6,36 (d, $J = 6,0$ Hz, 0,5H), 7,04-7,35 (m, 26 H); EMAR (FAB, m/z) calculado para $C_{43}H_{39}N_4O_3$ ($M^+ + 1$) 659,3022, observado 659,3025.

10 Se obtuvieron los compuestos 14b-14d como aceites incoloros con rendimientos del 95-99% mediante hidrogenación de los compuestos 13b-13d, usando condiciones similares a las descritas previamente. Compuesto 14b: 1H -RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 1,45 (s, 3H), 2,71 (m, 1H), 2,90-3,01 (m, 2H), 3,27 (dt, $J = 12,0, 3,5$ Hz, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,67 (dd, $J = 11,0, 3,0$ Hz, 1H), 3,52 (dd, $J = 14,0, 2,5$ Hz, 1H), 4,42 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 4,63 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 7,04-7,35 (m, 17 H), 7,39-7,48 (m, 3H), 7,68 (dd, $J = 7,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); EMAR (FAB, m/z) calculado para $C_{39}H_{37}N_4O$ ($M^+ + 1$) 577,2967, observado 577,2968.

15 Compuesto 14c: 1H -RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 1,41 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 3,00 (dt, $J = 12,5, 4,0$ Hz, 1H), 3,28-3,33 (m, 3H), 3,50 (dd, $J = 10,0, 3,5$ Hz, 1H), 4,36 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 4,58 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 6,86-7,40 (m, 20 H); EMAR (FAB, m/z) calculado para $C_{35}H_{34}N_4OF$ ($M^+ + 1$) 545,2717, observado 545,2717.

20 Compuesto 14d: 1H -RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 1,41 (s, 3H), 2,42 (a, 1H), 2,76 (m, 2H), 2,98 (dt, $J = 12,5, 4,0$ Hz, 1H), 3,29 (m, 2H), 3,38 (dd, $J = 13,7, 3,5$ Hz, 1H), 3,52 (dd, $J = 10,0, 3,5$ Hz, 1H), 4,33 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 4,61 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 7,04-7,26 (m, 21 H); EMAR (FAB, m/z) calculado para $C_{35}H_{35}N_4O$ ($M^+ + 1$) 527,2811, observado 527,2812.

25 Se acopló la estructura de andamiaje 14b a isocianato de éster metílico de L-leucina siguiendo los procedimientos generales descritos previamente dando GGTI-2429 protegido con tritilo como un aceite incoloro con un rendimiento del 88%: 1H -RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 0,58(d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 0,60 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 1,43 (s, 3H), 3,07-3,26 (m, 4H), 3,36 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,81 (dd, $J = 14,0, 7,0$ Hz, 1H), 4,00 (dd, $J = 14,0, 3,0$ Hz, 1H), 4,16 (d a, $J = 13,5$ Hz, 1H), 4,37 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H), 4,55 (d a, $J = 9,3$ Hz, 1H), 4,60 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H), 7,03-7,32 (m, 19 H); 7,45 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,55 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); EMAR (FAB, m/z) calculado para $C_{47}H_{50}N_5O_4$ ($M^+ + 1$) 748,3863, observado 748,3861.

30 La desprotección del compuesto mencionado anteriormente siguiendo el procedimiento general descrito previamente produjo GGTI-2429 como un aceite incoloro con un rendimiento del 88%: 1H -RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 0,43 (m, 1H), 0,61 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 0,63 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 0,81 (m, 1H), 0,89 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 3,11 (m, 1H), 3,18-3,33 (m, 2H), 3,43 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,87 (m, 2H), 4,02 (m, 1H), 4,16 (d a, $J = 11,0$ Hz, 1H), 4,40 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 4,53 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 4,82 (m, 1H), 7,18 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,29 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,31 (s, 1H); ^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 9,23, 22,07, 22,61, 24,48, 35,12, 37,10, 40,48, 41,10, 47,06, 52,38, 54,70, 69,68, 123,34, 124,32, 126,05, 126,55, 127,38, 128,61, 128,73, 128,92, 129,53, 131,76, 132,94, 132,94, 134,27, 156,86, 168,97, 174,06; EMAR (FAB, m/z) calculado para $C_{28}H_{36}N_5O_4$ ($M^+ + 1$) 506,2767, observado 506,2767.

35 La saponificación de GGTI-2429 siguiendo el procedimiento general descrito previamente produjo GGTI-2430 como un aceite incoloro con un rendimiento del 85%: 1H -RMN (MeOH, 500 MHz) δ 0,61 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 0,63 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 0,80 (m, 1H), 0,89 (m, 1H), 1,12 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,89 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 3,40 (dd, $J = 14,0, 8,5$ Hz, 1H), 3,78 (m, 3H), 4,40 (s, 2H), 7,16 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,20 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,36 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,43 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); ^{13}C -RMN (MeOH, 125 MHz) δ 10,28, 22,49, 23,98, 25,97, 35,67, 38,89, 42,77, 43,00, 46,99, 55,62, 60,40, 125,17, 126,95, 127,26, 128,00, 129,16, 129,25, 129,25, 129,94, 130,35, 133,98, 135,22, 135,35, 135,78, 158,78, 170,10, 180,51; EMAR (FAB, m/z) calculado para $C_{27}H_{34}N_5O_4$ ($M^+ + 1$) 492,2611, observado 492,2613.

40 Se acopló la estructura de andamiaje 14b a isocianato de éster metílico de L-leucina siguiendo los procedimientos generales descritos previamente dando GGTI-2431 protegido con tritilo como un aceite incoloro con un rendimiento del 87%: 1H -RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 0,80(d, $J = 6,0$ Hz, 6H), 1,09 (m, 1H), 1,30 (m, 2H), 1,49 (s, 3H), 2,78 (ddd, $J = 13,5, 10,5, 3,5$ Hz, 1H), 3,01 (dd, $J = 14,0, 8,5$ Hz, 1H), 3,08 (dt, $J = 12,0, 3,0$ Hz, 1H), 3,22 (dd, $J = 14,0, 4,0$ Hz, 1H), 3,33 (ddd, $J = 12,5, 11,0, 4,5$ Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,94 (d a, $J = 14,0$ Hz, 1H), 4,11 (d a, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,34 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,55 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 6,85-7,34 (m, 20H); EMAR (FAB, m/z) calculado para $C_{43}H_{47}N_5O_4F$ ($M^+ + 1$) 716,3612, observado 716,3609.

45 La desprotección del compuesto mencionado anteriormente siguiendo el procedimiento general descrito previamente produjo GGTI-2431 como un aceite incoloro con un rendimiento del 85%: 1H -RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 0,79(d, $J = 6,2$ Hz, 3H), 0,82 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H), 1,17 (m, 1H), 1,28 (m, 1H), 1,34 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 3,03 (m, 2H), 3,20 (d a, $J = 10,0$ Hz, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 4,06 (d a, $J = 11,5$ Hz, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,47 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 4,55 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 4,63 (s a, 1H), 4,74 (s a, 1H), 6,89 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,08 (dd, $J = 7,5, 5,5$ Hz, 2H), 8,44 (s, 1H); ^{13}C -

RMN(CDCl₃, 125 MHz) δ 9,30, 22,04, 22,86, 24,96, 36,89, 37,80, 40,43, 41,63, 47,03, 52,54, 52,64, 60,07, 115,96, 116,13, 124,40, 128,69, 131,44, 131,50, 133,09, 133,15, 156,72, 161,48, 163,43, 168,77, 174,77; EMAR (FAB, m/z) calculado para C₂₄H₃₃N₅O₄F (M⁺+1) 474,2517, observado 474,2517.

5 La saponificación de GGTI-2431 siguiendo el procedimiento general descrito previamente produjo GGTI-2432 como un aceite incoloro con un rendimiento del 85%: ¹H-RMN (MeOH, 500 MHz) δ 0,76(d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,78 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,28-1,44 (m, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,82 (ddd, J = 14,0, 10,0, 3,5 Hz, 1H), 2,90 (dt, J = 12,0, 3,5 Hz, 1H), 3,10 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 3,78 (d a, J = 13,0 Hz, 1H), 4,03 (dd, J = 10,0, 4,5 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,65 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 6,82 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 7,06 (dd, J = 8,5, 5,5 Hz, 2H), 7,57 (s, 1H); ¹³C-RMN (MeOH, 125 MHz) δ 10,29, 22,45, 24,05, 26,39, 37,88, 39,58, 42,85, 43,22, 47,06, 55,77, 60,21, 116,49, 116,66, 129,14, 129,50, 132,94, 133,00, 133,00, 135,08, 135,38, 135,38, 158,85, 169,90, 180,51; EMAR (FAB, m/z) calculado para C₂₃H₃N₅O₄F (M⁺+1) 460,2360, observado 460,2359.

15 Se acopló la estructura de andamiaje 14b a isocianato de éster metílico de L-leucina siguiendo los procedimientos generales descritos previamente dando GGTI-2433 protegido con tritilo como un aceite incoloro con un rendimiento del 87%: ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 0,82(d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,85 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,11 (m, 1H), 1,33 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,47 (m, 1H), 2,84 (ddd, J = 13,5, 10,0, 3,0 Hz, 1H), 3,05 (dd, J = 14,0, 8,5 Hz, 1H), 3,10 (dt, J = 12,0, 3,0 Hz, 1H), 3,38 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,82 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 3,98 (d a, J = 14,0 Hz, 1H), 4,06 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,41 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 7,07-7,37 (m, 2 H); EMAR (FAB, m/z) calculado para C₄₃H₄₈N₅O₄ (M⁺+1) 698,3706, observado 698,3706; EMAR (FAB, m/z) calculado para C₄₃H₄₈N₅O₄ (M⁺+1) 698,3706, observado 698,3706.

25 La desprotección del compuesto mencionado anteriormente siguiendo el procedimiento general descrito previamente produjo GGTI-2433 como un aceite incoloro con un rendimiento del 86%: ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 0,80(d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,83 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,20 (m, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,47 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,94 (ddd, J = 14,0, 10,5, 3,5 Hz, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,30 (dd, J = 13,5, 3,5 Hz, 1H), 3,44 (ddd, J = 12,0, 12,0, 4,0 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,93 (d a, J = 13,0 Hz, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 7,12-7,24 (m, 5H), 8,39 (s, 1H); ¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ 9,50, 22,07, 23,12, 25,11, 38,18, 38,27, 40,41, 41,14, 46,85, 52,41, 52,88, 60,77, 124,70, 127,63, 128,70, 129,32, 129,32, 129,86, 129,86, 132,74, 137,69, 157,31, 168,46, 174,65; EMAR (FAB, m/z) calculado para C₂₄H₃₄N₅O₄ (M⁺+1) 456,2611, observado 456,2612.

30 La saponificación de GGTI-2433 siguiendo el procedimiento general descrito previamente produjo GGTI-2434 como un aceite incoloro con un rendimiento del 85%: ¹H-RMN (MeOH, 500 MHz) δ 0,82(d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,83 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,42-1,60 (m, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,61 (ddd, J = 13,5, 10,0, 3,5 Hz, 1H), 2,75 (dd, J = 12,5, 3,5 Hz, 1H), 3,15-3,26 (m, 2H), 3,57 (dt, J = 13,5, 4,0 Hz, 1H), 4,12 (dd, J = 10,0, 4,8 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,71 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 6,97-7,10 (m, 5H), 7,53 (s, 1H); ¹³C-RMN (MeOH, 125 MHz) δ 10,37, 22,67, 24,15, 26,56, 38,98, 40,32, 42,81, 43,42, 46,81, 55,80, 59,52, 128,21, 129,18, 129,57, 129,76, 129,76, 131,29, 131,29, 135,39, 139,04, 158,74, 170,35, 180,53; EMAR (FAB, m/z) calculado para C₂₃H₃₂N₅O₄ (M⁺+1) 442,2454, observado 442,2455.

40 Síntesis de GGTI-2435 (figura 6, esquema 6)

Se agitó una mezcla de clorhidrato de éster metílico de L-leucina (1,83, 10 mmol), Cbz-L-leucina (2,99 g, 10 mmol), DIEA (1,8 ml, 10 mmol), EDCl (1,92 g, 10 mmol), en 20 ml de cloruro de metileno anhidro a ta durante 5 h. Se diluyó la mezcla de reacción con 80 ml de cloruro de metileno, y se lavó la disolución con HCl 1 N, disolución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, y se hizo pasar a través de un lecho de gel de sílice, y se lavó la fase sólida con MeOH al 1-2,5%/CH₂Cl₂. Se combinaron las fracciones y se eliminó el disolvente produciendo el compuesto 21a (3,7 g, 87%) como un aceite incoloro: ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 0,80 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,81 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,38 (m, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,49 (m, 1H), 2,95-3,08 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 4,36 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 5,01 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,03 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,22 (s a, 1H), 6,04 (m, 1H), 7,11-7,3 2 (m, 10H).

50 A una disolución del compuesto 21a (1 g, 2,35 mmol) en 15 ml de diclorometano anhidro se le añadió DIBAL-H (1,5 M en tolueno) (3,2 ml, 4,8 mmol) a -78°C. Se agitó la reacción a esta temperatura durante 1 h antes de extinguirse añadiendo 1 ml de metanol y 7 ml de agua. Después de calentar hasta ta, se extrajo la mezcla de reacción con diclorometano. Se separó la fase orgánica y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró dando un sólido de color amarillo, que era una mezcla de éster metílico sin reaccionar y el aldehído deseado. Se sometió la mezcla a cromatografía en columna de gel de sílice usando hexanos/EtOAc (2:1) como eluyente produciendo aldehído 21b (380 mg, 40%) como un aceite incoloro: ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 0,88 (m, 6H), 1,24 (m, 1H), 1,31 (m, 1H), 1,42 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 4,43 (m, 2H), 5,11 (s a, 2H), 5,30 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 7,10-7,40 (m, 10H), 9,40 (s, 0,5H), 9,47 (s, 0,5H); EMAR (FAB, m/z) calculado para C₂₃H₂₉N₂O₄ (M⁺+1) 397,2127, observado 397,2127.

60 Se disolvió el compuesto 21b (300 mg, 0,76 mmol) en 5 ml de TFA al 70%/H₂O, y se agitó la disolución a ta durante 2 h. Se eliminó el disolvente a vacío dando un aceite de color amarillento, que se disolvió en acetato de etilo y se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro, y se eliminó el disolvente dando la estructura de andamiaje 22 (250 mg, 87%) como un aceite incoloro: ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 0,86-1,00 (m, 6H), 1,68-2,08 (m, 3H), 2,89-3,10 (m, 2H), 4,51 (d, J = 12,0 Hz, 0,5H), 4,90 (dd, J = 9,0, 5,0 Hz, 0,5 H),

4,97 (d, $J = 12,0$ Hz, 0,5H), 5,05 (d, $J = 12,5$ Hz, 0,5H), 5,07 (m 0,5H), 5,15 (d, $J = 12,5$ Hz, 0,5H), 5,97 (s, 0,5 H), 6,15 (s, 1H), 7,10-7,50 (m, 10H), 7,69 (s a, 1H); EMAR (FAB, m/z) calculado para $C_{23}H_{27}N_2O_3$ ($M^+ + 1$) 379,2022, observado 379,2023.

5 La alquilación de la estructura de andamiaje 22 (250 mg, 0,78 mmol) con 4-clorometil-5-metil-1-tritilimidazol²³ (9), usando condiciones similares a las descritas para la síntesis del compuesto 13a2, produjo el compuesto 23 con un rendimiento del 15% después de someterse a cromatografía en columna de gel de sílice usando hexanos/EtOAc (3:1-1:1) como eluyente. Se recuperaron materiales de partida sin reaccionar. Se obtuvo el compuesto 23 como un aceite incoloro (80 mg, 15%): ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 0,89-1,01 (m, 6H), 1,36 y 1,39 (s, 3H), 1,66 (m, 2H), 1,80 y 1,88 (dd, $J = 15,0$, 10,0 Hz, 1H), 2,75-2,94 (m, 2H), 4,15-4,25 (m, 1,5H), 4,77-4,84 (m, 1,5H), 4,94-5,00 (m, 1H), 5,10-5,16 (m, 1H), 6,00 y 6,20 (s, 1H), 6,93-7,27 (m, 21H); EMAR (FAB, m/z) calculado para $C_{47}H_{47}N_4O_3$ ($M^+ + 1$) 715,3648, observado 715,3651.

15 Se hidrogenó el compuesto 23, usando condiciones similares a las descritas previamente, para generar predominantemente el isómero 6S con un rendimiento del 90%: ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 0,79 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 0,80 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 1,14 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,52 (m, 2H), 2,83 (m, 2H); 3,08 (dd, $J = 13,5$, 8,0 Hz, 1H), 3,22 (dd, $J = 13,5$, 4,0 Hz, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,66 (dd, $J = 7,5$, 4,0 Hz, 1H), 3,87 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 5,19 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 7,07-7,35 (m, 21H); EMAR (FAB, m/z) calculado para $C_{39}H_{43}N_4O$ ($M^+ + 1$) 583,3437, observado 583,3437. Sin purificación adicional, se acopló el producto bruto (60 mg) a isocianato de éster metílico de L-leucina siguiendo los procedimientos generales descritos previamente. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando MeOH/CH₂Cl₂ (0,5%-5%) como eluyente produciendo el compuesto 24 (63 mg, 80%) como un aceite incoloro: ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 0,79 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 0,80 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 0,82 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 0,86 (m, 1H), 0,92 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 0,93 (m, 1H), 1,16 (m, 2H), 1,33 (s, 3H), 1,63 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 2,82 (dd, $J = 13,0$, 10,0 Hz, 1H), 3,04 (dd, $J = 14,0$, 10,0 Hz, 1H), 3,42 (dd, $J = 14,0$, 3,0 Hz, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,88 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 4,08 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 4,19 (m, 1H), 4,28 (dd, $J = 14,0$, 3,0 Hz, 1H), 4,37 (dd, $J = 10,0$, 2,5 Hz, 1H), 5,37 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 7,06-7,35 (m, 21H); EMAR (FAB, m/z) calculado para $C_{47}H_{56}N_5O_4$ ($M^+ + 1$) 754,4332, observado 754,4335.

20 La desprotección del compuesto 24 siguiendo el procedimiento general descrito previamente produjo el compuesto 25 como un aceite incoloro (35 mg, rendimiento del 85%): ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 0,78 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 0,79 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 0,84 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 0,87 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 1,06 (m, 1H), 1,15 (m 2H), 1,28 (m, 1H), 1,39 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 2,30 (s, 1H), 2,82 (dd, $J = 14,0$, 10,0 Hz, 1H), 3,08 (dd, $J = 13,0$, 10,0 Hz, 1H), 3,33 (d a, $J = 13,0$ Hz, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 4,17 (dd, $J = 14,0$, 7,5 Hz, 1H), 4,34 (dd, $J = 14,0$, 3,5 Hz, 1H), 4,46 (d a, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,54 (s a, 2H), 4,68 (s a, 1H), 7,15-7,30 (m, 5H), 8,51 (s, 1H); ¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ 9,56, 21,45, 22,05, 23,01, 24,39, 24,74, 24,91, 37,21, 38,25, 41,16, 41,56, 41,97, 52,32, 52,50, 55,75, 61,26, 125,25, 126,86, 127,67, 129,37, 129,37, 129,90, 129,90, 133,44, 137,61, 156,94, 168,95, 174,89; EMAR (FAB, m/z) calculado para $C_{28}H_{42}N_5O_4$ ($M^+ + 1$) 512,3237, observado 512,3238.

30 La saponificación del compuesto 25 siguiendo el procedimiento general descrito previamente produjo GGTI-2435 como un aceite incoloro (27 mg, rendimiento del 85%): ¹H-RMN (MeOH, 500 MHz) δ ; ¹³C-RMN (MeOH, 125 MHz) δ 10,70, 21,58, 22,38, 24,10, 24,89, 25,91, 26,26, 38,29, 39,23, 41,36, 43,10, 43,81, 54,44, 55,54, 61,12, 128,36, 129,22, 129,85, 130,07, 130,07, 131,22, 131,22, 135,37, 139,40, 159,35, 171,70, 180,54; EMAR (FAB, m/z) calculado para $C_{27}H_{40}N_5O_4$ ($M^+ + 1$) 498,3080, observado 498,3079.

Síntesis de GGTI-2376 y GGTI-2377 (figura 5, esquema 5)

45 Se añadieron alternativamente gota a gota 1,2-dibromoetano (0,94 g, 5 mmol) y una disolución de K₂CO₃ (0,7 g, 5 mmol) en 10 ml de agua a una disolución de L-fenilalanina (1,65 g, 10 mmol) y NaOH (0,4 g, 10 mmol) en agua con agitación a 90°C. Después de 5 h, se enfrió la mezcla de reacción y se neutralizó con HCl concentrado. Se retiró el precipitado resultante por filtración y se secó a presión reducida dando el producto bruto 18 (1 g, 4 mmol), que se sometió a reflujo sin purificación adicional con H₂SO₄ concentrado (0,79 g, 8 mmol) en 25 ml de metanol anhidro durante 24 h produciendo la estructura de andamiaje de piperazinona 19 como su sal de H₂SO₄ después de eliminar el disolvente. Se trató el sólido con disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajo la mezcla con CH₂Cl₂ produciendo el compuesto 18 como un aceite incoloro (1,07 g, 75%): ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 1,16 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 2,49 (dd, $J = 13,5$, 9,7 Hz, 1H), 2,66 (ddd, $J = 13,5$, 10,0, 3,5 Hz, 1H), 2,82 (m, 2H), 3,01 (dd, $J = 14,5$, 11,0 Hz, 1H), 3,23 (m, 3 H), 3,52 (dd, $J = 10,0$, 3,5 Hz, 1H), 4,41 (m, 2H), 5,00 (dd, $J = 10,5$, 5,5 Hz, 1H), 7,05-7,28 (m, 10H); ¹³C-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 14,60, 34,69, 38,69, 42,22, 47,00, 59,00, 60,95, 61,73, 126,99, 127,19, 128,94, 128,95, 129,02, 129,03, 129,29, 129,30, 129,67, 129,68, 137,51, 138,70, 170,16, 170,97; EMAR (FAB, m/z) calculado para $C_{22}H_{27}N_2O$ ($M^+ + 1$) 367,2022, observado 367,2021.

60 Se agitó una mezcla del compuesto 19 (146 mg, 0,4 mmol), N-1-tritil-desaminohistidina (150 mg, 0,4 mmol), EDCI (85 mg, 0,44 mmol), DIEA (0,09 ml, 0,44 mmol) en 3 ml de cloruro de metileno anhidro a ta durante 5 h. Se diluyó la mezcla de reacción con 20 ml de cloruro de metileno, y se lavó la disolución con HCl 1 N, disolución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente en un rotavapor dando un aceite, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con MeOH al 2,5-5 %/CH₂Cl₂ como eluyente produciendo el compuesto (20) protegido con tritilo como un aceite incoloro (124 mg, 85%): ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ

1,23 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,42 (m, 0,5H), 2,14 (m, 0,5H), 2,32 (m, 0,5H), 2,50-2,72 (m, 2,5H), 2,75-2,86 (m, 1,5 H), 2,95-3,12 (m, 2,5 H), 3,17 (m, 0,5H), 3,26 (dd, $J = 14,0, 6,5$ Hz, 0,5H), 3,37 (dd, $J = 14,0, 6,5$ Hz, 0,5H), 3,51 (d a, $J = 13,5$ Hz, 0,5H), 4,17 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,40 (m, 0,5H), 4,49 (m, 0,5H), 5,11 (m, 0,5H), 5,25 (m, 0,5H), 6,28 (m, 0,5 H), 6,60 (m, 0,5H), 6,90-7,40 (m, 26H); EMAR (FAB, m/z) calculado para $C_{47}H_{47}N_4O_4$ ($M^+ + 1$) 731,3597, observado 731,3600.

5

La desprotección del compuesto mencionado anteriormente siguiendo el procedimiento general descrito previamente produjo GGTI-2376 como un aceite incoloro con un rendimiento del 88%: 1H -RMN (MeOH, 500 MHz) δ 1,23 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,36 (m, 0,5H), 2,33 (m, 0,5H), 2,55 (m, 3H), 2,76-3,20 (m, 8H), 3,56 (d a, $J = 12,5$ Hz, 0,5H), 4,17 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,31 (m, 0,5H), 4,36 (m, 0,5H), 4,94 (m, 0,5H), 5,02 (m, 0,5H), 6,86 (s, 0,5H), 6,90 (s, 0,5H), 7,00-7,30 (m, 10H), 8,67 (s, 0,5H), 8,63 (s, 0,5H); EMAR (FAB, m/z) calculado para $C_{28}H_{33}N_4O_4$ ($M^+ + 1$) 489,2502, observado 489,2502.

10

La saponificación de GGTI-2376 siguiendo el procedimiento general descrito previamente produjo GGTI-2377 como un aceite incoloro con un rendimiento del 85%: 1H -RMN (MeOH, 500 MHz) δ 1,33 (m, 0,5H), 2,10 (m, 0,5H), 2,26 (m, 0,5H), 2,34 (m, 0,5H), 2,47 (m, 1,5H), 2,60-2,84 (m, 3,5H), 2,92 (m, 1H), 3,07 (dt, $J = 13,0, 3,5$ Hz, 0,5H), 3,23-3,40 (m, 3H), 3,62 (d a, $J = 13,2$ Hz, 0,5H), 4,17 (dd, $J = 10,0, 3,3$ Hz, 0,5H), 4,35 (d a, $J = 13,5$ Hz, 0,5H), 4,91 (t, $J = 6,5$ Hz, 0,5H), 5,21 (dd, $J = 11,3, 5,0$ Hz, 0,5H), 5,26 (dd, $J = 12,0, 5,0$ Hz, 0,5H), 6,40 (s, 0,5H), 6,63 (s, 0,5H), 6,72-7,25 (m, 10H), 7,38 (s, 0,5H), 7,45 (s, 0,5); EMAR (FAB, m/z) calculado para $C_{26}H_{29}N_4O_4$ ($M^+ + 1$) 461,2189, observado 461,2187.

15

20 Síntesis de CHP343 (figura 7, esquema 7)

Se agitó una mezcla de aminoacetaldehído dimetilacetal (0,55 ml, 5 mmol), Cbz-L-homofenilalanina (1,56 g, 5 mmol), EDCI (0,96 g, 5 mmol), en 10 ml de cloruro de metileno anhidro a ta durante 5 h. Se diluyó la mezcla de reacción con 40 ml de cloruro de metileno, y se lavó la disolución con HCl 1 N (10 ml), disolución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml), y salmuera (10 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, y se hizo pasar a través de un lecho de gel de sílice, y se lavó la fase sólida con MeOH al 1-2,5%/CH₂Cl₂. Se combinaron las fracciones y se eliminó el disolvente produciendo el compuesto CHP337 como un aceite incoloro (1,75 g, 90%): EMAR (FAB, m/z) calculado para $C_{22}H_{29}N_2O_5$ ($M^+ + 1$) 401,2076, observado 41,2075. Se disolvió el compuesto CHP337 (1,75 g, 4,38 mmol) en 18 ml de TFA al 70%/H₂O y se agitó la disolución a ta durante 2 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida dando un aceite de color amarillo, que se disolvió en 100 ml de acetato de etilo y se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro, y se eliminó el disolvente dando el compuesto CHP338 como un aceite incoloro (1,4 g, 95%): 1H -RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 1,90-2,10 (m, 2H), 2,57-2,78 (m, 2H), 4,76 (t, $J = 6,5$ Hz, 0,5H), 4,89 (t, $J = 7,0$ Hz, 0,5H), 5,19 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 5,59 (t, $J = 5,0$ Hz, 0,5 H), 5,69 (t, $J = 5,0$ Hz, 0,5H), 6,22 (d, $J = 5,5$ Hz, 0,5H), 6,37 (d, $J = 5,5$ Hz, 0,5H), 7,08-7,38 (m, 10H), 7,78 (s a, 0,5H), 7,92 (s a, 0,5H); EMAR (FAB, m/z) calculado para $C_{20}H_{21}N_2O_3$ ($M^+ + 1$) 337,1552, observado 337,1551.

25

30

35

A una disolución con agitación del compuesto CHP338 (700 mg, 2,08 mmol) en 10 ml de THF anhidro se le añadió NaH al 60% (80 mg, 2,1 mmol) a 0°C. Se agitó la disolución a ta durante 0,5 h. Entonces, se añadió 4-clorometil-5-metil-1-tritilimidazol (9,1 g, 2,6 mmol), y se agitó la disolución a 60°C durante 2 h. Entonces se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se eliminó el disolvente en un rotavapor. Se sometió el residuo obtenido a cromatografía en columna de gel de sílice usando hexanos/EtOAc (3:1-1:1) produciendo el compuesto CHP339 como un aceite incoloro (260 mg, 18%): 1H -RMN (MeOH, 500 MHz) δ 1,44 (s, 1,5H), 1,45 (s, 1,5H), 1,91 (m, 2H), 2,48-2,73 (m, 2H), 4,37 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 4,80 (t, $J = 6,5$ Hz, 0,5H), 4,84 (d, $J = 14,5$ Hz, 0,5H), 4,86 (d, $J = 14,5$ Hz, 0,5H), 4,91 (t, $J = 6,5$ Hz, 0,5H), 5,20 (d, $J = 14,0$ Hz, 2H), 5,90 (d, $J = 6,0$ Hz, 0,5H), 5,96 (d, $J = 6,0$ Hz, 0,5H), 6,22 (d, $J = 6,0$ Hz, 0,5H), 6,37 (d, $J = 6,0$ Hz, 0,5H), 7,00-7,39 (m, 26H); EMAR (FAB, m/z) calculado para $C_{44}H_{41}N_4O_3$ ($M^+ + 1$) 673,3179, observado 673,3178.

40

45

Se disolvió el compuesto CHP339 (250 g, 0,37 mmol) en 10 ml de MeOH, y a la disolución se le añadió cantidad catalítica de Pd al 10%/C. Se hidrogenó la mezcla a presión atmosférica durante la noche. Entonces, se filtró la disolución y se eliminó el disolvente dando el compuesto CHP340 como un aceite incoloro (200 mg, 100%): 1H -RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 1,47 (s, 3H), 1,95 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,94 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,35-3,45 (m, 3H), 4,50 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 4,55 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 7,09-7,33 (m, 21H); EMAR (FAB, m/z) calculado para $C_{36}H_{37}N_4O$ ($M^+ + 1$) 541,2967, observado 541,2966.

50

55

La reacción de la estructura de andamiaje CHP340 (200 mg, 0,37 mmol) con isocianato de éster metílico de L-leucina siguiendo los procedimientos generales descritos previamente dio CHP341 protegido con tritilo como un aceite incoloro (220 mg, 84%): 1H -RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 0,95 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H), 1,45(m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,58 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 3,26 (ddd, $J = 13,5, 10,0, 4,0$ Hz, 1H), 3,42 (dt, $J = 12,8, 3,8$ Hz, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 4,05 (dt, $J = 13,2, 3,5$ Hz, 1H), 4,34 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 4,43 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,66 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,77 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,11-7,34 (m, 21H); EMAR (FAB, m/z) calculado para $C_{44}H_{50}N_5O_4$ ($M^+ + 1$) 712,3863, observado 712,3861.

60

Procedimiento general para la desprotección e hidrólisis.

Se disolvió el compuesto CHP341 protegido con tritilo (0,2 mmol), en 2 ml de TFA al 40%/ CH₂Cl₂. Se añadió gota a gota trietilsilano hasta que desapareció el color amarillo intenso. Se agitó la mezcla a ta durante 1 h. Se eliminó el disolvente y se secó el residuo resultante a presión reducida dando un sólido de color amarillo. Tras lavar con hexanos, se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice usando CH₂Cl₂ seguido por MeOH al 5-10%/CH₂Cl₂ como eluyente. Se combinaron las fracciones y se concentraron produciendo un aceite incoloro. Entonces se disolvió el producto desprotegido (0,2 mmol) en 0,5 ml de MeOH, y luego 1 ml de NaOH 1 N. Se agitó la mezcla a ta durante 1 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida, y se suspendió el residuo resultante en 2 ml de MeOH al 30%/CH₂Cl₂, y se hizo pasar la suspensión a través de un lecho de gel de sílice. Se eluyó la fase sólida adicionalmente con disolución de MeOH al 30%-50%/CH₂Cl₂. Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se eliminó el disolvente produciendo las moléculas diana con rendimientos del 80-85%.

La desprotección de CHP341 siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente produjo CHP342 como un aceite incoloro con un rendimiento del 85%: ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 0,91 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,48 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,69 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,17 (d a, 12,0 Hz, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 4,08 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,62 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,67 (m, 1H), 5,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,12-7,28 (m, 6H), 8,54 (s, 1H); ¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) 9,42, 22,16, 23,18, 25,34, 32,33, 33,88, 37,19, 39,90, 41,55, 46,75, 52,58, 52,98, 57,08, 124,27, 126,60, 128,56, 128,83, 128,84, 128,94, 128,95, 133,55, 141,19, 156,87, 169,80, 175,16; EMAR (FAB, m/z) calculado para C₂₅H₃₆N₅O₄ (M⁺+1) 470,2767, observado 470,2767.

La saponificación de CHP342 siguiendo el procedimiento general produjo CHP343 como un aceite incoloro con un rendimiento del 88%: ¹H-RMN (MeOH, 500 MHz) δ 0,80 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,82 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 1,50 (m, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,57 (m, 2H), 3,17 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,29 (m, 2H), 3,94 (d a, J = 11,0 Hz, 1H), 4,15 (dd, J = 8,5, 5,5 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,65 (dd, J = 8,5, 4,5 Hz, 1H), 7,00-7,14 (m, 6H); ¹³C-RMN(MeOH, 125 MHz) δ 10,23, 22,57, 24,17, 26,70, 33,88, 35,54, 39,39, 42,67, 43,33, 47,04, 56,15, 58,40,127,38,129,03, 129,05, 129,78, 129,79, 129,85, 129,86, 135,43, 143,31, 159,21, 171,02, 180,90; EMAR (FAB, m/z) calculado para C₂₄H₃₄N₅O₄ (M⁺+1) 456,2611, observado 456,2612.

Síntesis de CHP356 (esquema 8, figura 8)

Se agitó una mezcla de clorhidrato de éster etílico de L-alanina (770 mg, 5 mmol), Cbz-L-fenilalanina (1,5 g, 5 mmol), DIEA (0,85 ml, 5 mmol), EDCI (0,96 g, 5 mmol), en 10 ml de cloruro de metileno anhidro a ta durante 5 h. Se diluyó la mezcla de reacción con 40 ml de cloruro de metileno, y se lavó la disolución con HCl 1 N, disolución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, y se hizo pasar a través de un lecho de gel de sílice, y se lavó la fase sólida con MeOH al 1-2,5%/CH₂Cl₂. Se combinaron las fracciones y se eliminó el disolvente produciendo el compuesto CHP344 (1,75 g, 88%) como un sólido de color blanco: p.f. 122-123°C; ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 1,19 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,26 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 2,95-3,09 (m, 2H), 4,09 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,36 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 5,02 (s a, 2H), 5,21 (s a, 1H), 6,21 (s a, 1H), 7,10-7,30 (m, 10H); EMAR (FAB, m/z) calculado para C₂₂H₂₇N₂O₅ (M⁺+1) 399,1920, observado 399,1920.

A una disolución de CHP344 (800 mg, 2 mmol) en 15 ml de diclorometano anhidro se le añadió DIBAL-H (1,5 M en tolueno) (5,5 ml, 8 mmol) a 0°C. Se agitó la reacción a esta temperatura durante 1,5 h antes de extinguirse añadiendo 1 ml de metanol y 7 ml de agua. Después de calentar hasta ta, se extrajo la mezcla de reacción con diclorometano. Se separó la fase orgánica y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró dando un sólido de color amarillento, que después de lavarse con etil éter dio CHP345 (640 mg, 83%) como un sólido de color blanco: ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 0,98 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,80 (s a, 1H), 2,91 (dd, J = 13,5, 8,0 Hz, 1H), 3,07 (dd, J = 13,5, 6,0 Hz, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 5,03 (s a, 2H), 5,30 (s a, 1H), 5,52 (s a, 1H), 7,15-7,35 (m, 10H).

A una disolución de cloruro de oxalilo (174 µl, 2 mmol) en 4 ml de diclorometano a -78°C se le añadió DMSO seco (343 µl, 4 mmol) en 0,5 ml de diclorometano. Después de agitar durante 10 min., se añadió lentamente CHP345 (640 mg, 1,8 mmol) en 3 ml de diclorometano a la disolución, se agitó durante 20 min., luego se añadió trietilamina (1,2 ml, 9 mmol), y se dejó la mezcla de reacción elevarse hasta ta y agitar durante 30 min. Se diluyó la disolución con 20 ml de diclorometano, se lavó con agua con hielo y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se eliminó el disolvente en un rotavapor dando el aldehído bruto CHP346 (510 mg, 80%) como un aceite incoloro. Sin purificación adicional, se disolvió CHP346 (510 mg, 1,4 mmol) en 5 ml de TFA al 70%/H₂O, y se agitó la disolución a ta durante 2 h. Se eliminó el disolvente a vacío dando un aceite de color amarillo, que se disolvió en acetato de etilo y se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro, y se eliminó el disolvente dando un aceite incoloro que se sometió a cromatografía en gel de sílice usando hexano/EtOAc (3:1) como eluyente produciendo la estructura de andamiaje CHP347 (410 mg, 85%) como un aceite incoloro: ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 1,72 (s, 1,5H), 1,86 (s, 1,5 H), 2,90-3,10 (m, 2H), 4,52 (d, J = 12,0 Hz, 0,5H), 4,89 (m, 0,5 H), 4,98 (d, J = 12,0 Hz, 0,5H), 5,06 (d, J = 12,0 Hz, 0,5H), 5,07 (m, 0,5 H), 5,16 (d, J = 12,0 Hz, 0,5H), 5,91 (s, 0,5 H), 6,16 (s, 0,5H), 7,12-7,42 (m, 10H), 8,52 (s, 0,5H), 8,60 (s, 0,5 H); EMAR (FAB, m/z) calculado para C₂₀H₂₁N₂O₃ (M⁺+1) 337,1552, observado 337,1551.

La alquilación de la estructura de andamiaje CHP347 (330 mg, 1 mmol) con 4-clorometil-5-metil-1-tritilimidazol²³ (9), usando condiciones similares a las descritas para la síntesis del compuesto CHP339, produjo el compuesto CHP348

después de la cromatografía en columna en gel de sílice usando hexanos/EtOAc (3:1-1:1) como eluyente. Se recuperó CHP347 sin reaccionar. Se obtuvo CHP348 como un aceite incoloro (60 mg, 10%). Debido a la existencia de varios rotámeros, el espectro de RMN de protón es difícil de caracterizar, los desplazamientos químicos de los protones en dos rotámeros principales se enumeran tal como sigue: ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 1,39 y 1,41 (s, 3H), 1,95 y 2,05 (s, 3H), 2,75-2,92 (m, 2H), 4,27-4,46 (m, 2H), 4,79-5,06 (m, 3H), 5,87 y 6,10 (s, 1H), 6,97-7,39 (m, 26H); EMAR (FAB, m/z) calculado para C₄₄H₄₁N₄O₃ (M⁺+1) 673,3179, observado 673,3178.

Se hidrogenó el compuesto CHP348 en metanol usando Pd al 10%/C a presión atmosférica durante la noche. Se filtró la disolución de reacción y se concentró dando CHP349 (43 mg, 90%), que se acopló directamente al isocianato de éster metílico de L-leucina siguiendo los procedimientos generales descritos previamente. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando MeOH/CH₂Cl₂ (0,5%-5%) como eluyente produciendo el compuesto CHP354 (55 mg, 79%) como un aceite incoloro: ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 0,75 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,76 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,77-0,91 (m, 2H), 1,13 (m, 1H), 1,18 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,34 (s, 3H), 2,68 (dd, J = 13,5, 11,0 Hz, 1H), 3,00 (dd, J = 13,0, 10,0 Hz, 1H), 3,33 (dd, J = 13,5, 3,0 Hz, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,52 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 4,32 (d a, J = 9,0 Hz, 1H), 5,29 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 7,00-7,29 (m, 21H); FAB-EM (M⁺+1) 712.

La desprotección del compuesto CHP354 siguiendo el procedimiento general descrito previamente produjo CHP355 como un aceite incoloro (30 mg, rendimiento del 85%): ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 0,71 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,73 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,86 (m, 1H), 0,97 (m, 1H), 1,05 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,10 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,67 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 3,28 (d a, J = 8,0 Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,59 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,16 (d a, J = 13,0 Hz, 1H), 4,27 (s a, 1H), 4,45 (s a, 1H), 4,56 (s a, 1H), 4,61 (s a, 1H), 7,12-7,24 (m, 5H), 8,37 (s, 1H); se confirmó la configuración 6S del estereocentro recién generado mediante experimentos de RMN 2D, incluyendo ¹H-¹H COSEY y NOSEY. Se observó un NOE entre H-5 axial y uno de los protones H-7 confirmando la orientación pseudoaxial del grupo bencilo 3S, y la orientación β, axial de H-6 (configuración 6S); EMAR (FAB, m/z) calculado para C₂₅H₃₆N₅O₄ (M⁺+1) 470,2767, observado 470,2767.

La saponificación de CHP355 siguiendo el procedimiento general descrito previamente produjo CHP356 como un aceite incoloro (25 mg, rendimiento del 85%): ¹H-RMN (MeOH, 500 MHz) δ 0,72 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,76 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,78 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,86 (m, 2H), 1,36 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,61 (dd, J = 14,0, 10,5 Hz, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,87 (dd, J = 14,0, 3,0 Hz, 1H), 4,00 (dd, J = 9,5, 4,5 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 7,15 (m, 5H), 7,59 (s, 1H); ¹³C-RMN (MeOH, 125 MHz) δ 8,88, 16,49, 20,83, 22,52, 24,71, 36,70, 37,27, 41,30, 44,00, 50,61, 53,86, 59,30, 126,87, 127,34, 127,35, 128,56, 128,56, 129,66, 129,66, 133,71, 137,83, 157,57, 169,79, 178,63; EMAR (FAB, m/z) calculado para C₂₄H₃₄N₅O₄ (M⁺+1) 456,2611, observado 456,2612.

35 Ensayo biológico de inhibición de la GGTasa y FTasa *in vitro*

Se llevaron a cabo los ensayos de inhibición *in vitro* de la GGTasa-I y FTasa midiendo el [³H]GGPP y [³H]FPP incorporado en H-Ras-CVLL y H-Ras-CVLS, respectivamente, tal como se describió previamente.²⁷ Se determinó la inhibición *in vivo* de geranilgeranilación y farnesilación basándose en el nivel de inhibición del procesamiento de Rap1A y H-Ras, respectivamente.¹⁰ En resumen, se trataron células NIH 3T3 transformadas con H-Ras oncogénicas con diversas concentraciones de inhibidores, y se separaron los lisados celulares en SDS-PAGE al 12,5%. Se transfirieron las proteínas separadas a nitrocelulosa y se sometieron a inmunotransferencia usando un anticuerpo anti-Ras (Y13-258) o un anticuerpo anti-Rap1A (SC-65). Se visualizaron las reacciones de anticuerpos usando o bien IgG de cabra anti-conejo o bien IgG de cabra anti-rata conjugada con peroxidasa y un sistema de detección de quimioluminiscencia potenciada. Los resultados de esos ensayos aparecen en la tabla 1 (figura 9), tabla 2 (figura 10) y tabla 3 (figura 11).

Los resultados presentados en las figuras 9-11 prueban las relaciones estructura-actividad de varios compuestos según la presente invención en la inhibición de la GGTasa. Usando piperazin-2-ona como una estructura de andamiaje relativamente rígida, se sintetizaron varios compuestos y se sometieron a prueba una disposición bien definida para imitar la secuencia peptídica. Se obtuvieron alta potencia, excepcional selectividad y solubilidad en agua para la inhibición de la GGTasa-I con estructuras tales como GGTI-2418 y GGTI-2432 (tabla 3, figura 11) que muestran una actividad excepcional. La potencia de esta serie de GGTI depende enormemente de la presencia de un resto de L-leucina con un extremo carboxilo terminal libre, así como una configuración S del grupo 3-arilo. La selectividad se promueve significativamente por la sustitución con 5-metilo en el anillo de imidazol y la sustitución con flúor en el grupo 3-arilo. Se encontró que la modificación de la posición 6 de la estructura de andamiaje de piperazinona era desfavorable. Se encontró que GGTI-2417, el éster metílico correspondiente de GGTI-2418, bloquea selectivamente el procesamiento de Rap1A por GGTasa-I con una CI₅₀ de 0,3 μM en células NIH 3T3. Esta serie de compuestos probablemente inhibe la GGTasa-I de una manera competitiva con respecto al tetrapéptido CAAX en lugar de pirofosfato de geranilgeranilo (GGPP), la fuente de geranilgeranilo universal para todos los sustratos de GGTasa diferentes. Esto sugiere una selectividad potencialmente buena de esta serie de compuestos en sistemas de cultivo celular o *in vivo* y su utilidad como inhibidores de la GGTasa y agentes antitumorales/anticancerígenos, así como de varios otros estados patológicos descritos en el presente documento.

65 Actividad biológica *in vivo*

Los inhibidores de la geranylgeranyltransferasa I inhiben de manera potente el crecimiento celular de cáncer de pulmón humano A-549 en ratones atímicos.

Métodos

Actividad antitumoral en el modelo de xenoinjerto de tumor en ratón atímico – se mantuvieron ratones atímicos (Charles River, Wilmington, Massachusetts) según los procedimientos y directrices del Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales (IACUC, *Institutional Animal Care and Use Committee*). Se recogieron células A-549, se resuspendieron en PBS y se inyectaron por vía s.c. en el costado derecho e izquierdo (7×10^6 células por costado) de ratones atímicos hembra de 8 semanas de edad tal como se notificó previamente (1, 2). Cuando los tumores alcanzaron de 50 a 100 mm³, se implantaron o bien minibombas osmóticas durante 2 semanas por vía s.c a los animales. (Alzet 2002, Alzet, Palo Alto, CA). Se implantaron las minibombas en el costado derecho y las células tumorales en el costado izquierdo. Los animales control recibieron un vehículo de solución salina mientras que se inyectaron a los animales tratados o bien vehículo, GGTI-2154, GGTI-2418, GGTI-2432 o bien GGTI-2430. Se determinaron los volúmenes de los tumores midiendo la longitud (l) y la anchura (a) y calculando el volumen ($V=la^2/2$) tal como se describió previamente (30, 31).

Resultados

Se implantaron células A-549 por vía s.c. en ratones atímicos y cuando los tumores alcanzaron un tamaño promedio de aproximadamente 50 a 100 mm³, se aleatorizaron los animales y se trataron o bien con vehículo o bien con peptidomiméticos tal como se describe en Materiales y métodos. Las figuras 12A-D muestran que, a lo largo de un periodo de 28 - 34 días, los tumores de los animales que se trataron con vehículo alcanzaron un tamaño promedio de aproximadamente 600 mm³ mientras que los tratados con GGTI-2418 (figura 12A), GGTI-2132 (figura 12B), GGTI-2430 (figura 12C) y GGTI-2154 (figura 12D) crecieron hasta tamaños promedio de 280, 300, 500 y 250 mm³, respectivamente. Por tanto, estos GGTI inhibieron el crecimiento tumoral de A-549 en el 57%, 40%, 29% y el 66%, respectivamente.

Bibliografía

1. Chow, M.; Der, C.J.; Buss, J.E. Structure and biological effects of lipid modification on proteins. *Curr. Opin. Cell. Biol.* 1992, 4 629-636.
2. Rowell, C.A.; Kowalczyk, J.J.; Lewis, M.D.; Garcia, A.M. Direct demonstration of geranylgeranylation and farnesylation of Ki-Ras in vivo. *J. Biol. Chem.* 1997, 272, 14093-14097.
3. Whyte, D.B.; Kirschmeier, P.; Hockenberry, T.N.; Nunez Oliva, I.; James, L.; Catino, J.J.; Bishop, W.R.; Pai, J.K. K- and N-Ras are geranylgeranylated in cells treated with farnesyl protein transferase inhibitors. *J. Biol. Chem.* 1997, 272, 14459-14464.
4. Clark, E.A.; Golub, T.R.; Lander, E.C.; Hynes, R.O. Genomic Analysis of Metastasis Reveals an Essential Role for RhoC. *Nature* 2000, 406, 532-535.
5. Zohn, I.M.; Campbell, S.L.; Khosravi-Far, R.; Rossman, K.L.; Der, C.J. Rho family proteins and Ras transformation: the RHOad less traveled gets congested oncogene, 1998, 17, 1415-1438.
6. Sebti, S.M.; Hamilton, A.D. Farnesyltransferase and geranylgeranyltransferase-I inhibitors and cancer therapy: lessons from mechanism and bench-to bedside translational studies. *Oncogene*, 2000, 19, 6584-6593.
7. Aznar, S.; Lacal, J.C. Rho signals to cell growth and apoptosis. *Cancer Letters*, 2001, 165, 1-10.
8. Whitehead, I.P.; Zohn, I.E.; Der, C.J. Rho GTPase-dependent transformation by G-protein-coupled receptors. *Oncogene*, 2001, 20, 1547-1555.
9. Sun, J.; Blaskovich M.A.; Knowles, D.; Qian, Y.; Ohkanda, J.; Bailey, R.D.; Hamilton, A.D.; Sebti, S.M. Antitumor efficacy of a novel class of non-thiol-containing peptidomimetic inhibitors of farnesyltransferase and geranylgeranyltransferase I: Combination therapy with the cytotoxic agents cisplatin, taxol, and gemcitabine. *Cancer Res.* 1999, 59, 4919-4926.
10. Sun, J.; Qian Y.; Hamilton, A.D.; Sebti, S.M. Both farnesyltransferase and geranylgeranyltransferase I inhibitors are required for inhibition of oncogenic K-as prenylation but each alone is sufficient to suppress human tumor growth in nude mouse xenografts *Oncogene*, 1998, 16 1467-1473.
11. Sun, J.; Qian, Y.; Chen, Z.; Marfurt, J.; Hamilton, A.D.; Sebti, S.M. The geranylgeranyltransferase I inhibitor GGTI-298 induces hypophosphorylation of retinoblastoma and partner switching of cyclin-dependent kinase inhibitors - A potential mechanism for GGTI-298 antitumor activity. *J. Biol. Chem.* 1999, 274, 6930-6934.

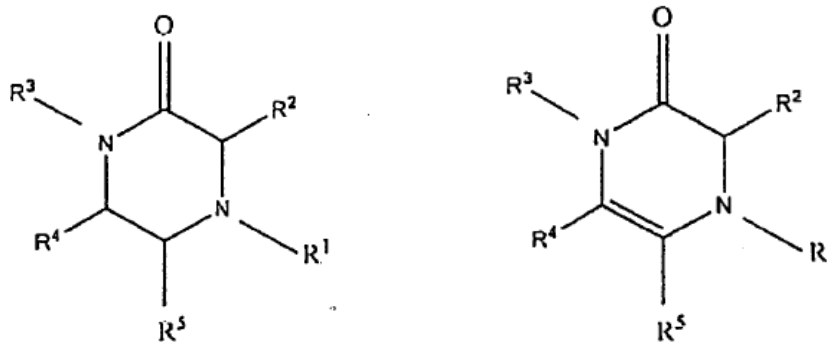
12. Macchia, M.; Jannitti, N.; Gervasi, G.; Danesi, R. Geranylgeranyl diphosphate-based inhibitors of post-translational geranylgeranylation of cellular proteins. *J. Med. Chem.* 1996, 39, 1352-1356.
- 5 13. Zahn, T.J.; Whitney, J.; Weinbaum, C.; Gibbs, R.A. Synthesis and evaluation of GGPP geometric isomers: divergent substrate specificities of FTase and GGTase I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001, 11 1605-1608.
- 10 14. Huber, H.E. Robinson, R.G.; Warkins, A.; Nahas, D.D.; Abrams, M.T.; Buser, C.A.; Lobell, R.B.; Patric, D.; nthony, N.J.; Dinsmore, C.J.; Graham, S.L.; Hartman, G.D.; Lumma, W.C.; Williams, T.M.; Heimbrook, D.C. Anions modulate the potency of geranylgeranyl-protein transferase I inhibitors. *J. Biol. Chem.* 2001, 27, 24457-24465.
- 15 15. Graham, S.L.; deSolms, S.J.; Giuliani, E.A.; Kohl, N.E.; Mosser, S.D.; Oliff, A.I.; Pompliano, D.L.; Rands, E.; Breslin, M.J.; Deana, A.A.; Garsky, V.M.; Scholz, T.H.; Gibbs, J.B.; Smith, R.L. Pseudopeptide inhibitors of Ras farnesyl-protein transferase. *J. Med. Chem.* 1994, 37, 725-732.
- 20 16. Qian, Y.M., Vogt, A.; Vasudevan, A.; Sebti, S.M.; Hamilton, A.D. Selective inhibition of type-I geranylgeranyltransferase in vitro and in whole cells by CAAL peptidomimetics. *Bioorg. Med. Chem.* 1998, 6, 293-299.
- 25 17. Vasudevan, A; Qian, Y.M.; Vogt, A.; Blaskovich, M.A.; Ohkanda, J.; Sebti, S.M.; Hamilton, A.D. Potent, highly selective, and non-thiol inhibitors of protein geranylgeranyltransferase-I, *J. Med. Chem.* 1999, 42, 1333-1340.
- 30 18. Berman, J.M.; Abrams, M.T.; David, J.P.; Greenberg, I.B.; Robinson, R.G.; Buser, C.A.; Huber, H.E.; Koblan, K.S.; Kohl, N.E.; Lobell, R.B.; Graham, S.L.; Hartman, G.D.; Williams, T.M.; Dinsmore, C.J. Aryloxy substituted N-arylpiperazinone as dual inhibitors of farnesyltransferase and geranylgeranyltransferase-I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001, 1411-1415.
- 35 19. DiMaio J. Belleau, B. Synthesis of chiral piperazine-2-ones as model peptidomimetics. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1989, 1687-1689.
- 40 20. A similar observation was seen in all 4-N-Cbz-protected piperazinone derivatives, which resulted in fractional proton integration in the ¹H NMR of these compounds. Two representative ¹H NMR spectra are included for compounds 12a and 16 in the supporting information.
- 45 21. Hunt, J.T.; Lee, V.G.; Leftheris, K.; Seizinger, B.; Carboni, J.; Mabus, J.; Ricca, C.; Yan, N.; Manne, V. Potent, cell active, non-thiol tetrapeptide inhibitors of farnesyltransferase. *J. Med. Chem.* 1996, 39, 353-358.
- 50 22. Sellier, C.; Buschauer, A.; Elz, S.; Schunack, W.; Liebigs Ann. Chem. Zur Synthese von (Z)- und (E)-3-(1H-Imidazol-4-yl)-2-propenammin und einigen 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanaminen. 1992, 317-324.
- 55 23. Matsui, T.; Sugiura, T.; Nakai, H.; Iguchi, S.; Shigeoka, S. Takada, H.; Odagaki, Y.; Nagao, Y.; Ushio, Y.; Ohmoto, K., Iwamura, H.; Yamazaki, S.; Arai, Y.; Kawamura, M. Novel 5-HT₃ antagonists-isoquinolinones and 3-aryl-2-pyridones. *J. Med. Chem.* 1992, 35, 3307-3319.
- 60 24. Yamashita, T.; Tsuru, E.; Banjyo, E.; Doe, M.; Shibata, K.; Yasuda, M.; Gemba, M. Synthesis and opiate activity of pseudo-tetrapeptides containing chiral piperazine-2-one and piperazine derivatives. *Chem. Pharm. Bull.* 1997, 45, 1940-1944.
- 65 25. Se asignaron todos los protones usando COSEY ¹H-¹H, se asignaron y diferenciaron el H-5 axial y H-5 ecuatorial mediante su correlación y patrón de acoplamiento. Se observó NOE entre el H-5 axial y uno de los protones H-7 en el espectro de NOESY. Los espectros de RMN 2D del compuesto 25 se incluyen en la información complementaria.
26. Hoffman, R.W. Flexible molecules with defined shape-conformational design. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1992, 31 1124-1134, and references cited therein.
27. Vogt, A.; Qian, Y.; McGuire, T.F.; Blaskovich, M.A.; Hamilton, A.D.; Sebti, S.M. Protein geranylgeranylation, not farnesylation, is required for G1 to S phase transition in mouse fibroblasts. *Oncogene* 1996, 13, 1991-1999.
28. Strickland, C.L.; Windsor, W.T.; Syto, R.; Wang, L.; Bond, R.; Wu, Z.; Schwartz, J.; Le, H.V.; Beese, L.S.; Weber, P.C. Crystal structure of farnesyl protein transferase complexed with a CaaX peptide and farnesyl diphosphate analogue. *Biochemistry*, 1998, 37, 16601.
29. Nowick, J.S.; Powell, N.A.; Nguyen, T.M.; Noronha, G. An improved method for the synthesis of enantiomerically pure amino acid ester isocyanates. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 7364-7366.
30. Sun, J., Qian, Y. Hamilton, A.D., and Sebti, S.M. Both farnesyltransferase and geranylgeranyltransferase I inhibitors are required for inhibition of oncogenic K-Ras prenylation but each alone is sufficient to suppress human tumor growth in nude mouse xenografts. *Oncogene*, 16(11): 1467-1473, 1998.

31. Sun, J., Qian, Y., Hamilton, A.D. and Sebt, S.M. Ras CAAX peptidomimetic FTI-276 selectively blocks in nude mice the growth of a human lung carcinoma with a K-Ras mutation and a p53 deletion. *Cancer Research*, 55: 4243-4247, 1995.

5

REIVINDICACIONES

1. Compuesto según la fórmula:



5

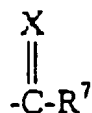
caracterizado porque

10

R³ es un grupo alquenilo o alquilo C₅-C₁₅, un grupo arilo, heterociclo, alquilenarilo, alquenilenarilo, alquilen-heterociclo o alquenilen-heterociclo, en los que dicho grupo alquenilo, alquenileno, arilo o heterociclo puede estar sustituido o no sustituido, un grupo tioéter o éter C₂-C₁₀, un grupo COR, CO₂R, COSR, (CH₂)_nCOR, (CH₂)_nCO₂R o (CH₂)_nCOSR, en los que R es H, un grupo alquenilo o alquilo C₁-C₁₀, un arilo sustituido o no sustituido, un grupo heterociclo, un grupo alquilenarilo, alquenilenarilo, alquilen-heterociclo o alquenilen-heterociclo, en los que dicho grupo alquenilo, alquenileno, arilo o heterociclo está sustituido o no sustituido, o

15

un grupo,



20

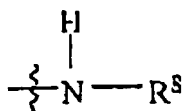
en el que X es O o S, R⁷ es un grupo tioéter, éter, alquenilo o alquilo C₁-C₁₀, un grupo arilo o heterociclo, un grupo alquilenarilo, alquenilenarilo, alquilen-heterociclo o alquenilen-heterociclo, que puede estar sustituido o no sustituido, en el que dicho grupo alquenilo o alquenileno, un grupo amina o alquilenamina que puede estar sustituido o no sustituido en el grupo alquenilo o mono o disustituido o no sustituido en el grupo amina con un grupo alcohol o alquilo C₁-C₄, un residuo de aminoácido o aminoéster en el que la amina de dicho residuo de aminoácido o aminoéster está químicamente unida al carbono del grupo

25



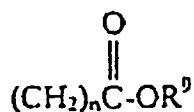
30

o un grupo



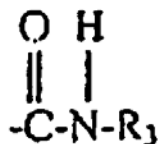
35

en el que R⁸ es H, un grupo alquenilo o alquilo C₁-C₁₀, un grupo arilo, heterociclo, alquilenarilo o alquilen-heterociclo, que puede estar sustituido o no sustituido o un grupo éster de alquenilo



en el que n es 1-4 y dicho grupo alquileo de dicho éster de alquileo puede estar sustituido con un grupo R¹⁰, en el que R⁹ es un grupo alquilo C₁-C₆ y R¹⁰ es un grupo tioéter, éter, alqueno o alquilo C₁-C₈, un grupo arilo, heterociclo, alquilenarilo, alquenilenarilo, alquilen-heterociclo o alquenilen-heterociclo, en los que dicho alquileo, alquenileno, arilo o heterociclo puede estar sustituido o no sustituido, con la condición de que R³, pero no R¹, también puede representar un residuo de aminoácido o aminoéster en el que el grupo amina de dicho residuo de aminoácido o aminoéster forma la amina en la posición alfa con respecto a la cetona en el anillo de pirazinona;

R², R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente H, un grupo alqueno o alquilo C₁-C₁₅, CF₃, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, NH₂, NHR₁, NR₁R₁, COR, OR₁, un grupo arilo, heterociclo, alquilenarilo, alquenilenarilo, alquilen-heterociclo o alquenilen-heterociclo en los que dicho grupo alquileo, alquenileno, arilo o heterociclo puede estar sustituido o no sustituido, un grupo tioéter o éter C₂-C₁₀, CO₂R₁ o COSR₁ en los que R₁ es H, un grupo alqueno o alquilo C₁-C₁₀, un grupo heterociclo o arilo sustituido o no sustituido, un grupo alquilenarilo, alquenilenarilo, alquilen-heterociclo o alquenilen-heterociclo, en los que dicho grupo alquileo, alquenileno, arilo o heterociclo está sustituido o no sustituido, un grupo tioéter que contiene desde 2 hasta 8 átomos de carbono, o un grupo

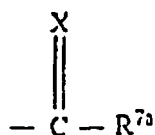


en el que R₃ es H, un grupo tioéter, éter, alqueno o alquilo C₁-C₁₀, con la condición de que al menos uno de R², R⁴ y R⁵ es H;

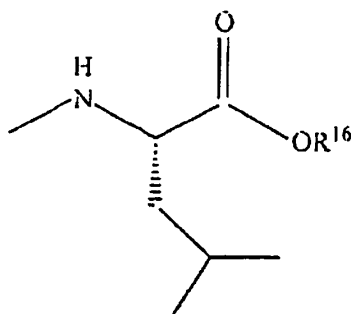
incluyendo dicho compuesto todas las mezclas isoméricas, estereoisómeros aislados, isómeros geométricos e isómeros ópticos de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos

caracterizado porque

R¹ es un grupo



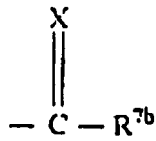
en el que X es O o S, y R^{7a} es



en el que R¹⁶ es Na o H;

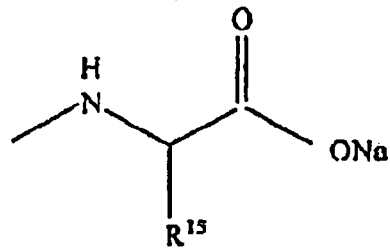
o porque

R¹ es un grupo

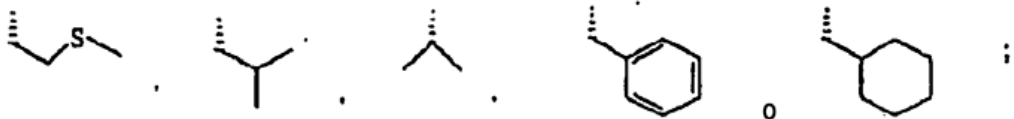


en el que X es O o S, y R^{7b} es

5

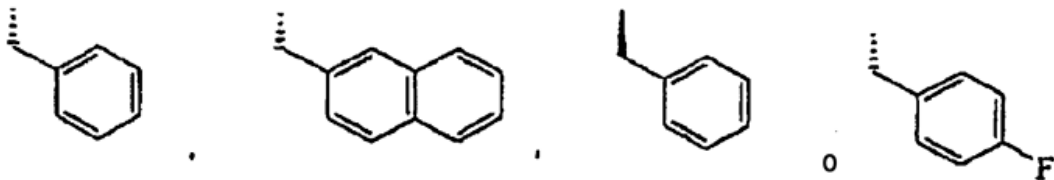


en el que R¹⁵ es un grupo según la estructura:



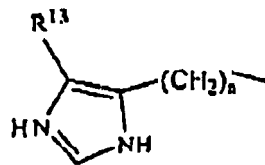
10

2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque R² es un grupo según la estructura:



15

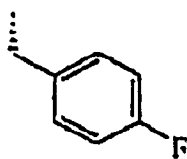
3. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizado porque R³ es un grupo según la estructura:



20

en la que n es 1-3; y

R¹³ es H, CH₃ o



25

4. Composición farmacéutica caracterizado porque comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en combinación con un aditivo, portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 5 5. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la fabricación de un medicamento útil para inhibir la enzima GGTAasa I en un mamífero.
6. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la fabricación de un medicamento útil en el tratamiento de tumores y/o cáncer.
- 10 7. Uso según la reivindicación 6, caracterizado porque el medicamento es útil para tratar un tumor o cáncer en un animal huésped.
- 15 8. Uso según la reivindicación 7, caracterizado porque dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de estómago, de colon, rectal, de hígado, de páncreas, de pulmón, de mama, de cuello uterino, de cuerpo uterino, de ovario, de próstata, de testículos, de vejiga, de riñón, de cerebro/SNC, de cabeza y cuello, de garganta, enfermedad de Hodgkin, leucemia no Hodgkin, mieloma múltiple, leucemia, melanoma de piel, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena aguda, sarcoma de Ewing, cáncer de pulmón de células pequeñas, coriocarcinoma, rhabdomyosarcoma, tumor de Wilms, neuroblastoma, leucemia de células pilosas, de boca/faringe, de esófago, de laringe, melanoma, de riñón y linfoma.
- 20 9. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la fabricación de un medicamento útil en el tratamiento de enfermedad de crecimiento celular hiperproliferativo.
- 25 10. Uso según la reivindicación 9, caracterizado porque el medicamento puede administrarse a la piel de un paciente que padece dicha enfermedad.
11. Uso según la reivindicación 10, caracterizado porque dicha enfermedad de crecimiento celular hiperproliferativo es psoriasis.
- 30 12. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la fabricación de un medicamento útil para tratar artritis, aterosclerosis, hiperplasia de la íntima o enfermedad inflamatoria crónica.
- 35 13. Uso según la reivindicación 12, caracterizado porque dicha enfermedad inflamatoria crónica es artritis reumatoide u osteoartritis.

FIGURA 1
Esquema 1

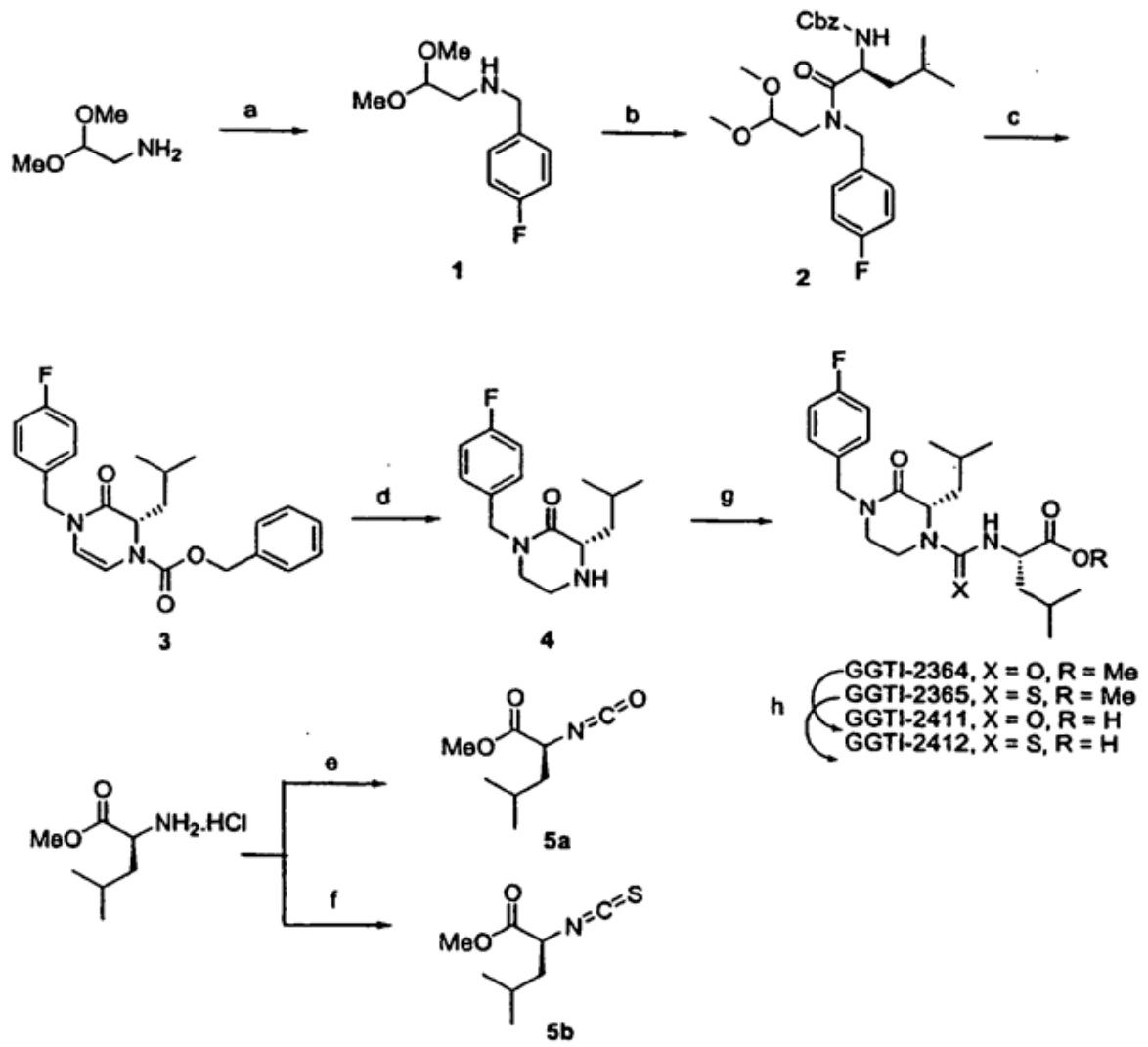


FIGURA 2
Esquema 2

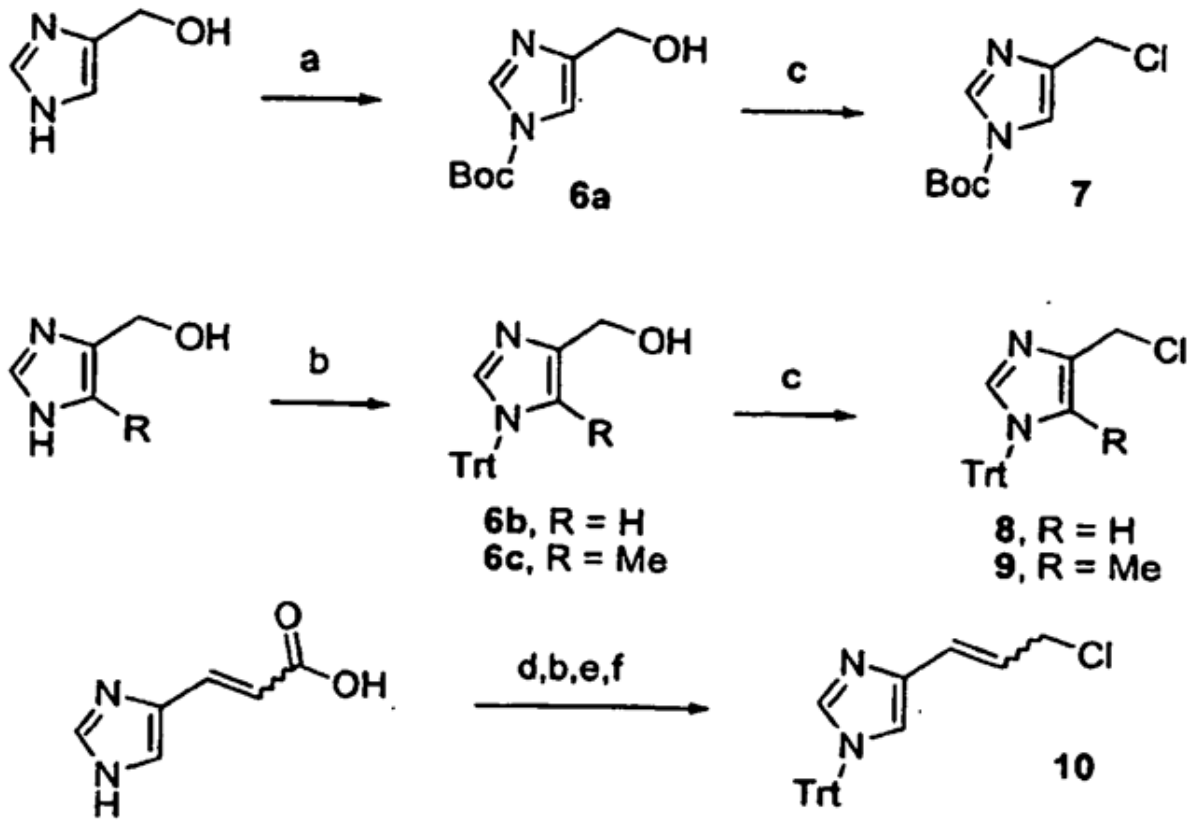


FIGURA 3
Esquema 3

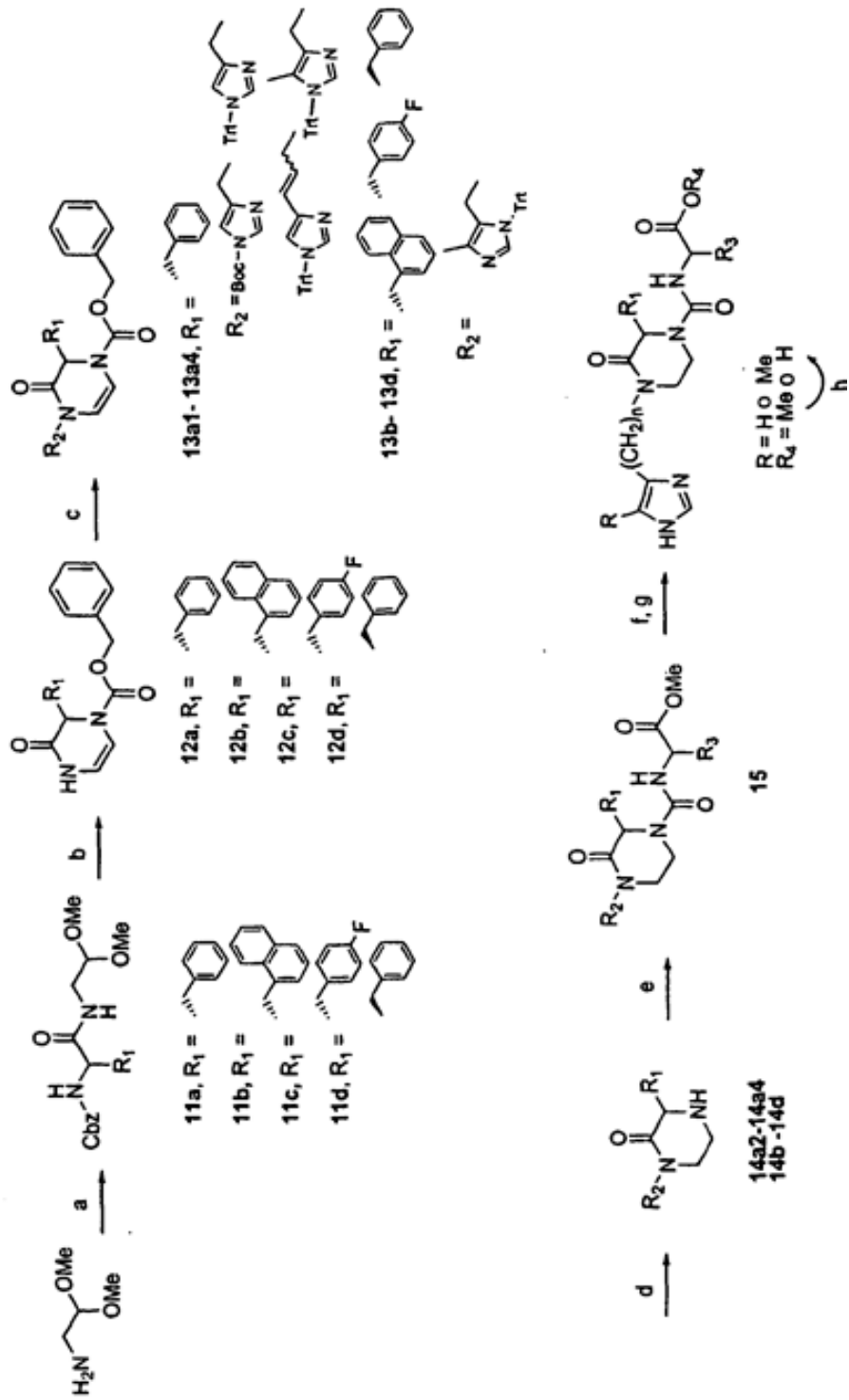


FIGURA 4
Esquema 4

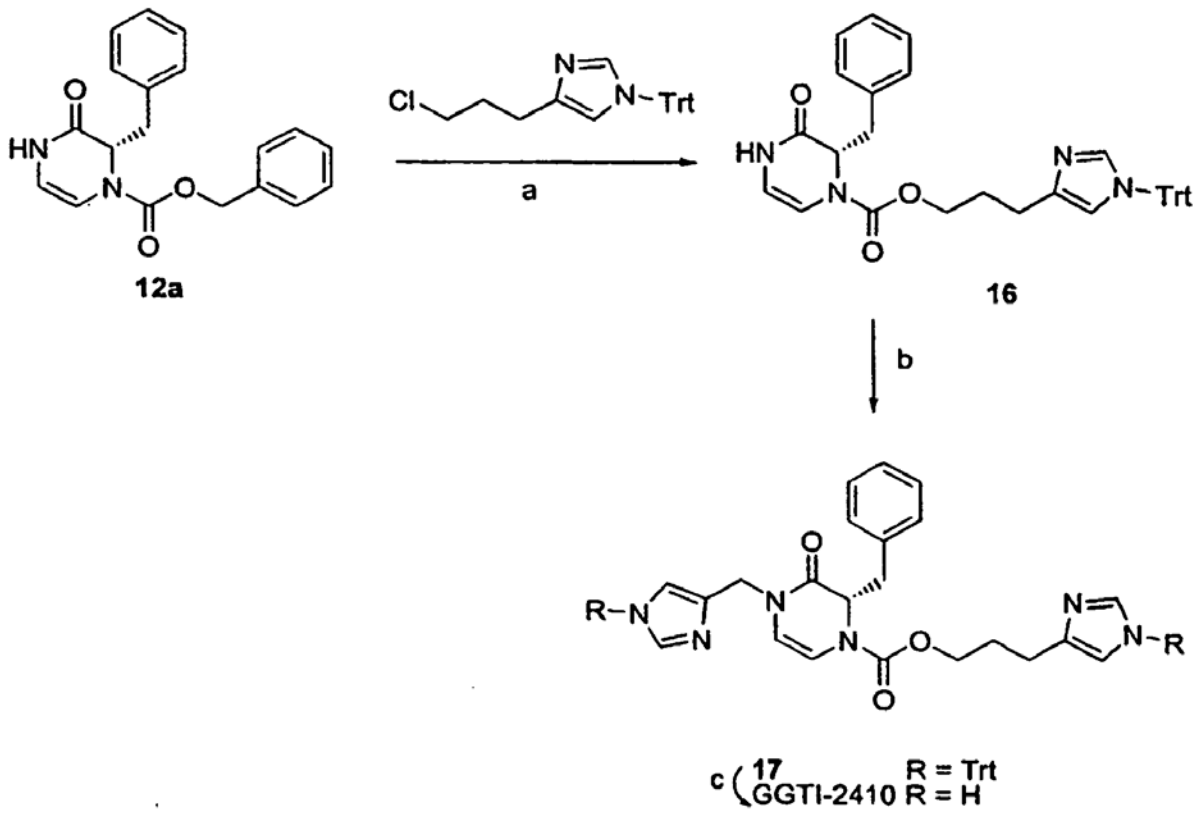


FIGURA 5
Esquema 5

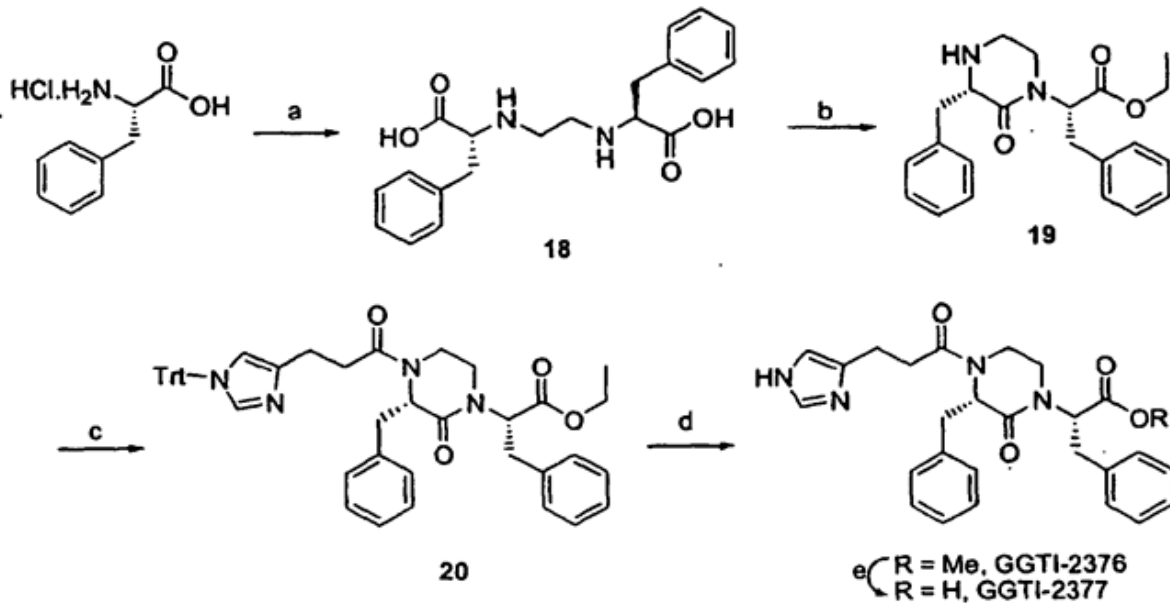


FIGURA 6
Esquema 6

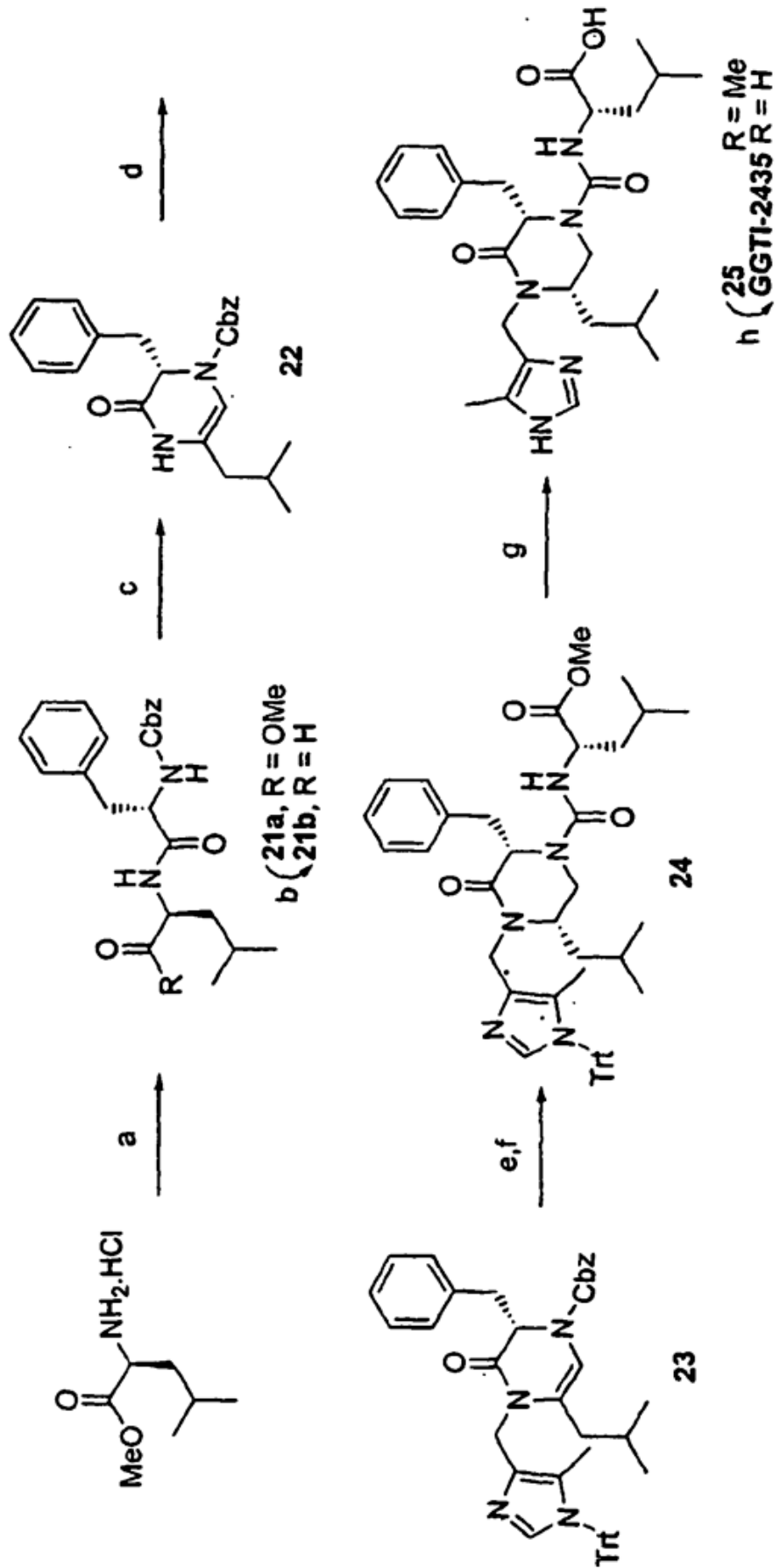


FIGURA 7
Esquema 7

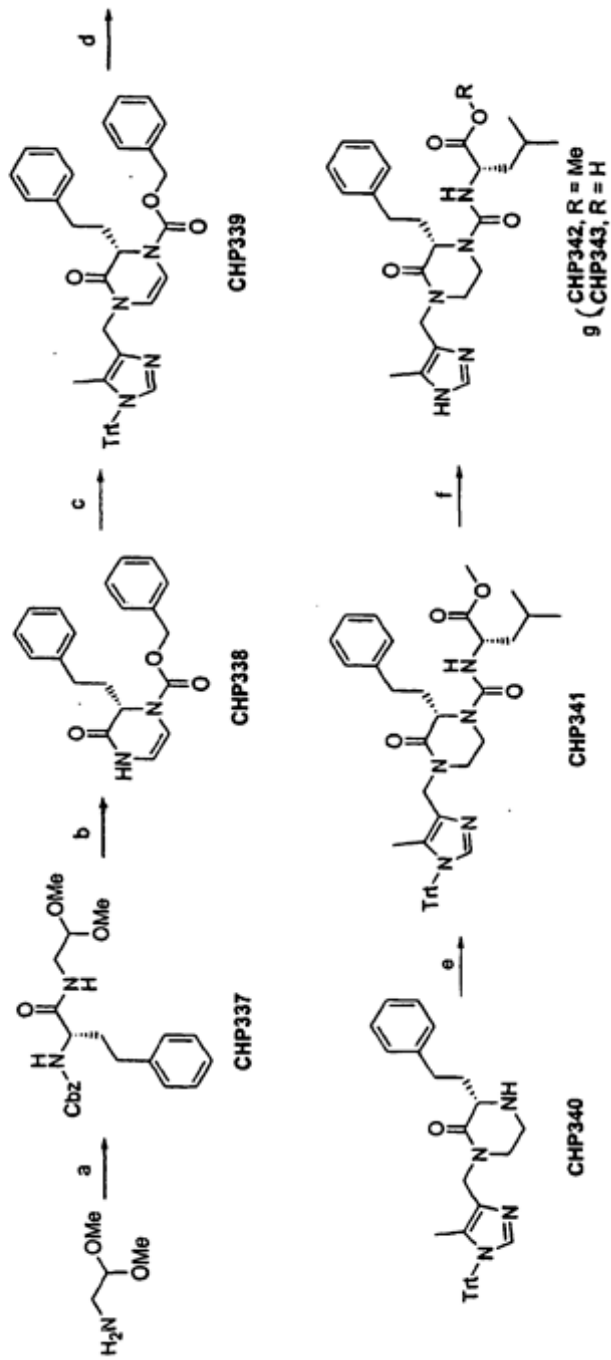


FIGURA 8
Esquema 8

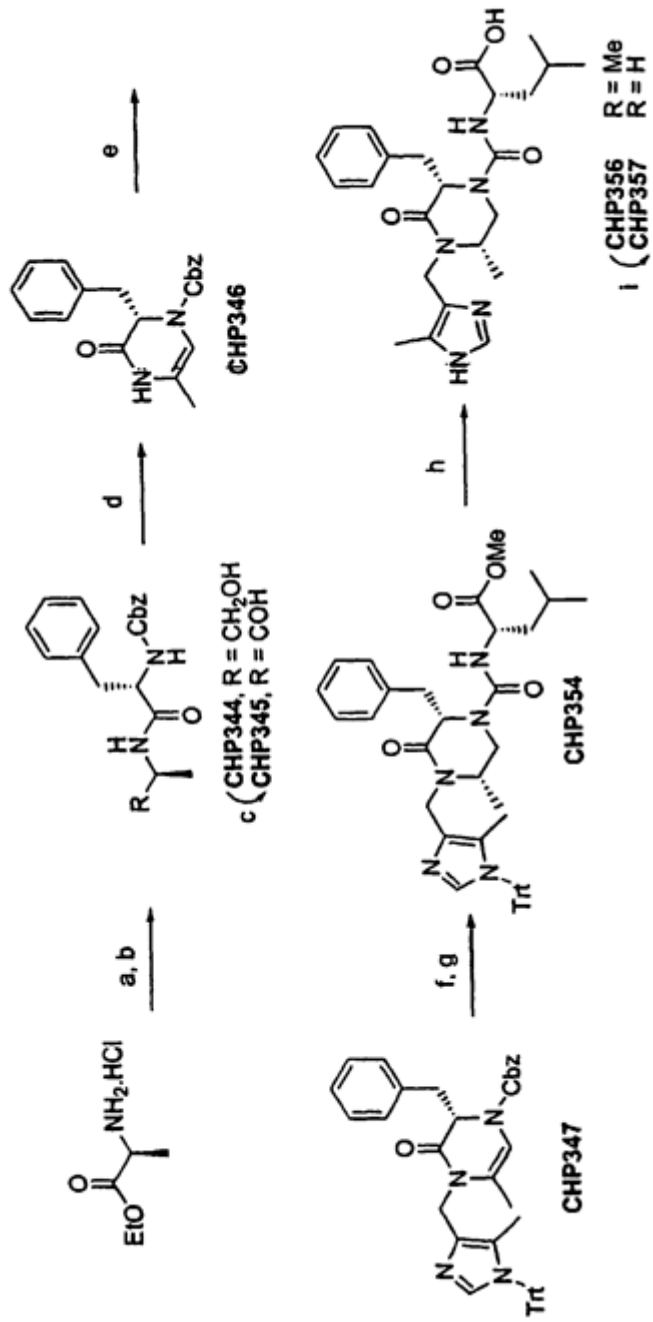
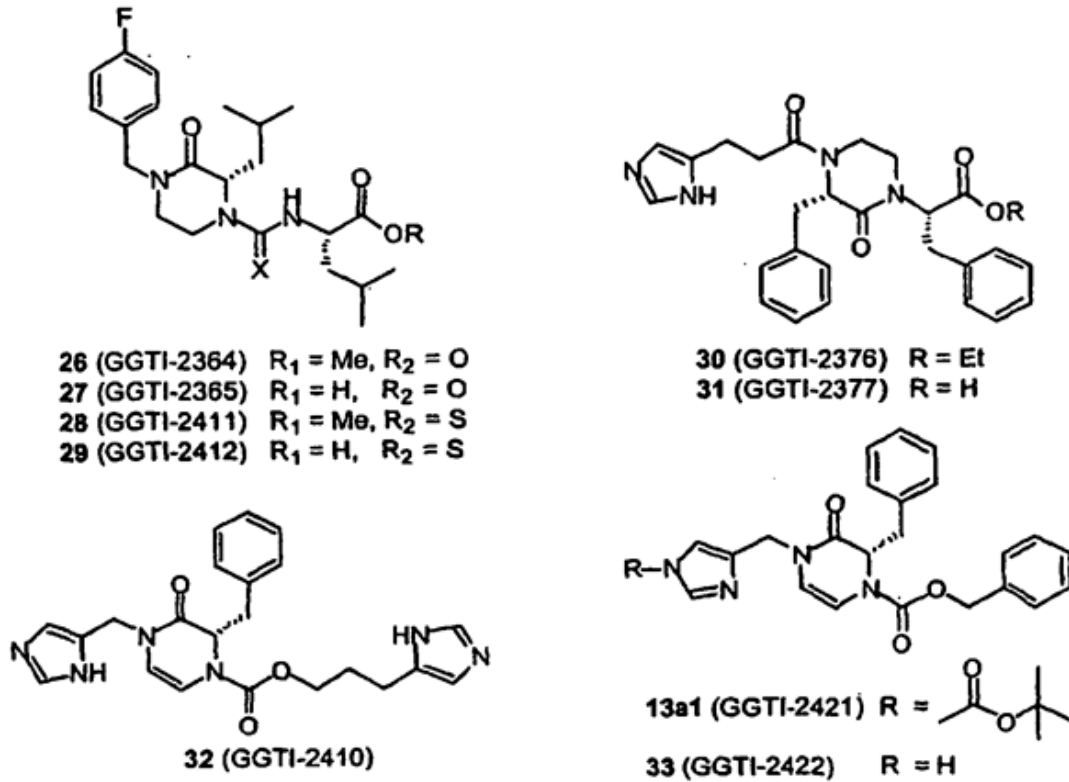


FIGURA 9

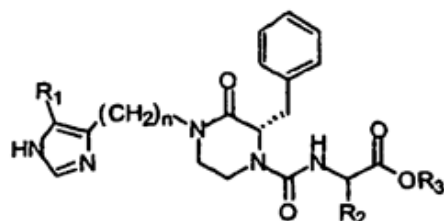
Tabla 1 Datos de inhibición de la GGTasa-I y FTasa para derivados de piperazinona 26-33 y 13a1



n.º	Inhibidores	Cl ₅₀ (nM)		FTasa/ GGTasa	Cl ₅₀ (µM)	
		GGTasa	FTasa		Rap1A	H-Ras
26	GGTI-2364	>10.000	>10.000		20	>30
27	GGTI-2365	5.000	>10.000	> 2	>10	>10
28	GGTI-2411	> 10.000	>10.000		>10	>10
29	GGTI-2412	> 10.000	>10.000		>10	>10
30	GGTI-2376	18.000	8.600	< 0.5	>10	>10
31	GGTI-2377	5.900	7.600	>1	>10	>10
32	GGTI-2410	>10.000	9.300	> 1	>10	>10
13a1	GGTI-2421	125	>10.000	> 80	>10	>10
33	GGTI-2422	9500	>10.000	>1	>10	>10

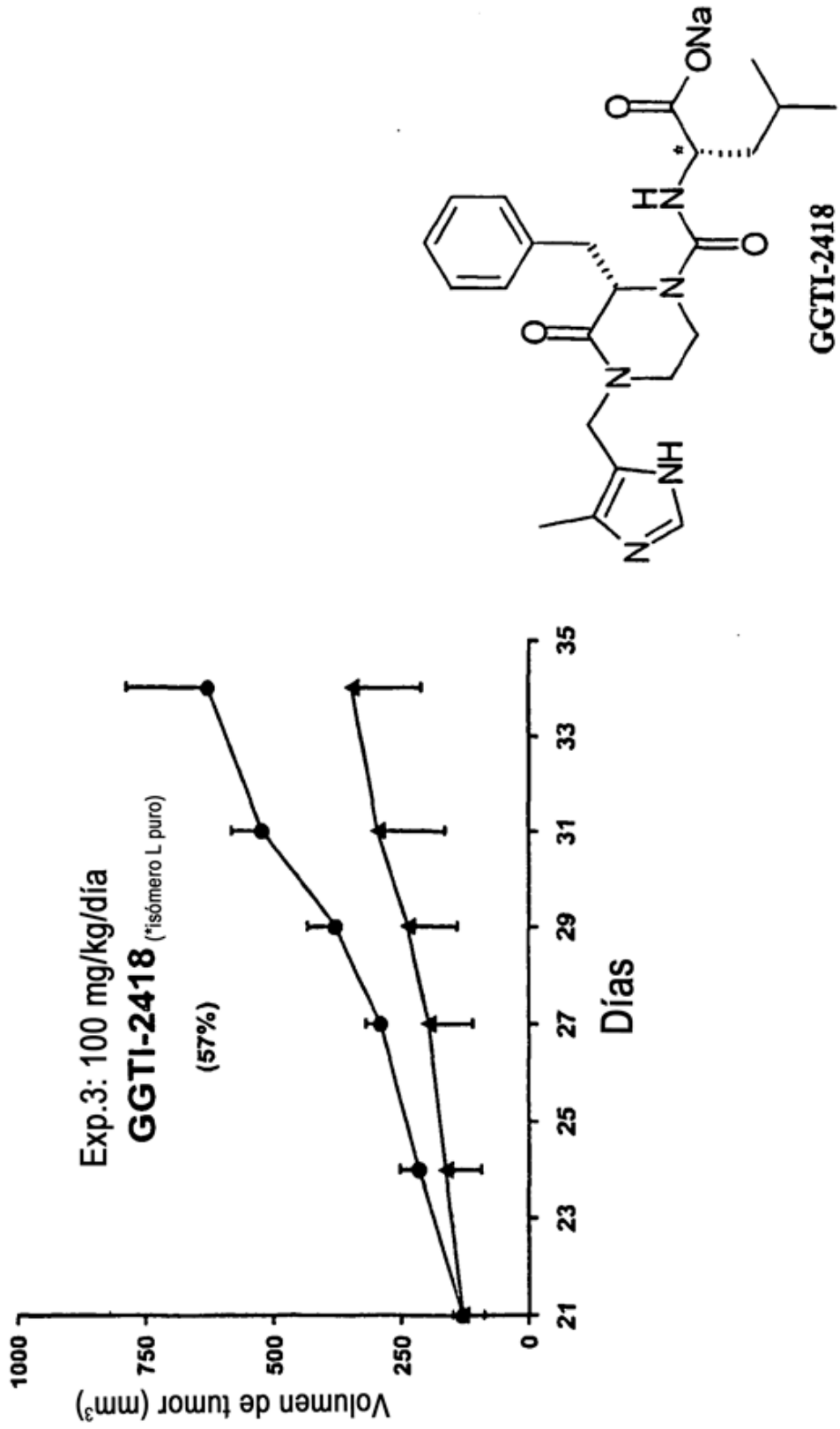
FIGURA 10

Tabla 2 Datos de inhibición de la GGTasa-I y FTasa para derivados de piperazinona 34-53



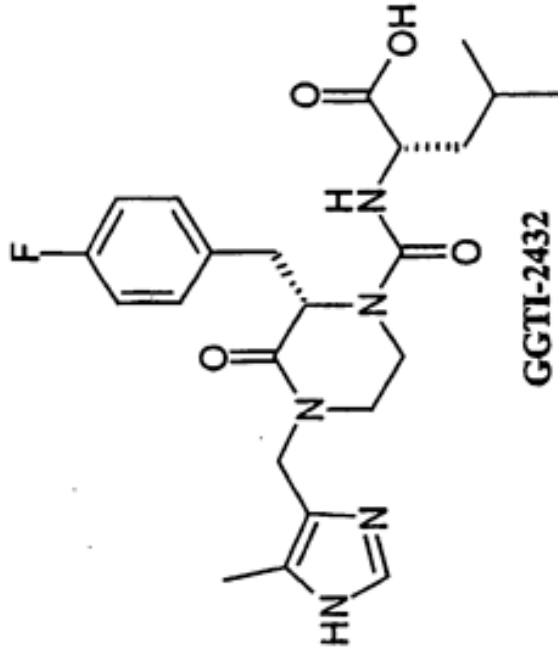
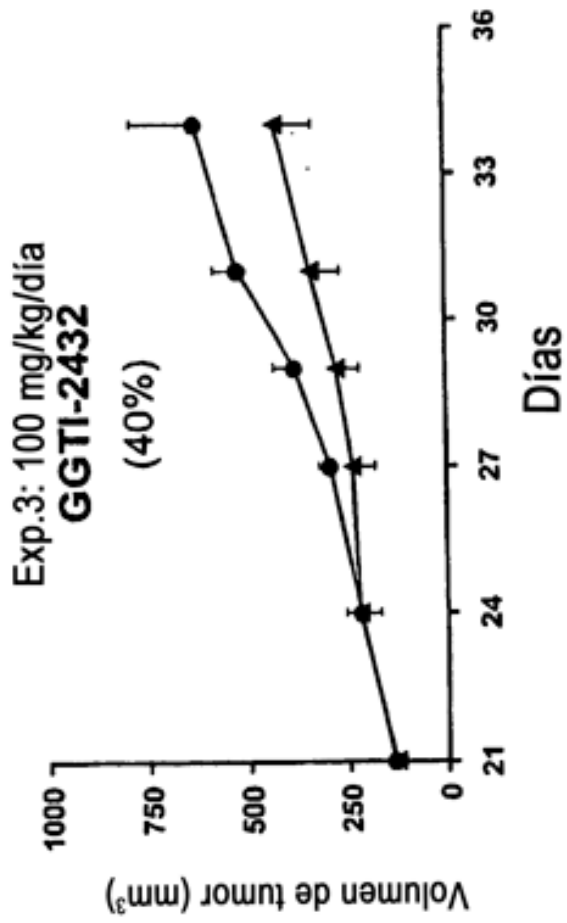
n.º	Inhibidor	n	R ₁	R ₂	R ₃	Cl ₅₀ (nM)		FTasa/ GGTasa	Cl ₅₀ (µM)	
						GGTasa	FTasa		Rap1A	H-Ras
34	GGTI-2413				Me	5300	1800		~ 10	~ 10
35	GGTI-2414	1	H		H	390	210	0.5	>10	>10
36	GGTI-2415				Me	520	>10.000		0.7	>10
37	GGTI-2416	1	H		H	79	3800	48	>10	>10
38	GGTI-2395				Me	9900	>10.000		~ 5	>10
39	GGTI-2396	3	H		H	16	>10.000	>625	>10	>10
40	GGTI-2417				Me	1.000	>10.000		0.3	>10
41	GGTI-2418	1	Me		H	9,5±2,6	58.000± 6083	6105	>10	>10
42	GGTI-2419				Me	380	>10.000		~ 10	>10
43	GGTI-2420	1	Me		H	220	450	2	>10	>10
44	GGTI-2399				Me	>10.000	>10.000		>10	>10
45	GGTI-2400	1	Me		H	>10.000	>10.000		>10	>10
46	GGTI-2401				Me	>10.000	>10.000		>10	>10
47	GGTI-2402	1	Me		H	360	5600	15	>10	>10
48	GGTI-2403				Me	>10.000	>10.000		>10	>10
49	GGTI-2404	1	Me		H	5600	>10.000	>2	>10	>10
50	GGTI-2405	1	Me		Me	6900	>10.000		>10	>10
51	GGTI-2406				H	240	>10.000	42	>10	>10
n.º	Inhibidor	n	R ₁			GGTasa	FTasa		Rap1A	H-Ras
52	GGTI-2407	1	Me			>10.000	>10.000		>10	>10
53	GGTI-2358	1	Me			>10.000	>10.000		>10	>10

Figura 12A



Cl₅₀ *in vitro*: GGTasal = 9,5 nM; FTasa = 58.000 nM
 Cl₅₀ *in vitro*: GGTasal = 0,3 M; FTasa > 50 _M

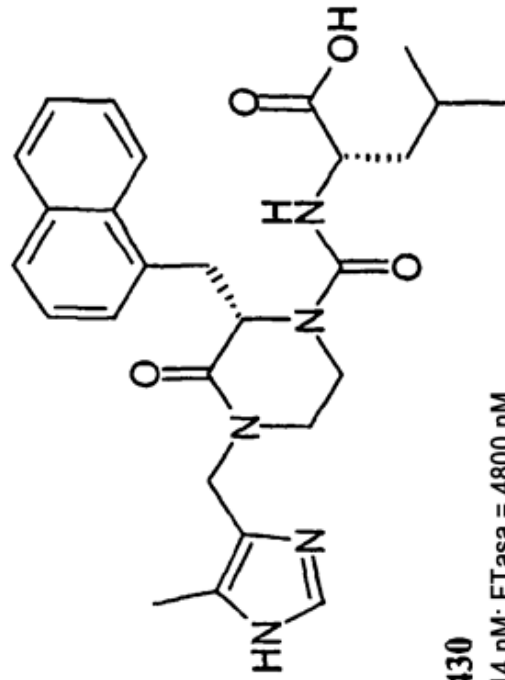
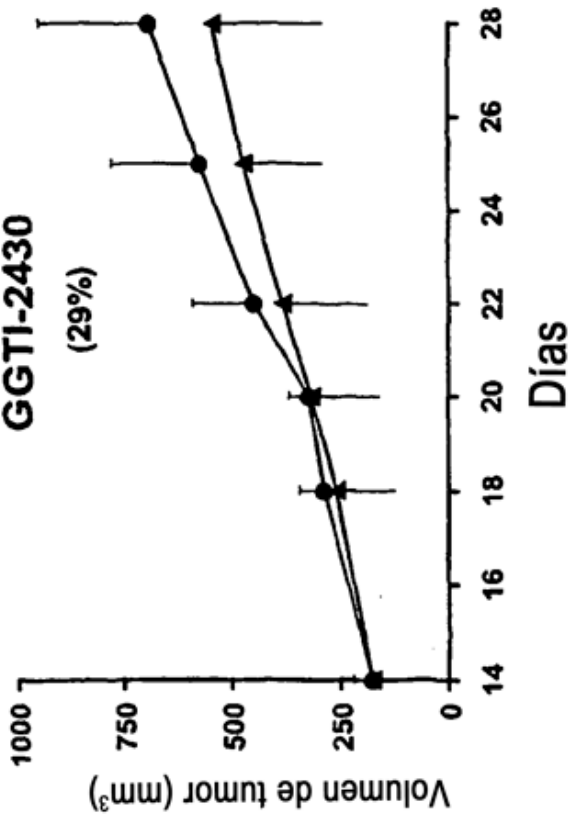
Figura 12B



Cl₅₀ *in vitro*: GGTaskal = 20 nM; FTasa = 170.000 nM
Cl₅₀ *in vitro*: GGTaskal = 0,7_M; FTasa > 50_M

Figura 12C

Exp.2: 65 mg/kg/día
GGTI-2430
(29%)

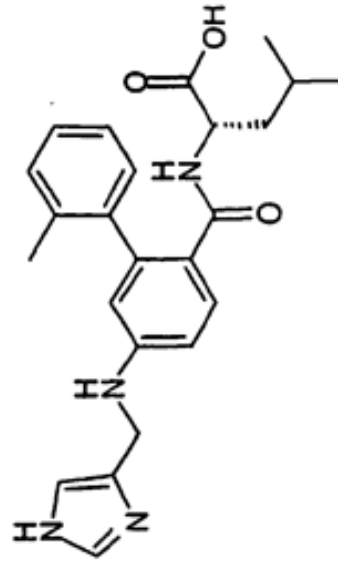
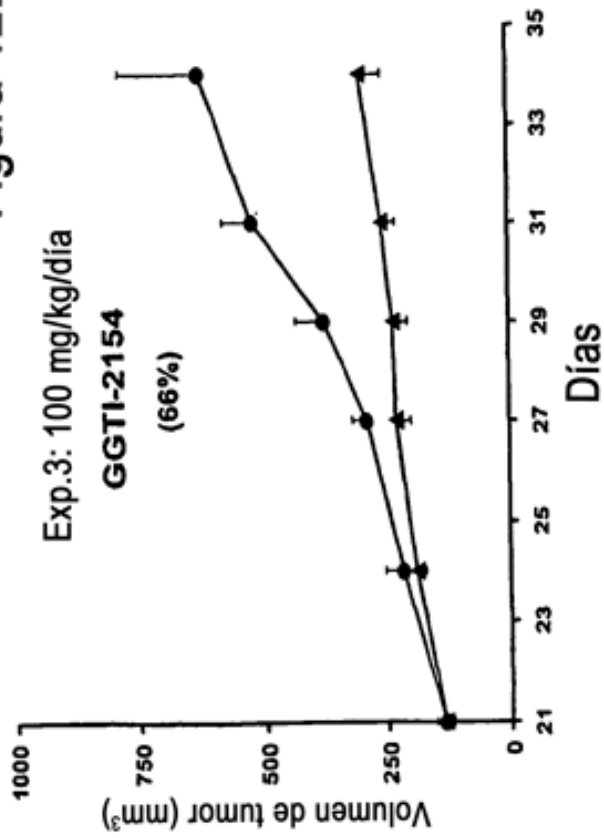


GGTI-2430

Cl₅₀ *in vitro*: GGTasal = 14 nM; FTasa = 4800 nM

Cl₅₀ *in vitro*: GGTasal = 0,7 M; FTasa = 50 _M

Figura 12D



GGTI-2154

Cl₅₀ *in vitro*: GG_TasaI = 20 nM; FTasa = 5600 nM
Cl₅₀ *in vitro*: GG_TasaI = 0,3_M; FTasa > 10_M