

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 609**

51 Int. Cl.:  
**C07D 491/04** (2006.01)  
**A61K 31/407** (2006.01)  
**A61P 3/04** (2006.01)  
**A61P 7/12** (2006.01)  
**A61P 9/00** (2006.01)  
**A61P 11/06** (2006.01)  
**A61P 17/06** (2006.01)  
**A61P 19/02** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09720536 .3**  
96 Fecha de presentación: **11.03.2009**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2283022**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.02.2011**

54 Título: **Furo[3,2-b]pirrol-3-onas como inhibidores de catepsina S**

30 Prioridad:  
**13.03.2008 GB 0804701**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**28.11.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**28.11.2012**

73 Titular/es:  
**AMURA THERAPEUTICS LIMITED (100.0%)**  
**Highfield Court Church Lane**  
**Madingley Cambridge CB23 8AG, GB**

72 Inventor/es:  
**QUIBELL, MARTIN;**  
**WATTS, JOHN PAUL y**  
**FLINN, NICHOLAS SEAN**

74 Agente/Representante:  
**PÉREZ BARQUÍN, Eliana**

ES 2 391 609 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

Furo[3,2-b]pirrol-3-onas como inhibidores de catepsina S

5 La presente invención se refiere a compuestos que son inhibidores de cisteína proteinasas, a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y a su uso en terapia. De forma más específica, la invención se refiere a compuestos que son inhibidores de catepsina S, una cisteína proteinasa del clan CA. Tales compuestos son particularmente útiles para el tratamiento terapéutico *in vivo* de enfermedades en las que está involucrada catepsina S.

10

**Antecedentes de la invención**

15 Las proteinasas forman un grupo considerable de moléculas biológicas que, hasta la fecha, constituyen aproximadamente el 2% de todos los productos génicos identificados después de análisis de varios programas de secuenciación del genoma completo. Las proteinasas han demostrado su participación en una enorme diversidad de procesos biológicos. Esta acción hidrolítica se lleva a cabo inicialmente mediante el reconocimiento, luego unión a superficies electrónicas tridimensionales particulares mostradas por una proteína, que alinean el enlace para la escisión de forma precisa en el sitio catalítico de la proteinasa. La hidrólisis catalítica comienza entonces mediante el ataque nucleófilo del enlace amida que se va a escindir, bien mediante una cadena lateral aminoacídica de la propia

20 proteinasa, o bien mediante la acción de una molécula de agua que está unida a, y activada por la proteinasa. Las proteinasas en las que el nucleófilo atacante es la cadena lateral tiol de un residuo Cys se conocen como cisteína proteinasas. La clasificación general de "cisteína proteinasa" contiene muchos miembros encontrados en una amplia gama de organismos, desde virus, bacterias, protozoos, plantas y hongos, hasta animales.

25 Catepsina S y, de hecho, muchas otras proteinasas importantes de mamíferos pertenecen a la familia CAC1 del tipo papaína (para una descripción exhaustiva véase Barrett, A.J *et al*, en 'Handbook of Proteolytic Enzymes', Eds. Barrett, A. J., Rawlings, N. D., and Woessner, J. F. Publ. Academic Press, 1998).

30 Hasta la fecha, las cisteína proteinasas se han clasificado en cinco clanes, CA, CB, CC, CD y CE (Barrett, A. J. *et al*, 1998). Una proteinasa de la "papaína" de la fruta tropical papaya constituye los cimientos del clan CA, que en la actualidad contiene más de 80 entradas diferenciadas y completas en diversas bases de datos de secuencias, esperándose muchas más a partir de los actuales esfuerzos de secuenciación del genoma. Las proteinasas del clan CA / familia C1 se han relacionado con una multitud de funciones internas y procesos de enfermedad, por ejemplo, proteinasas humanas tales como catepsina K (osteoporosis, osteoartritis), catepsina S (esclerosis múltiple, artritis reumatoide, trastornos autoinmunitarios), catepsina L (metástasis), catepsina B (metástasis, artritis), catepsina F (procesamiento de antígenos), catepsina V (selección de linfocitos), dipeptidil peptidasa I (activación de la serina

35 proteinasa de granulocitos) o proteinasas parásitas tales como falcipaina (parásito de la malaria *Plasmodium falciparum*) y cruzipaina (infección por *Trypanosoma cruzi*).

40 Existe en la actualidad una enorme necesidad no satisfecha de medicamentos inocuos para administración oral para el tratamiento de enfermedades antiinflamatorias con base autoinmunitaria tales como artritis reumatoide, esclerosis múltiple, psoriasis, asma, aterosclerosis y similares. La inhibición terapéutica de catepsina S ha sido de gran interés para la industria farmacéutica como posible diana para la modulación del sistema inmunitario. Catepsina S es una cisteína proteinasa lisosomal que aumenta su nivel de receptores de forma específica en condiciones inflamatorias.

45 Es expresada en grandes cantidades por el bazo, en células presentadores de antígenos específicas (APC) y otras células de la clase MHC II positivas y es inducible por IFN- $\gamma$ . La catepsina S intracelular procesa de forma específica cadenas no variables, una proteína implicada en la carga correcta de MHC-II con antígenos (una etapa clave en la generación de una respuesta inmunitaria) (véase Shi, G. P. *et al.*, Immunity, 10(2). 197-206, 1999; Lui, W. and Spero, D. M. Drug News Perspect. 17(6), 357-363, 2004). El complejo MHC-II / antígeno se despliega seguidamente sobre la superficie de las APC, para interactuar con, y activar los linfocitos. La ruptura de la presentación de antígenos constituye un enfoque validado para el tratamiento de enfermedades con un componente autoinmunitario tales como artritis reumatoide (por ejemplo, véase Podolin, P.L., *et al.*, Inflamm Res 50: S159.2001), esclerosis múltiple y miastania gravis.

55 Además de su función intracelular en la presentación de antígenos, la catepsina S es segregada por los macrófagos que se infiltran en sitios de inflamación, para ayudar a la proteólisis de proteínas y facilitar la fagocitosis. Sin embargo, en situaciones de inflamación crónica, la catepsina S es responsable de la degradación de proteínas del tejido estructural y también media en el dolor. Se ha implicado catepsina S en la destrucción del cartílago articular en artritis reumatoide y osteoartritis (por ejemplo, véase Hou, W-S. *et al*, Arthritis and Rheumatism, 46(3), 663-674, 2002 y referencias citadas en el mismo), lesión en tejido vascular en aterosclerosis (por ejemplo, véase Rodgers, K. J. *et al.*, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 26, 851-6, 2006) y lesión en el tejido pulmonar en enfermedad pulmonar obstructiva crónica (por ejemplo, véase Shapiro, S. D. Biochem. Soc. Trans. 30(2), 98-102, 2002 y referencias citadas en el mismo). Por tanto, un inhibidor de catepsina S tiene el potencial de abordar ambas enfermedades mediadas por la presentación de antígenos y lesión en la matriz extracelular.

60

65

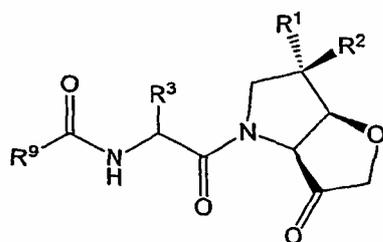
Además, la catepsina S ha demostrado que es crítica para el mantenimiento de dolor neuropático y activación de la

microglia medular en ratas con lesiones del nervio periférico (véase Clark, A. K. *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 104(25), 10655-10660, 2007; Barclay, J., *et al.*, Pain, 130(3), 225-234, 2007). Por tanto, la inhibición de catepsina S tiene potencial terapéutico en el tratamiento de dolor neuropático (por ejemplo, véase el documento WO-A-03020287).

5 En la técnica anterior, el desarrollo de inhibidores de cisteína proteinasa para uso humano ha sido recientemente un área de intensa actividad (por ejemplo, véase Deaton, D. N. and Kumar, S., Prog. Med. Chem. 42, 245-375, 2004; Bromme, D. and Kaleta, J., Curr. Pharm. Des., 8, 1639-1658, 2002; Kim, W. and Kang, K., Expert Opin. Ther. Patents, 12(3), 419-432, 2002; Leung-Toung, R. *et al.* Curr. Med. Chem., 9, 979-1002, 2002; Lecaille, F. *et al.*, Chem. Rev., 102, 4459-4488, 2002; Hernandez, A. A. and Roush, W. R., Curr. Opin. Chem. Biol., 6, 459-465, 2002; Link, J.O. and Zipfel, S. Curr. Opin. Drug Discov. Dev., 9(4), 471-482, 2006). Considerando los miembros de la familia CAC1, se ha puesto particular énfasis en el desarrollo de inhibidores de catepsinas humanas, principalmente catepsina K (osteoporosis) y catepsina S (trastornos autoinmunitarios) mediante el uso de enlace covalente pero reversible de péptidos y nitrilos peptidomiméticos (por ejemplo, véase Bekkali, Y. *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett., 17(9), 2465-2469, 2007; documentos WO-A-07137738, WO-A-07003056), péptidos lineales y cíclicos y cetonas peptidomiméticas (por ejemplo, véase Veber, D. F. and Thompson, S. K., Curr. Opin. Drug Discovery Dev., 3(4), 362-369, 2000; documentos WO-A-02057270, WO-A-04007501, WO-A-06064286, WO-A-05066180, WO-A-0069855), cetoheterociclos (por ejemplo, véase Palmer, J. T. *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett., 16(11), 2909-2914, 2006, documento WO-A-04000838).  $\alpha$ -cetoamidas (por ejemplo, véase el documento WO-A-06102243), cianoamidas (documentos WO-A-01077073, WO-A-01068645) y arilnitrilos (por ejemplo, véanse los documentos WO-A-07080191, WO-A-07039470, WO-A-06018284, WO-A-05121106, WO-A-04000843). La inhibición de proteasas de CAC1 por compuestos con enlace no covalente se ha descrito ampliamente en la bibliografía. Se ha puesto énfasis particular en la inhibición de catepsina K por arilaminoetilamidas (por ejemplo, véase Altmann, E., *et al.*, J. Med. Chem., 45(12), 2352-2354, 2002; Chatterjee, A.K. *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett., 17(10), 2899-2903, 2007; documentos US-20050113356, US-20050107368, US-20050118568) y pirazoles o piperidinas sustituidos (por ejemplo, véase Wei, J., *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett., 17(20), 5525-5528, 2007; documentos US-2007117785, US-2003073672, WO-A-02020013).

30 Así, la técnica anterior describe potentes inhibidores *in vitro* de catepsina S e inhibidores que muestran eficacia en numerosos modelos animales de enfermedad. Sin embargo, las muchas dificultades en el desarrollo de un tratamiento terapéutico humano para la inhibición de catepsina S también son evidentes puesto que en la actualidad solo hay un compuesto en fase de desarrollo clínico (RWJ-445380 para artritis reumatoide y psoriasis).

35 Recientemente, Quibell, M. (documento WO-A-02057270) describió un nuevo motivo para la inhibición general de proteinasas CAC1 basado en una cetona cis-5,5-bicíclica (1).



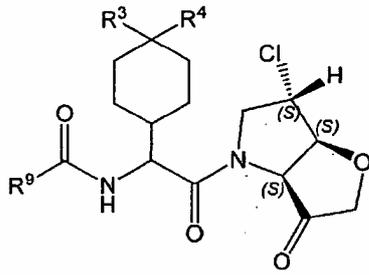
(1)

40 Basándose en este motivo, se descubrieron inhibidores muy potentes y selectivos de catepsina K (véanse los documentos WO-A-0807109, WO-A-0807103, WO-A-0807130, WO-A-0807114, WO-A-0807127, WO-A-0807107, WO-A-0807112). Por otro lado, el documento, WO 2007144379 describe compuestos bicíclicos útiles como inhibidores de catepsina S y el documento WO 2005066180 describe compuestos que son inhibidores de catepsina K. Los autores de la presente invención han descubierto ahora un pequeño género de 6-(S)-clorotetrahidrofuro[3,2-b]pirrol-3-onas que presentan una potente y selectiva inhibición *in vitro* frente a catepsina S humana.

#### 45 Exposición de la invención

Un primer aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal, hidrato o complejo farmacéuticamente aceptable del mismo,

50



(I)

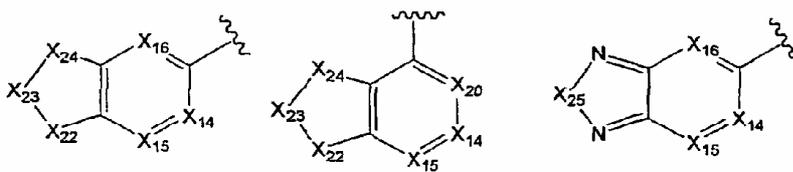
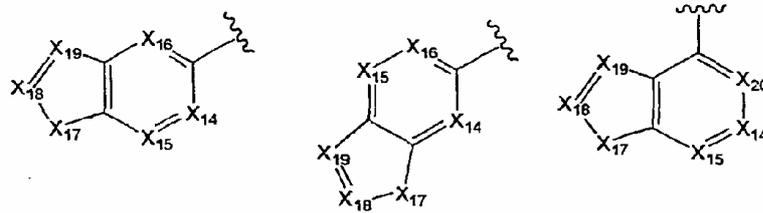
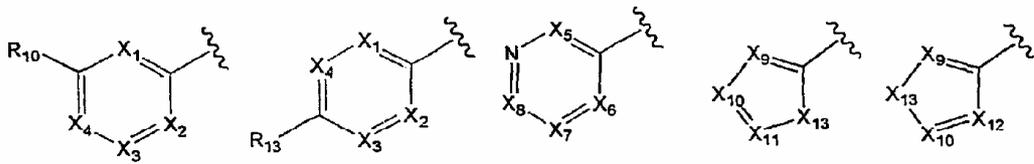
en la que:

5 uno de R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es H, y el otro se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> y aralquilo C<sub>6-12</sub>;

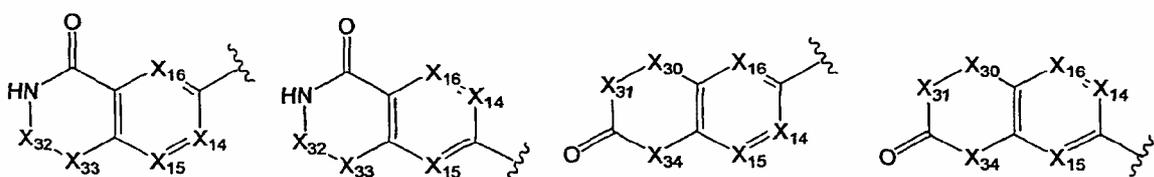
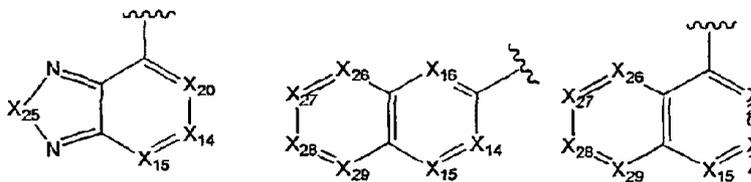
o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub> y halo;

R<sup>9</sup> se selecciona de los siguientes:

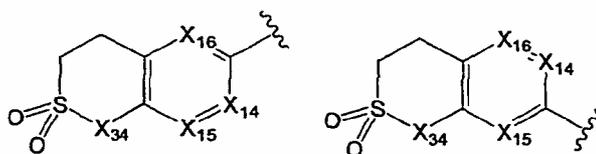
10



15



20



en los que:

- 5  $X_1, X_2, X_3, X_4, X_{14}, X_{15}, X_{16}$  y  $X_{20}$  se seleccionan cada uno independientemente de:  
 CH, C-(alquilo  $C_{1-6}$ ), C-(alcoxi  $C_{1-6}$ ), C-halo y N;  
 tal que un máximo de dos de  $X_1, X_2, X_3, X_4, X_{14}, X_{15}, X_{16}$  y  $X_{20}$  se seleccionan de N, C-halo y C-(alcoxi  $C_{1-6}$ );
- 10  $X_5, X_6, X_7$  y  $X_8$  se seleccionan cada uno independientemente de:  
 CH, C-(alquilo  $C_{1-6}$ ), C-(alcoxi  $C_{1-6}$ ), C-halo, N y C-OH;  
 tal que un máximo de uno de  $X_5, X_6, X_7$  y  $X_8$  es N, C-halo, C-OH o C-(alcoxi  $C_{1-6}$ );
- 15  $X_9$  y  $X_{12}$  se seleccionan cada uno independientemente de:  
 CH, C-(alquilo  $C_{1-6}$ ), C-(alcoxi  $C_{1-6}$ ), C-halo y N;
- 20  $X_{10}$  y  $X_{11}$  se seleccionan cada uno independientemente de:  
 CH, C-(alquilo  $C_{1-6}$ ), C-(alcoxi  $C_{1-6}$ ), C-halo, N y  $R_{10}$ ;
- 25  $X_{19}$  se selecciona de:  
 CH, C-(alquilo  $C_{1-6}$ ), C-(alcoxi  $C_{1-6}$ ), C-C(O)NH<sub>2</sub>, C-C(O)NH(alquilo  $C_{1-6}$ ), C-C(O)N(alquilo  $C_{1-6}$ )<sub>2</sub>, C-halo y N;
- 30  $X_{18}$  se selecciona de:  
 CH, C-(alquilo  $C_{1-6}$ ), C-(alcoxi  $C_{1-6}$ ), C-NH<sub>2</sub>, C-N(alquilo  $C_{1-6}$ )<sub>2</sub>, C-NH(alquilo  $C_{1-6}$ ), C-NHC(O)alquilo  $C_{1-6}$ , C-halo y N;  
 o cuando  $X_{19}$  es CH, C-(alquilo  $C_{1-6}$ ), o C-halo entonces  $X_{18}$  puede estar adicionalmente seleccionado de C-C(O)NH<sub>2</sub>  
 y C-C(O)N(alquilo  $C_{1-6}$ )<sub>2</sub>;
- 35  $X_{13}$  y  $X_{17}$  se seleccionan cada uno independientemente de:  
 O, S, NH y N-(alquilo  $C_{1-6}$ );
- 40  $X_{22}$  y  $X_{24}$  se seleccionan cada uno independientemente de:  
 CH<sub>2</sub>, CH-(alquilo  $C_{1-6}$ ), O, S, NH, NMe y  $\text{>C=O}$ ;
- 45  $X_{23}$  se selecciona de:  
 CH<sub>2</sub>, CH-(alquilo  $C_{1-6}$ ), C-(alquilo  $C_{1-6}$ )<sub>2</sub>, NH y NMe;  
 o cuando cualquiera de  $X_{22}$  o  $X_{24}$  son diferentes de  $\text{>C=O}$  entonces  $X_{23}$  puede ser adicionalmente  $\text{>C=O}$  o  $\text{>S(O)}_2$ ;
- 50  $X_{25}$  se selecciona de:  
 O, S, NH y N(alquilo  $C_{1-6}$ );
- 55  $X_{26}, X_{27}, X_{28}$  y  $X_{29}$  se seleccionan cada uno independientemente de:  
 CH, C-(alquilo  $C_{1-6}$ ), C-(alcoxi  $C_{1-6}$ ), C-OH, C-halo y N;  
 tal que un máximo de dos de  $X_{26}, X_{27}, X_{28}$  y  $X_{29}$  se seleccionan de C-(alcoxi  $C_{1-6}$ ), C-OH, C-halo y N;

X<sub>30</sub> se selecciona de:

CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, NH, NMe, O, S y  $\text{>C=O}$ ;

5 X<sub>31</sub> se selecciona de:

CH<sub>2</sub>, NH y NMe;

10 o cuando X<sub>30</sub> es diferente de  $\text{>C=O}$ , O o S entonces X<sub>31</sub> puede ser adicionalmente  $\text{>C=O}$  u O;

X<sub>32</sub> se selecciona de:

CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, NH, NMe y  $\text{>C=O}$ ;

15 X<sub>33</sub> se selecciona de:

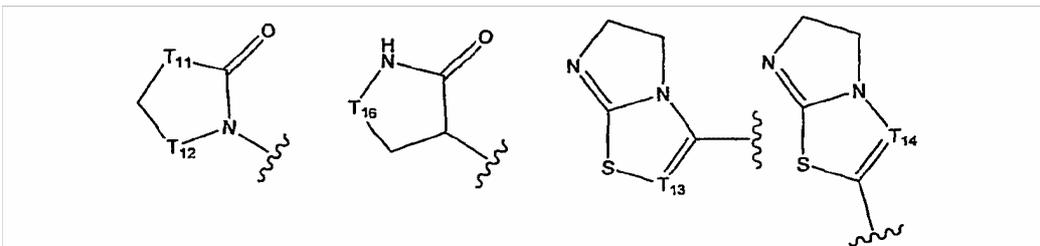
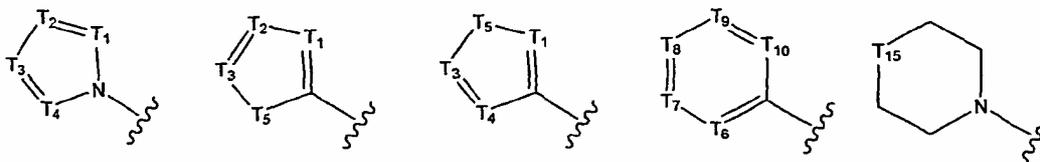
CH<sub>2</sub>, NH y NMe;

20 o cuando X<sub>32</sub> es diferente de  $\text{>C=O}$  entonces X<sub>33</sub> puede ser adicionalmente  $\text{>C=O}$  u O;

X<sub>34</sub> se selecciona de:

NH y NMe;

25 R<sub>10</sub> se selecciona de:



30 en los que:

T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub> se seleccionan cada uno independientemente de:

35 CH, C-(alquilo C<sub>1-6</sub>), C-(alcoxi C<sub>1-6</sub>), C-NH<sub>2</sub>, C-NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), C-N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, C-halo y N;

tal que un máximo de uno de T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub> es C-(alcoxi C<sub>1-6</sub>), C-NH<sub>2</sub>, C-NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), C-N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub> o C-halo;

T<sub>5</sub> se selecciona de:

40 O, S, NH y N(alquilo C<sub>1-6</sub>);

T<sub>6</sub>, T<sub>7</sub>, T<sub>8</sub>, T<sub>9</sub> y T<sub>10</sub> se seleccionan cada uno independientemente de:

45 CH, C-(alquilo C<sub>1-6</sub>), C-(alcoxi C<sub>1-6</sub>), C-NH<sub>2</sub>, C-NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), C-N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, C-halo y N;

tal que un máximo de dos de T<sub>6</sub>, T<sub>7</sub>, T<sub>8</sub>, T<sub>9</sub> y T<sub>10</sub> se seleccionan de C-(alcoxi C<sub>1-6</sub>), C-NH<sub>2</sub>, C-NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), C-N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, C-halo y N;

T<sub>11</sub> se selecciona de:

CH<sub>2</sub>, NH y N(alquilo C<sub>1-6</sub>);

5 T<sub>12</sub> se selecciona de:

CH<sub>2</sub>, NH, N(alquilo C<sub>1-6</sub>) y  $\backslash$ C=O;

T<sub>13</sub> y T<sub>14</sub> se seleccionan cada uno independientemente de:

10

CH, C-(alquilo C<sub>1-6</sub>) y C-halo;

T<sub>15</sub> se selecciona de:

15

O, NH y N(alquilo C<sub>1-6</sub>);

T<sub>16</sub> se selecciona de:

CH<sub>2</sub> y  $\backslash$ C=O;

20

o R<sub>10</sub> se selecciona de:

H, alquilo C<sub>1-6</sub>, OH, alcoxi C<sub>1-6</sub>, NO<sub>2</sub>, halo, CN, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), C(O)N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, C(O)NH(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), S(O)<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), S(O)<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>) y (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

25

donde n es 0 o 1;

y R<sup>11</sup> se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub>, C(O)alquilo C<sub>1-6</sub>, C(O)(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), C(O)(arilo), C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), C(O)N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, C(O)NH(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), C(O)O(alquilo C<sub>1-6</sub>), C(O)O(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), C(O)O(arilo), S(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), S(O)<sub>2</sub>(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), S(O)<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>) y S(O)<sub>2</sub>(arilo);

30

y R<sup>12</sup> se selecciona de H y alquilo C<sub>1-6</sub>.

35

R<sub>13</sub> se selecciona de:

C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), C(O)N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, C(O)NH(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), S(O)<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), S(O)<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>) y (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>;

40

donde n es 0 o 1;

y R<sup>14</sup> se selecciona de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, C(O)alquilo C<sub>1-6</sub>, C(O)(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), C(O)(arilo), C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), C(O)N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, C(O)NH(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), C(O)O(alquilo C<sub>1-6</sub>), C(O)O(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), C(O)O(arilo), S(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), S(O)<sub>2</sub>(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), S(O)<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>) y S(O)<sub>2</sub>(arilo);

45

y R<sup>15</sup> se selecciona de H y alquilo C<sub>1-6</sub>.

50

Los compuestos de fórmula (I) presentan de forma sorprendente altas eficacias por catepsina S humana. Además, compuestos preferentes de fórmula (I) presentan de forma sorprendente una baja potencia *in vitro* frente a otras catepsinas humanas.

55

Un segundo aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica o veterinaria que comprende un compuesto de fórmula (I) y un diluyente, excipiente y/o vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico o aceptable desde el punto de vista veterinario.

60

Un tercer aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica o veterinaria como se ha definido antes, comprendiendo dicho procedimiento mezclar un compuesto de la invención con un diluyente, excipiente y/o vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico o aceptable desde el punto de vista veterinario.

Un cuarto aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) para uso en medicina.

Un quinto aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I).

Un sexto aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada de artritis reumatoide, esclerosis múltiple, miastenia gravis, rechazo a trasplante, diabetes, síndrome de Sjogrens, enfermedad de Grave, lupus eritematoso sistémico, osteoartritis, psoriasis, púrpura trombocitopénica idiopática, rinitis alérgica, asma, aterosclerosis, obesidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y dolor crónico.

### Descripción detallada

El término "alquilo" tal como se aplica en el presente documento incluye cadenas carbonadas alifáticas, de cadena lineal y ramificada que pueden estar opcionalmente sustituidas. Ejemplos preferentes incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, heptilo y cualquiera de sus isómeros sencillos. Sustituyentes adecuados incluyen, por ejemplo, uno o más grupos alcoxi C<sub>1-6</sub>, OH, COOH, COOMe, NH<sub>2</sub>, NMe<sub>2</sub>, NHMe, NO<sub>2</sub>, CN y/o CF<sub>3</sub>. Además, cuando el grupo alquilo contiene dos o más átomos de carbono contiguos, puede estar presente un grupo alqueno (-CH=CH-) o grupo alquino (-C≡C-). Por otro lado, el grupo alquilo puede contener opcionalmente uno o más heteroátomos, por ejemplo, para dar éteres, tioéteres, tioésteres, sulfonas, sulfonamidas, aminas sustituidas, amidinas, guanidinas, ácidos carboxílicos. Si el heteroátomo está localizado en un extremo de la cadena, entonces este está sustituido de forma apropiada con uno o más átomos de hidrógeno. Por ejemplo, el grupo CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- se define en "alquilo" como "alquilo C<sub>4</sub> que contiene un heteroátomo en posición central, mientras que el grupo CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- se define en "alquilo" como un alquilo C<sub>4</sub> no sustituido. De preferencia, el grupo alquilo es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, más preferentemente, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>.

El término "cicloalquilo" tal como se aplica en el presente documento se refiere a un grupo alquilo (es decir, un anillo carbocíclico) que puede estar sustituido (mono- o poli-) o no sustituido. Sustituyentes adecuados incluyen, por ejemplo, uno o más grupos alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, OH, COOH, COOMe, NH<sub>2</sub>, NMe<sub>2</sub>, NHMe, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub> y/o halo. Preferentemente, el grupo cicloalquilo es un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, incluso más preferentemente un grupo cicloalquilo C<sub>3-4</sub>. Ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares. Además, el anillo carbocíclico en sí mismo puede contener opcionalmente uno o más heteroátomos, por ejemplo, para dar un grupo heterocicloalquilo tal como tetrahidrofurano, pirrolidina, piperidina, piperazina o morfolina.

El término "alquiloxi" se refiere al grupo "O-alquilo" o "O-cicloalquilo", donde alquilo y cicloalquilo son como se han definido antes.

"Halógeno" o "halo" tal como se aplica en el presente documento incluye F, Cl, Br, I.

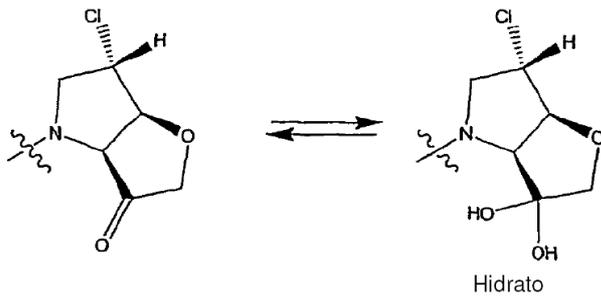
El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido antes, sustituido con uno o más átomos de halógeno.

Tal como se usa en el presente documento, el término "arilo" se refiere a un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros estable que es no saturado. El grupo arilo puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de O, N y S. Además, el grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, OH, COOH, COOMe, NH<sub>2</sub>, NMe<sub>2</sub>, NHMe, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub> y/o halo. De forma más preferente, el grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos Me, OMe, OEt, OiPr, NO<sub>2</sub>, Cl o F.

El término "aralquilo" tal como se aplica en el presente documento incluye un grupo alquilo como se ha definido antes en combinación con un grupo arilo. El grupo arilo puede ser un anillo aromático, por ejemplo, un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros estable o un anillo bicíclico de 9 o 10 miembros estable que es no saturado. El grupo arilo puede comprender opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de O, N y S. Además, el grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, OH, COOH, COOMe, NH<sub>2</sub>, NMe<sub>2</sub>, NHMe, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub> y/o halo. De preferencia, el grupo aralquilo es un grupo alquil C<sub>1-8</sub>-arilo C<sub>5-10</sub>, incluso más preferentemente, es un grupo alquil C<sub>1-8</sub>-fenilo. Todavía más preferentemente, el grupo alquil-arilo se selecciona de CH<sub>2</sub>Ph y CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>Ph.

La presente invención incluye todas sales, hidratos, solvatos y complejos de los compuestos de la presente invención. El término "compuesto" pretende incluir todas las citadas sales, hidratos, solvatos y complejos, a no ser que el contexto requiera lo contrario.

En particular, el experto apreciará que el grupo cetona del núcleo bicíclico de compuestos de fórmula (I) puede existir en formas alternativas tales como el hidrato (como se muestra a continuación), y la invención se extiende a todas las citadas formas alternativas



5 En el presente documento para describir compuestos de la presente invención se usan abreviaturas y símbolos usados corrientemente en la técnica de péptidos y química, siguiendo las pautas generales presentadas por la IUPAC-IUB Joint Commission on Biochemical Nomenclature tal como se describe en Eur. J. Biochem., 158, 9-, 1984. Los compuestos de fórmula (I) y los intermedios y materiales de partida usados para su preparación se nombran de acuerdo con las reglas de nomenclatura de la IUPAC en las que los grupos característicos tienen prioridad decreciente para citarse como grupo principal.

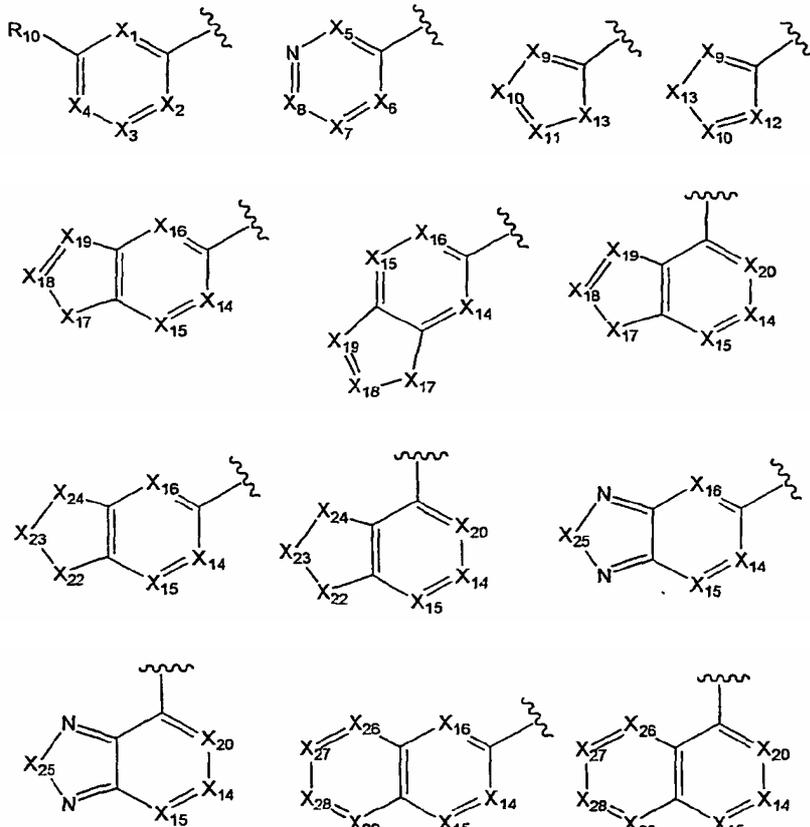
10 En una realización preferente de la invención:

uno de R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es H, y el otro se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> y aralquilo C<sub>6-12</sub>;

o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub> y halo;

15

R<sup>9</sup> se selecciona de los siguientes



20

25

en los que:

X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, X<sub>14</sub>, X<sub>15</sub>, X<sub>16</sub> y X<sub>20</sub> se seleccionan cada uno independientemente de:

30 CH, C-(alquilo C<sub>1-6</sub>), C-(alcoxi C<sub>1-6</sub>), C-halo y N;

tal que un máximo de dos de X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, X<sub>14</sub>, X<sub>15</sub>, X<sub>16</sub> y X<sub>20</sub> se seleccionan de N, C-halo y C-(alcoxi C<sub>1-6</sub>);

X<sub>5</sub>, X<sub>6</sub>, X<sub>7</sub> y X<sub>8</sub> se seleccionan cada uno independientemente de:

CH, C-(alquilo C<sub>1-6</sub>), C-(alcoxi C<sub>1-6</sub>), C-halo, N y C-OH;

5 tal que un máximo de uno de X<sub>5</sub>, X<sub>6</sub>, X<sub>7</sub> y X<sub>8</sub> es N, C-halo, C-OH o C-(alcoxi C<sub>1-6</sub>);

X<sub>9</sub> y X<sub>12</sub> se seleccionan cada uno independientemente de:

10 CH, C-(alquilo C<sub>1-6</sub>), C-(alcoxi C<sub>1-6</sub>), C-halo y N;

X<sub>10</sub> y X<sub>11</sub> se seleccionan cada uno independientemente de:

15 CH, C-(alquilo C<sub>1-6</sub>), C-(alcoxi C<sub>1-6</sub>), C-halo, N y R<sub>10</sub>;

X<sub>19</sub> se selecciona de:

CH, C-(alquilo C<sub>1-6</sub>), C-(alcoxi C<sub>1-6</sub>), C-C(O)NH<sub>2</sub>, C-C(O)NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), C-C(O)N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, C-halo y N;

20 X<sub>18</sub> se selecciona de:

CH, C-(alquilo C<sub>1-6</sub>), C-(alcoxi C<sub>1-6</sub>), C-NH<sub>2</sub>, C-N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, C-NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), C-NHC(O)alquilo C<sub>1-6</sub>, C-halo y N;

25 o cuando X<sub>19</sub> es CH, C-(alquilo C<sub>1-6</sub>), o C-halo entonces X<sub>18</sub> puede estar adicionalmente seleccionado de C-C(O)NH<sub>2</sub> y C-C(O)N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>;

X<sub>13</sub> y X<sub>17</sub> se seleccionan cada uno independientemente de:

O, S, NH y N-(alquilo C<sub>1-6</sub>);

30 X<sub>22</sub> y X<sub>24</sub> se seleccionan cada uno independientemente de:

CH<sub>2</sub>, CH-(alquilo C<sub>1-6</sub>), O, S, NH y  $\overset{\text{}}{\text{C}}=\text{O}$ ;

35 X<sub>23</sub> se selecciona de:

CH<sub>2</sub>, CH-(alquilo C<sub>1-6</sub>), C-(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub> y NH;

40 o cuando cualquiera de X<sub>22</sub> o X<sub>24</sub> son diferentes de  $\overset{\text{}}{\text{C}}=\text{O}$  entonces X<sub>23</sub> puede ser adicionalmente  $\overset{\text{}}{\text{C}}=\text{O}$ ;

X<sub>25</sub> se selecciona de:

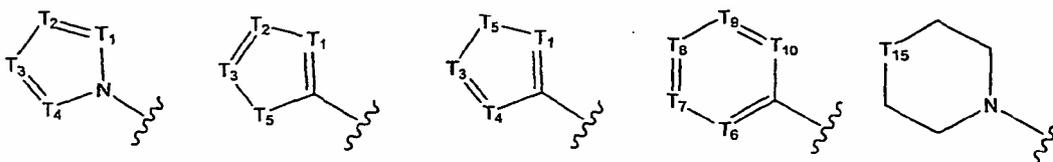
O, S, NH y N(alquilo C<sub>1-6</sub>);

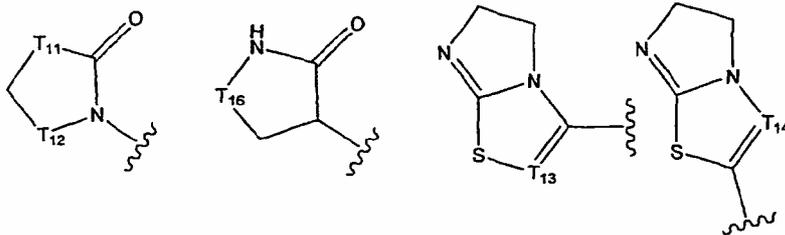
45 X<sub>26</sub>, X<sub>27</sub>, X<sub>28</sub> y X<sub>29</sub> se seleccionan cada uno independientemente de:

CH, C-(alquilo C<sub>1-6</sub>), C-(alcoxi C<sub>1-6</sub>), C-halo y N;

50 tal que un máximo de dos de X<sub>26</sub>, X<sub>27</sub>, X<sub>28</sub> y X<sub>29</sub> se seleccionan de C-(alcoxi C<sub>1-6</sub>), C-halo y N;

R<sub>10</sub> se selecciona de:





en los que:

5 T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub> se seleccionan cada uno independientemente de:

CH, C-(alquilo C<sub>1-6</sub>), C-(alcoxi C<sub>1-6</sub>), C-NH<sub>2</sub>, C-NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), C-N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, C-halo y N;

tal que un máximo de uno de T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub> es C-(alcoxi C<sub>1-6</sub>), C-NH<sub>2</sub>, C-NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), C-N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub> o C-halo;

10

T<sub>5</sub> se selecciona de:

O, S, NH y N(alquilo C<sub>1-6</sub>);

15 T<sub>6</sub>, T<sub>7</sub>, T<sub>8</sub>, T<sub>9</sub> y T<sub>10</sub> se seleccionan cada uno independientemente de:

CH, C-(alquilo C<sub>1-6</sub>), C-(alcoxi C<sub>1-6</sub>), C-NH<sub>2</sub>, C-NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), C-N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, C-halo y N;

tal que un máximo de dos de T<sub>6</sub>, T<sub>7</sub>, T<sub>8</sub>, T<sub>9</sub> y T<sub>10</sub> se seleccionan de C-(alcoxi C<sub>1-6</sub>), C-NH<sub>2</sub>, C-NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), C-N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, C-halo y N;

20

T<sub>11</sub> se selecciona de:

CH<sub>2</sub>, NH y N(alquilo C<sub>1-6</sub>);

25

T<sub>12</sub> se selecciona de:

CH<sub>2</sub>, NH, N(alquilo C<sub>1-6</sub>) y  $\text{>C=O}$ ;

30 T<sub>13</sub> y T<sub>14</sub> se seleccionan cada uno independientemente de:

CH, C-(alquilo C<sub>1-6</sub>) y C-halo;

T<sub>15</sub> se selecciona de:

35

O, NH y N(alquilo C<sub>1-6</sub>);

T<sub>16</sub> se selecciona de:

40 CH<sub>2</sub> y  $\text{>C=O}$ ;

o R<sub>10</sub> se selecciona de:

45 H, alquilo C<sub>1-6</sub>, OH, alcoxi C<sub>1-6</sub>, NO<sub>2</sub>, halo, CN, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), C(O)N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, y (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

donde n es 0 o 1

y R<sup>11</sup> se selecciona de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, acetilo, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>:

50

y R<sup>12</sup> se selecciona de H y alquilo C<sub>1-6</sub>.

En una realización preferente de la invención:

55 R<sup>3</sup> es H y R<sup>4</sup> se selecciona de metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *tert*-butilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi y bencilo:

o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan ambos de metilo o fluoro o cloro;

X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, X<sub>14</sub>, X<sub>15</sub>, X<sub>16</sub> y X<sub>20</sub> se seleccionan independientemente de:

5 CH, CMe, C-OMe, C-F, C-Cl y N:

tal que un máximo de dos de X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, X<sub>14</sub>, X<sub>15</sub>, X<sub>16</sub> y X<sub>20</sub> se eligen como N o C-Cl o C-OMe;

X<sub>5</sub>, X<sub>6</sub>, X<sub>7</sub> y X<sub>8</sub> se seleccionan independientemente de:

10

CH, CMe, C-OMe, C-F, C-Cl, N y OH;

tal que un máximo de uno de X<sub>5</sub>, X<sub>6</sub>, X<sub>7</sub> y X<sub>8</sub> se elige como N o C-Cl o C-OH o C-OMe;

15 X<sub>9</sub> y X<sub>12</sub> se seleccionan independientemente de:

CH, CMe, C-OMe, C-F, C-Cl y N;

X<sub>10</sub> y X<sub>11</sub> se seleccionan independientemente de:

20

CH, CMe, C-OMe, C-F, C-Cl, N y R<sub>10</sub>;

X<sub>19</sub> se selecciona de:

25 CH, CMe, C-OMe, C-C(O)NH<sub>2</sub>, C-C(O)NMe<sub>2</sub>, C-F, C-Cl y N;

X<sub>18</sub> se selecciona de:

CH, CMe, C-OMe, C-NH<sub>2</sub>, C-NMe<sub>2</sub>, C-NHMe, C-NHC(O)Me, C-F, C-Cl y N;

30

o cuando X<sub>19</sub> es CH, CMe o C-F entonces X<sub>18</sub> puede estar adicionalmente seleccionado de C-C(O)NH<sub>2</sub> y C-C(O)NMe<sub>2</sub>;

X<sub>13</sub> y X<sub>17</sub> se seleccionan independientemente de:

35

O, S, NH y NMe;

X<sub>22</sub> y X<sub>24</sub> se seleccionan independientemente de:

40 CH<sub>2</sub>, CHMe, O, S, NH, NMe y  $\overset{\text{}}{\text{C}}=\text{O}$ ;

X<sub>23</sub> se selecciona de:

CH<sub>2</sub>, CHMe, CMe<sub>2</sub>, NH y NMe;

45

o cuando cualquiera de X<sub>22</sub> o X<sub>24</sub> es diferente de  $\overset{\text{}}{\text{C}}=\text{O}$  entonces X<sub>23</sub> puede ser adicionalmente  $\overset{\text{}}{\text{C}}=\text{O}$  o  $\overset{\text{}}{\text{S}}(\text{O})_2$ ;

X<sub>25</sub> se selecciona de:

50 O, S, NH y NMe;

X<sub>26</sub>, X<sub>27</sub>, X<sub>28</sub> y X<sub>29</sub> se seleccionan independientemente de:

CH, CMe, C-OMe, C-F, C-Cl, C-Br y N;

55

tal que un máximo de dos de X<sub>26</sub>, X<sub>27</sub>, X<sub>28</sub> y X<sub>29</sub> se eligen como C-OMe, C-Cl, C-Br y N;

X<sub>30</sub> se selecciona de:

60 CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, NH, NMe, O, S y  $\overset{\text{}}{\text{C}}=\text{O}$ ;

X<sub>31</sub> se selecciona de:

CH<sub>2</sub>, NH y NMe;

o cuando  $X_{30}$  es diferente de  $\backslash C=O$ , O o S entonces  $X_{31}$  puede ser adicionalmente  $\backslash C=O$  u O;

$X_{32}$  se selecciona de:

5

CH<sub>2</sub>, NH, NMe y  $\backslash C=O$ ;

$X_{33}$  se selecciona de:

10 CH<sub>2</sub>, NH y NMe;

o cuando  $X_{32}$  es diferente de  $\backslash C=O$  entonces  $X_{33}$  puede ser adicionalmente  $\backslash C=O$  u O;

$X_{34}$  se selecciona de:

15

NH y NMe;

$T_1, T_2, T_3$  y  $T_4$  se seleccionan independientemente de:

20 CH, CMe, C-OMe, C-NH<sub>2</sub>, C-NHMe, C-NMe<sub>2</sub>, C-F, C-Cl y N:

tal que un máximo de uno de  $T_1, T_2, T_3$  y  $T_4$  se elige como C-OMe, C-NH<sub>2</sub>, C-NHMe, C-NMe<sub>2</sub>, C-F y C-Cl;

$T_{15}$  se selecciona de:

25

O, S, NH y NMe.

$T_6, T_7, T_8, T_9$  y  $T_{10}$  se seleccionan independientemente de:

30 CH, CMe, C-OMe, C-NH<sub>2</sub>, C-NHMe, C-NMe<sub>2</sub>, C-F, C-Cl y N:

tal que un máximo de dos de  $T_6, T_7, T_8, T_9$  y  $T_{10}$  se eligen como C-OMe, C-NH<sub>2</sub>, C-NHMe, C-NMe<sub>2</sub>, C-F, C-Cl y N;

$T_{11}$  se selecciona de:

35

CH<sub>2</sub>, NH y NMe;

$T_{12}$  se selecciona de:

40 CH<sub>2</sub>, NH, NMe y  $\backslash C=O$ ;

$T_{13}$  y  $T_{14}$  se seleccionan independientemente de:

45 CH, CMe, C-F y C-Cl;

$T_{15}$  se selecciona de:

O, NH y NMe;

50  $T_{16}$  se selecciona de:

CH<sub>2</sub> y  $\backslash C=O$ ;

o  $R_{10}$  se selecciona de:

55

H, Me, OH, OMe, OEt, OiPr, NO<sub>2</sub>, F, Cl, Br, CN, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHMe, C(O)NMe<sub>2</sub>, y (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>:

donde  $n = 0$  o  $1$

60 y  $R^{11}$  se selecciona de H, Me, acetilo, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NMe<sub>2</sub>:

y  $R^{12}$  se selecciona de H y Me;

R<sub>13</sub> se selecciona de:

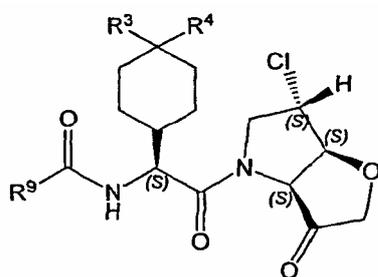
5 C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHMe, C(O)N(Me)<sub>2</sub>, C(O)NH(ciclopropilo), S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>(Me), S(O)<sub>2</sub>NH(Me), S(O)<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH(ciclopropilo) y (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>;

donde n es 0 o 1;

10 y R<sup>14</sup> se selecciona de H, Me, C(O)Me, C(O)(ciclopropilo), C(O)Ph, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(Me), C(O)N(Me)<sub>2</sub>, C(O)NH(ciclopropilo), C(O)O(Me), C(O)O(ciclopropilo), C(O)OPh, S(O)<sub>2</sub>(Me), S(O)<sub>2</sub>(ciclopropilo), S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH(Me), S(O)<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH(ciclopropilo) y S(O)<sub>2</sub>Ph;

y R<sup>15</sup> se selecciona de H y Me.

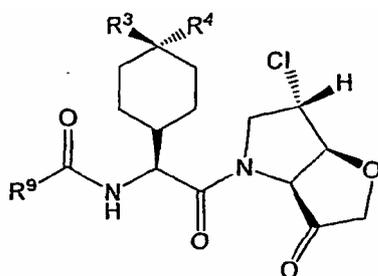
15 En una realización preferente, el compuesto de la invención es de la fórmula Ia



(Ia)

20 en la que R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>9</sup> son como se ha definido antes:

En una realización incluso más preferente, el compuesto de la invención es de la fórmula Ib



(Ib)

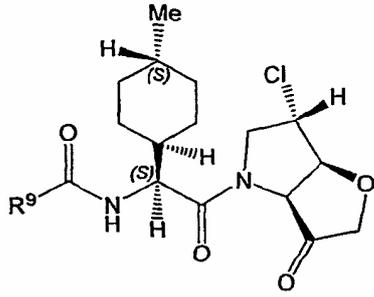
25 en la que R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>9</sup> son como se ha definido antes:

En una realización preferente, R<sup>3</sup> se selecciona de H y R<sup>4</sup> se selecciona de metilo, etilo, propilo, trifluorometilo y bencilo.

30 En otra realización preferente, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan ambos como metilo, fluoro o cloro.

En una realización incluso más preferente, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan ambos como metilo tal que el resto aminoácido central deriva de ácido (S)-2-amino-2-(4,4-dimetilciclohexil)acético (CAS 754178-25-1).

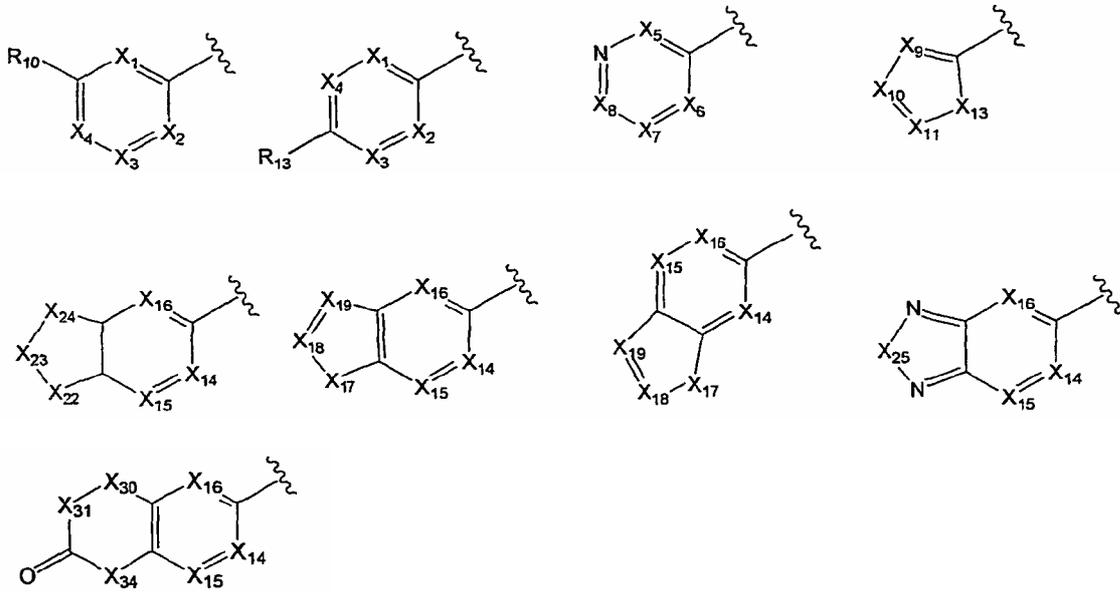
35 En una realización incluso aun más preferente, R<sup>3</sup> es H y R<sup>4</sup> es metilo tal que el resto aminoácido central deriva de ácido (S)-2-amino-2-((1*r*, 4*S*)-4-metilciclohexil)acético con configuración *trans* como se muestra en la fórmula Ic.



(Ic)

en la que R<sup>9</sup> es como se define antes.

5 En una realización preferente, R<sup>9</sup> se selecciona de:

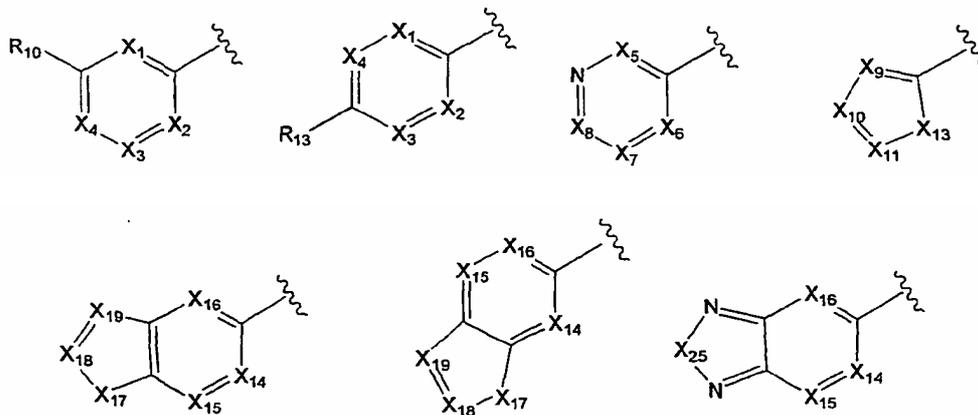


10

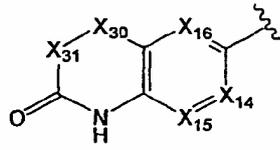
en los que X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, X<sub>5</sub>, X<sub>6</sub>, X<sub>7</sub>, X<sub>8</sub>, X<sub>9</sub>, X<sub>10</sub>, X<sub>11</sub>, X<sub>13</sub>, X<sub>14</sub>, X<sub>15</sub>, X<sub>16</sub>, X<sub>17</sub>, X<sub>18</sub>, X<sub>19</sub>, X<sub>22</sub>, X<sub>23</sub>, X<sub>24</sub>, X<sub>25</sub>, X<sub>30</sub>, X<sub>31</sub>, X<sub>34</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>13</sub> son como se ha definido antes:

15

En una realización preferente R<sup>9</sup> se selecciona de:



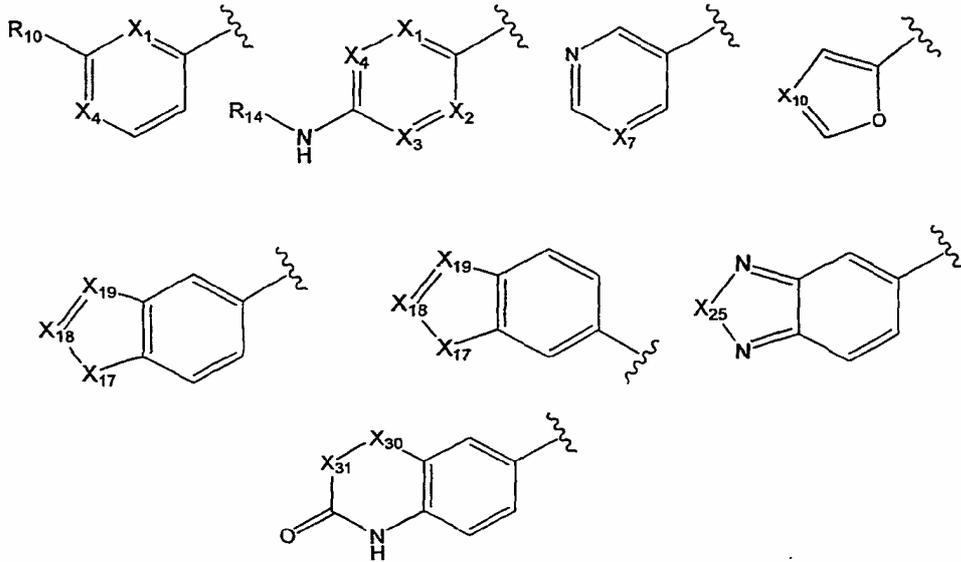
20



en los que X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, X<sub>5</sub>, X<sub>6</sub>, X<sub>7</sub>, X<sub>8</sub>, X<sub>9</sub>, X<sub>10</sub>, X<sub>11</sub>, X<sub>13</sub>, X<sub>14</sub>, X<sub>15</sub>, X<sub>16</sub>, X<sub>17</sub>, X<sub>18</sub>, X<sub>19</sub>, X<sub>25</sub>, X<sub>30</sub>, X<sub>31</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>13</sub> son como se ha definido antes:

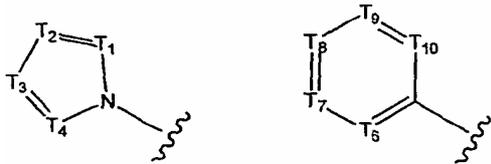
5

En una realización preferente R<sup>9</sup> se selecciona de:



10 en los que X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, X<sub>7</sub>, X<sub>10</sub>, X<sub>17</sub>, X<sub>18</sub>, X<sub>19</sub>, X<sub>25</sub>, X<sub>30</sub>, X<sub>31</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>14</sub> son como se ha definido antes.

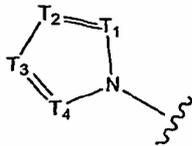
En una realización preferente, R<sub>10</sub> se selecciona de:



15

en los que T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, T<sub>6</sub>, T<sub>7</sub>, T<sub>8</sub>, T<sub>9</sub> y T<sub>10</sub> son como se ha definido antes:

En una realización incluso más preferente, R<sub>10</sub> es:

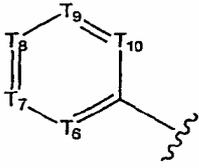


20

en el que uno, dos o tres de T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub> son N y el resto son CH.

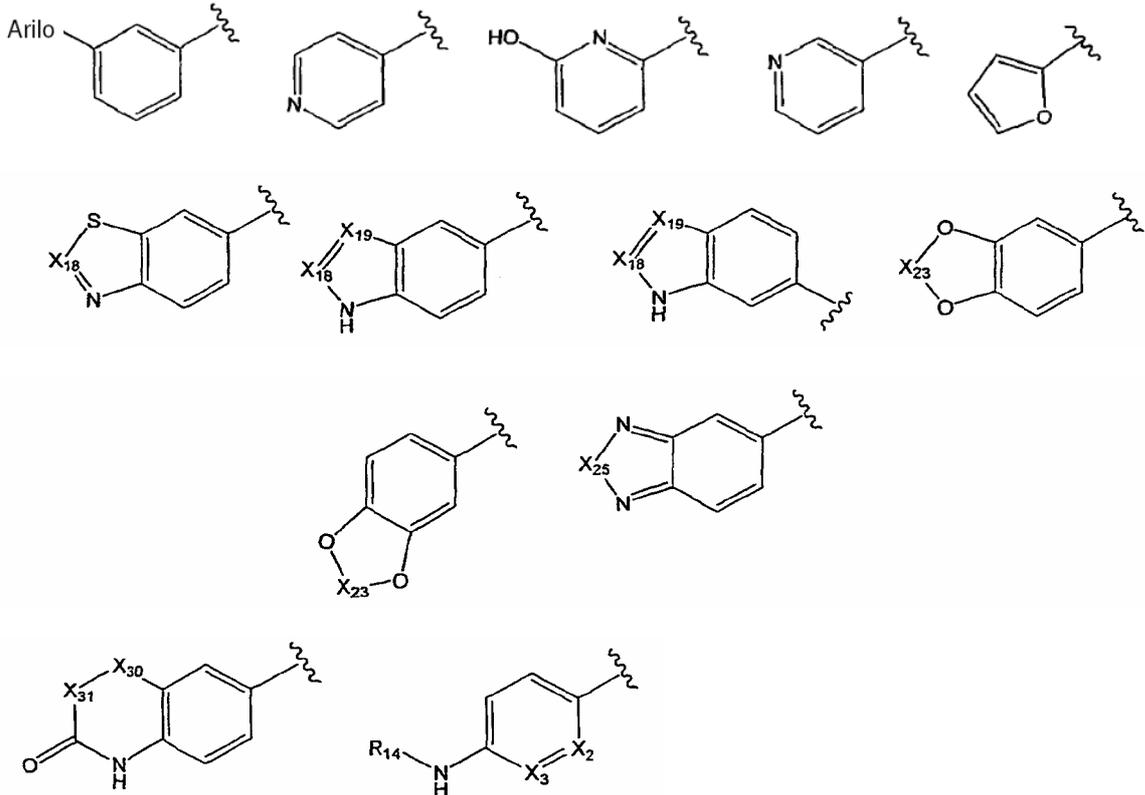
En otra realización preferente, R<sub>10</sub> se selecciona de:

25



en el que uno de T<sub>6</sub>, T<sub>7</sub>, T<sub>8</sub>, T<sub>9</sub> y T<sub>10</sub> es N y el resto son CH.

5 En una realización preferente R<sup>9</sup> se selecciona de:



10

15 en los que arilo, X<sub>18</sub>, X<sub>19</sub>, X<sub>23</sub>, X<sub>25</sub> son como se ha definido antes; y

X<sub>2</sub> y X<sub>3</sub> se seleccionan cada uno independientemente de:

CH, CMe y C-F;

20

X<sub>30</sub> se selecciona de:

CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, NH, NMe y O;

25

X<sub>31</sub> se selecciona de:

CH<sub>2</sub>, NH y NMe;

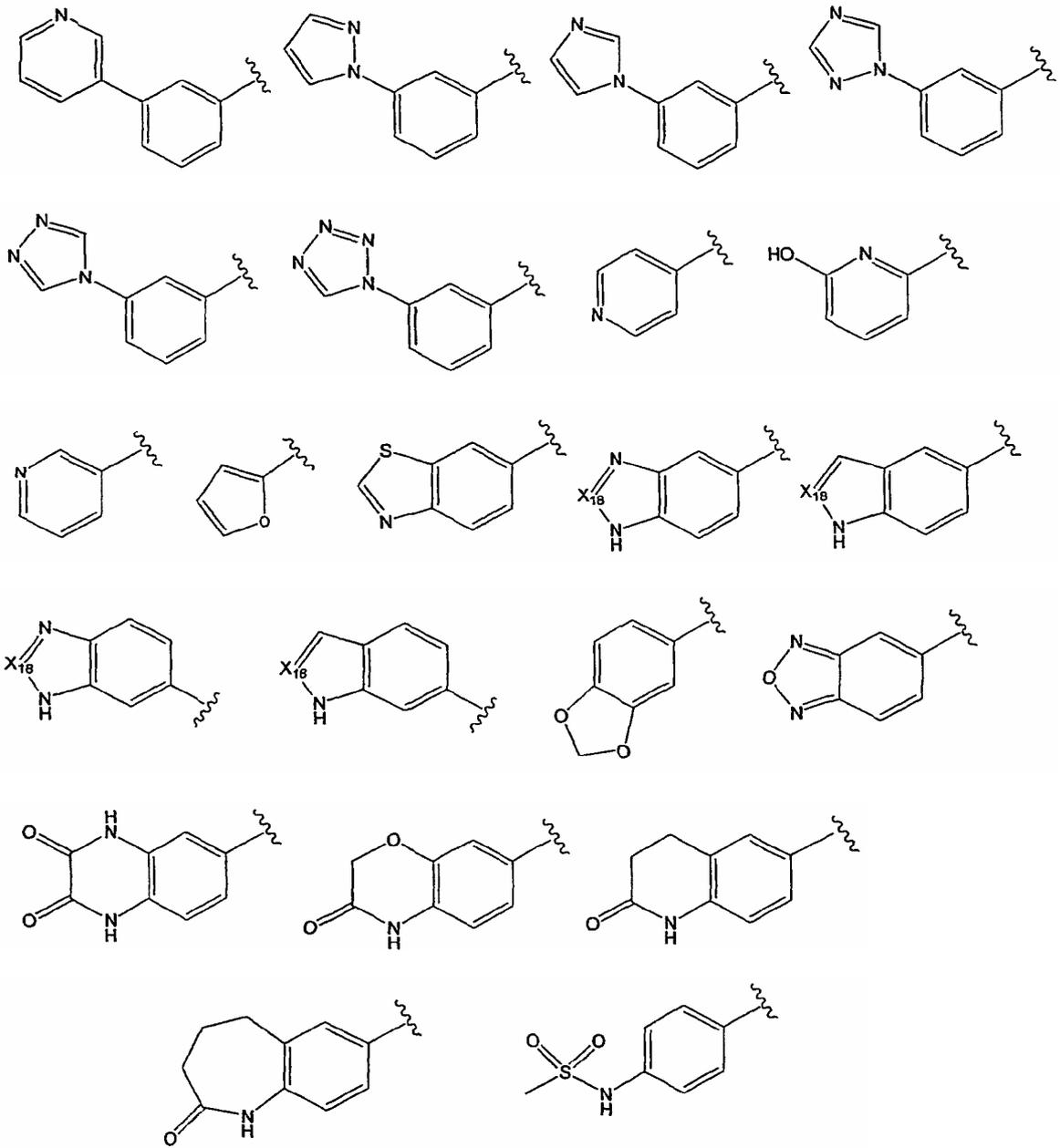
o cuando X<sub>30</sub> es NH o NMe entonces X<sub>31</sub> puede ser adicionalmente  $\text{C}=\text{O}$ ;

30

y R<sup>14</sup> se selecciona de C(O)Me, C(O)(ciclopropilo), C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(Me), C(O)N(Me)<sub>2</sub>, C(O)NH(ciclopropilo), C(O)O(Me), C(O)O(ciclopropilo), S(O)<sub>2</sub>(Me), S(O)<sub>2</sub>(ciclopropilo), S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH(Me), S(O)<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH(ciclopropilo) y S(O)<sub>2</sub>Ph.

35

En una realización aun incluso más preferente R<sup>9</sup> se selecciona de:

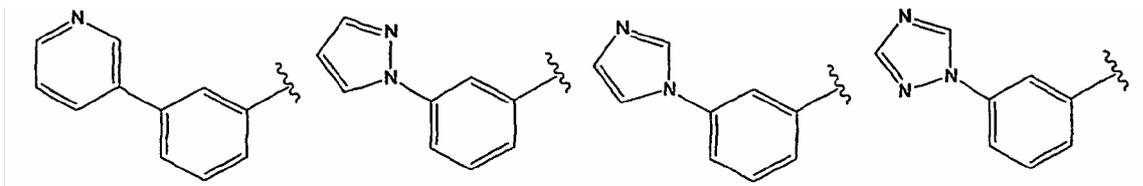


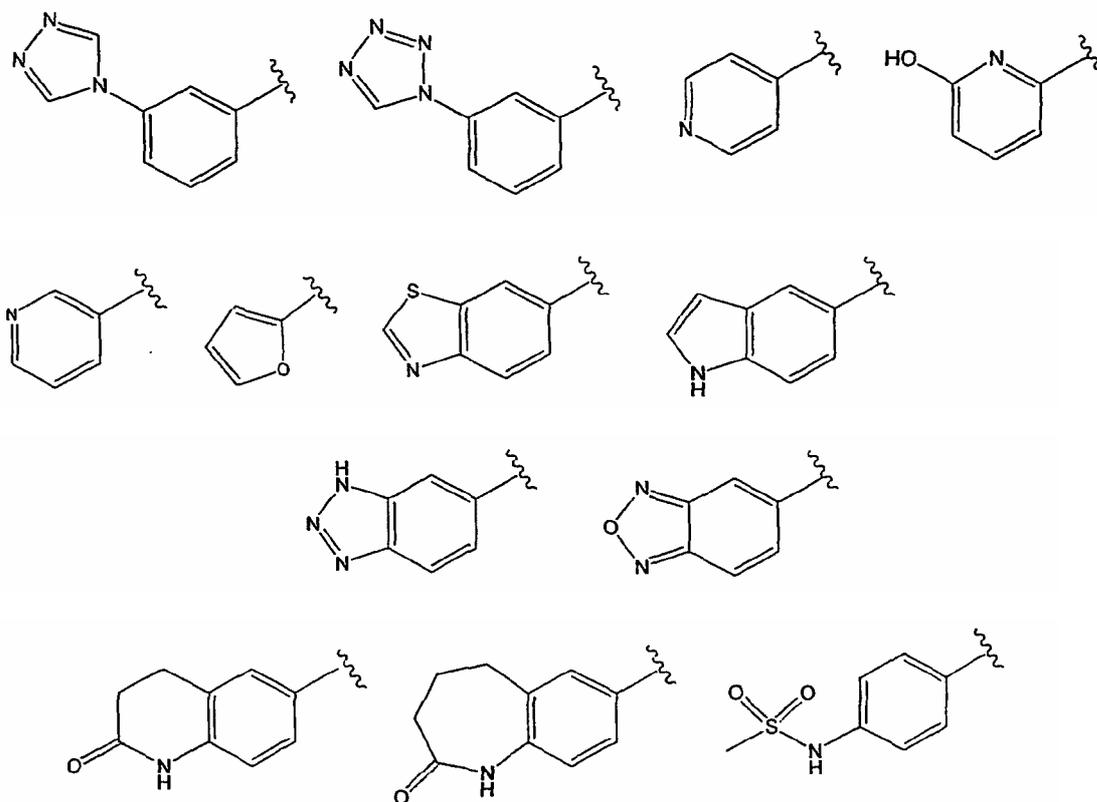
5

10

en los que X<sub>18</sub> es como se define antes.

15 En una realización especialmente preferente, R<sup>9</sup> se selecciona de:





5

En una realización especialmente preferente, el compuesto de la invención se selecciona de los siguientes

10

*N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-((1*r*,4,*S*)-4-metilciclohexil)-2-oxoetil)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)benzamida

15

*N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metilciclohexil)-2-oxoetil)-3-(1*H*-imidazol-1-il)benzamida

*N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metilciclohexil)-2-oxoetil)-3-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)benzamida

20

*N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metilciclohexil)-2-oxoetil)-3-(1*H*-pirazol-1-il)benzamida

25

*N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metilciclohexil)-2-oxoetil)-3-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)benzamida

*N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metilciclohexil)-2-oxoetil)nicotinamida

30

*N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metilciclohexil)-2-oxoetil)isonicotinamida

*N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metilciclohexil)-2-oxoetil)furan-2-carboxamida

35

*N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metilciclohexil)-2-oxoetil)-3-(piridin-3-il)benzamida

40

*N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metilciclohexil)-2-oxoetil)-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-6-carboxamida

*N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metilciclohexil)-2-oxoetil)benzo[*d*]tiazol-6-carboxamida

- N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metilciclohexil)-2-oxoetil)benzo[*c*][1,2,5]oxadiazol-5-carboxamida
- 5 *N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metilciclohexil)-2-oxoetil)-1*H*-indol-5-carboxamida
- N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metilciclohexil)-2-oxoetil)-6-hidroxicolinamida
- 10 *N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metilciclohexil)-2-oxoetil)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-carboxamida
- N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metilciclohexil)-2-oxoetil)-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-6-carboxamida
- 15 *N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metilciclohexil)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida
- N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metilciclohexil)-2-oxoetil)-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-7-carboxamida
- 20 *N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metilciclohexil)-2-oxoetil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-7-carboxamida
- N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metilciclohexil)-2-oxoetil)-4-(metilsulfonamido)benzamida
- 25 *N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metilciclohexil)-2-oxoetil)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)benzamida
- 30 *N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metilciclohexil)-2-oxoetil)-3-(1*H*-imidazol-1-il)benzamida
- N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metilciclohexil)-2-oxoetil)-3-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)benzamida
- 35 *N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metilciclohexil)-2-oxoetil)-3-(1*H*-pirazol-1-il)benzamida
- N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metilciclohexil)-2-oxoetil)-3-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)benzamida
- 40 *N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metilciclohexil)-2-oxoetil)-nicotinamida
- 45 *N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metilciclohexil)-2-oxoetil)-isonicotinamida
- N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metilciclohexil)-2-oxoetil)-furan-2-carboxamida
- 50 *N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metilciclohexil)-2-oxoetil)-3-(piridin-3-il)benzamida
- N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metilciclohexil)-2-oxoetil)-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-6-carboxamida
- 55 *N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metilciclohexil)-2-oxoetil)-benzo[*d*]tiazol-6-carboxamida
- 60 *N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metilciclohexil)-2-oxoetil)-benzo[*c*][1,2,5]oxadiazol-5-carboxamida
- N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metilciclohexil)-2-oxoetil)-1*H*-indol-5-carboxamida
- 65

*N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-(4,4-dimetilciclohexil)-2-oxoetil)-6-hidroxicolinamida

5 *N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-(4,4-dimetilciclohexil)-2-oxoetil)-benzo[*d*][1,3]dioxol-5-carboxamida

*N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-(4,4-dimetilciclohexil)-2-oxoetil)-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-6-carboxamida

10 *N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-(4,4-dimetilciclohexil)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamida

*N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-(4,4-dimetilciclohexil)-2-oxoetil)-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-7-carboxamida

15 *N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-(4,4-dimetilciclohexil)-2-oxoetil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-7-carboxamida

20 *N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-(4,4-dimetilciclohexil)-2-oxoetil)-4-(metilsulfonamido)benzamida.

En una realización particularmente preferente, el compuesto de la invención se selecciona de los ejemplos 1 - 22 descritos en el presente documento más adelante.

25 Incluso más preferentemente, el compuesto de la invención se selecciona de los ejemplos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 y 22 descritos en el presente documento más adelante.

#### FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

30 Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención mezclado con uno o más diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticos. También puede haber presentes otros materiales activos, puesto que puede considerarse apropiado o aconsejable para la enfermedad o estado patológico que se está tratando o previniendo.

35 Aunque los compuestos de la presente invención (incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables, ésteres y solvatos farmacéuticamente aceptables) se pueden administrar solos, estos normalmente se administrarán mezclados con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéutico, en particular, para el tratamiento en seres humanos. Las composiciones farmacéuticas pueden ser para uso humano o animal en medicina humana o veterinaria.

40 Ejemplos de tales excipientes adecuados para las diferentes formas de composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se pueden encontrar en "Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2ª Edición, (1994), Publicado por A Wade and PJ Weller. El vehículo o cada uno de los vehículos, si hay presente más de uno, puede ser aceptable en el sentido de que sea compatible con el resto de ingredientes de la formulación y no sea perjudicial para al receptor.

45 Vehículos o diluyentes aceptables para uso farmacéutico son bien conocidos en la técnica farmacéutica y se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985).

50 Ejemplos de vehículos adecuados incluyen lactosa, almidón, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, manitol, sorbitol y similares. Ejemplos de diluyentes adecuados incluyen etanol, glicerol y agua.

55 La elección del vehículo, excipiente o diluyente farmacéutico se puede seleccionar con respecto a la ruta deseada de administración y a la práctica farmacéutica convencional. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender, como, o además de, vehículo, excipiente o diluyente, cualquier ligante(s), lubricante(s), agente(s) de suspensión, agente(s) de revestimiento, agente(s) de solubilización adecuados.

60 Ejemplos de ligantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales como glucosa, lactosa anhidra, lactosa fluida, beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas sintéticas y naturales, tales como goma arábiga, tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa y polietilenglicol.

Ejemplos de lubricantes adecuados incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares.

65 Pueden disponerse en la composición farmacéutica conservantes, estabilizadores, colorantes e incluso aromatizantes. Ejemplos de conservantes incluyen benzoato sódico, ácido sórbico y ésteres de ácido p-hidroxibenzoico. También se pueden usar antioxidantes y agentes de suspensión.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica o veterinaria como se ha descrito antes, comprendiendo el procedimiento asociar el compuesto(s) activo(s) con el vehículo, por ejemplo, mezclando.

5 En general, las formulaciones se preparan asociando de forma uniforme e íntima el agente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos y, seguidamente, si fuera necesario, conformar el producto. La invención se extiende a la preparación de una composición farmacéutica que comprende asociar o combinar un compuesto de fórmula general (I) con un vehículo excipiente farmacéutica o veterinariamente aceptable.

## 10 SALES/ÉSTERES

Los compuestos de la invención pueden estar presentes como sales o ésteres, en particular sales o ésteres farmacéutica o veterinariamente aceptables.

15 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen sales de adición de ácidos o sales de adición de bases adecuadas de los mismos. Puede encontrarse una revisión de sales farmacéuticamente aceptables en Berge *et al*, J Pharm Sci, 66, 1-19 (1977). Las sales se forman, por ejemplo, con ácidos inorgánicos fuertes tales como ácidos minerales, por ejemplo, ácidos hidrohálicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico y yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico sulfato, bisulfato, hemisulfato, tiocianato, persulfato y ácidos sulfónicos; con ácidos carboxílicos fuertes, tales como ácidos alcanocarboxílicos de 1 a 4 átomos de carbono que no están sustituidos o están sustituidos (por ejemplo, por halógeno), tales como ácido acético; con ácidos dicarboxílicos saturados o no saturados, por ejemplo, ácidos oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, ftálico o tereftálico; con ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo, ácidos ascórbico, glicólico, láctico, málico, tartárico o cítrico; con aminoácidos, por ejemplo, ácido aspártico o glutámico; con ácido benzoico; o con ácidos sulfónico orgánicos, tales como ácidos alquil ( $C_1-C_4$ ) o arilsulfónicos que no están sustituidos o están sustituidos (por ejemplo, con un halógeno) tal como ácido metano- o p-toluenosulfónico. También son valiosas como intermedios sales que no son farmacéutica o veterinariamente aceptables.

30 Sales preferentes incluyen, por ejemplo, acetato, trifluoracetato, lactato, gluconato, citrato, tartrato, maleato, malato, pantotenato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, butirato, digluconato, ciclopentanato, glucoheptanato, glicerofosfato, oxalato, heptanoato, hexanoato, fumarato, nicotinato, palmoato, pectinato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, tartrato, lactobionato, pivolato, canforato, undecanoato y succinato, ácidos sulfónicos orgánicos tales como metanosulfonato, etanosulfonato, 2-hidroxietano sulfonato, canfosulfonato, 2-naftalenosulfonato, bencenosulfonato, p-clorobencenosulfonato y p-toluenosulfonato; y ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, bisulfato, hemisulfato, tiocianato, persulfato y ácidos fosfórico y sulfónico.

Los ésteres se forman usando ácidos orgánicos o alcoholes/hidróxidos, dependiendo del grupo funcional que se vaya a esterificar. Los ácidos orgánicos incluyen ácidos carboxílicos, tales como ácidos alcanocarboxílicos de 1 a 12 átomos de carbono que no están sustituidos o están sustituidos (por ejemplo, por halógeno), tales como ácido acético; con ácidos dicarboxílicos saturados o no saturados, por ejemplo, ácido oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, ftálico o tereftálico; con ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo, ascórbico, glucólico, láctico, málico, tartárico o cítrico; con aminoácidos, por ejemplo ácido aspártico o glutámico; con ácido benzoico; o con ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos alquil ( $C_1-C_4$ ) o arilsulfónicos que no están sustituidos o están sustituidos (por ejemplo, con un halógeno) tales como ácido metano- o p-toluenosulfónico. Hidróxidos adecuados incluyen hidróxidos inorgánicos, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de calcio, hidróxido de aluminio. Alcoholes incluyen alcancoholes de 1 a 12 átomos de carbono que pueden estar no sustituidos o sustituidos, por ejemplo, con un halógeno).

## 50 ENANTIÓMEROS/TAUTÓMEROS

En todos los aspectos de la presente invención previamente descritos, la invención incluye, cuando sea apropiado, todos los enantiómeros, diastereoisómeros y tautómeros de los compuestos de la invención. El experto en la técnica reconocerá los compuestos que poseen propiedades ópticas (uno o más átomos de carbono quirales) o características tautoméricas. Los enantiómeros y/o tautómeros correspondientes se pueden aislar/preparar por procedimientos conocidos en la técnica.

Los enantiómeros se caracterizan por la configuración absoluta de sus centros quirales y se describen por las reglas de secuenciación *R* y *S* de Cahn, Ingold y Prelog. Tales convenciones son bien conocidas en la técnica (por ejemplo, véase "Advanced Organic Chemistry", 3ª edición, ed. March, J., John Wiley and Sons, New York, 1985).

Los compuestos de la invención que contienen un centro quiral se pueden usar como una mezcla racémica, una mezcla enantioméricamente enriquecida o la mezcla racémica se puede separar usando técnicas bien conocidas y usarse solo un enantiómero individual.

## 65 ESTEREOISÓMEROS E ISÓMEROS GEOMÉTRICOS

Algunos de los compuestos de la invención pueden existir como estereoisómeros y/o isómeros geométricos - por ejemplo, estos pueden poseer uno o más centros asimétricos y/o geométricos y por ello existir en dos formas estereoisoméricas y/o geométricas. La presente invención contempla el uso de todos los estereoisómeros e isómeros geométricos individuales de los agentes inhibidores, y mezclas de los mismos. Los términos usados en las reivindicaciones incluyen estas formas, con la condición de que dichas formas mantengan la actividad funcional apropiada (aunque no necesariamente en el mismo grado).

La presente invención también incluyen todas las variaciones isotópicas adecuadas del agente o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una variación isotópica de un agente de la presente invención o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se define como aquella en la que al menos un átomo está reemplazado por un átomo que tiene el mismo número atómico pero diferente masa atómica que la masa atómica normalmente encontrada de forma natural. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en el agente y sales farmacéuticamente aceptables del mismo incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  y  $^{36}\text{Cl}$ , respectivamente. Ciertas variaciones isotópicas del agente y de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, por ejemplo, aquellas en las que se incorpora un isótopo radiactivo tal como  $^3\text{H}$  o  $^{14}\text{C}$ , son útiles en estudios de distribución en tejidos de fármacos y/o sustrato. Los isótopos tritio, es decir,  $^3\text{H}$ , y carbono 14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , son particularmente preferentes por su fácil preparación y capacidad de detección. Además, la sustitución con isótopos tales como deuterio, es decir,  $^2\text{H}$ , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que se derivan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o menores requerimientos de dosificación y, por tanto, pueden ser preferentes en algunas circunstancias. Por ejemplo, la invención incluye compuestos de fórmula general (I) en las que se ha reemplazado cualquier átomo de hidrógeno por un átomo de deuterio. Las variaciones isotópicas del agente de la presente invención y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo de esta invención pueden prepararse por lo general por procedimientos convencionales usando variaciones isotópicas apropiadas de reaccionantes adecuados.

#### SOLVATOS

La presente invención incluye formas solvatadas de los compuestos de la presente invención. Los términos usados en las reivindicaciones incluyen estas formas.

#### POLIMORFOS

La invención se refiere además a los compuestos de la presente invención en sus diversas formas cristalinas, formas polimórficas y formas (an)hidras. Están bien establecido en la industria farmacéutica que los compuestos químicos se pueden aislar en cualquiera de tales formas modificando ligeramente el procedimiento de purificación y/o aislamiento en los disolventes usados en la preparación sintética de tales compuestos.

#### ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Los compuestos de la presente invención son estructuralmente diferenciados respecto a los de la técnica anterior (por ejemplo, el documento WO-A-02057270; Quibell, M. et. al., Bioorg. Med. Chem. 13, 609-625, 2005; Quibell M, *et al* Bioorg. Med. Chem, 12, 5689-5710, 2004; documento WO-A-05066180) porque un sustituyente 6-(S)-cloro y un resto ciclohexilglicilo sustituido en 4 forman una parte integral. Esta combinación de características proporciona compuestos con eficacias sorprendentemente altas por catepsina S y alta selectividad *in vitro* frente a otras catepsinas de mamíferos, las cuales son ambas propiedades importantes requeridas para el desarrollo de un compuesto terapéutico eficaz. Si se elimina cualquiera de estos restos intrínsecos de los compuestos de fórmula I, entonces se observa una pérdida sorprendentemente grande de potencia farmacológica y/o una pérdida significativa en la selectividad. De hecho, todos los compuestos de la presente invención preparados hasta la fecha presentan inhibición potente y selectiva *in vitro* por la catepsina S humana con  $K_i < 25$  nM. Por el contrario, la mayoría de los ochenta y dos compuestos de la técnica anterior detallados en el documento WO-A-02057270 son significativamente menos potentes contra catepsina S humana que los compuestos de la presente invención y en la mayoría de los ejemplos, más de 100 veces menos potentes.

La técnica anterior más cercana, el compuesto (38) (véase el documento WO-A-02057270, página 151), presenta una mejora de 111 veces en la potencia *in vitro* contra catepsina S humana tras la adición de un sustituyente 6-(S)-cloro y sustitución del resto (S)-ciclohexilalanilo con *trans*-(S)-(4(S)-metilciclohexil)glicilo (ejemplo 1). La sorprendente relación sinérgica entre estos dos cambios intrínsecos se aprecia claramente cuando se compara el compuesto (38) de la técnica anterior con los nuevos compuestos (1-6) y el ejemplo 1. El compuesto (38) de la técnica anterior presenta una mejora de 2,5 veces en la potencia *in vitro* contra catepsina S humana tras la sustitución del resto (S)-ciclohexilalanilo con (S)-(ciclohexil)glicilo (Compuesto 1) pero proporciona un inhibidor que tiene poca selectividad frente a catepsina K. Además, la adición de un sustituyente 6-(S)-fluoro al Compuesto 1, proporciona una mejora de 3,8 veces en la potencia *in vitro* contra catepsina S humana (Compuesto 2) pero de nuevo proporciona un inhibidor que tiene poca selectividad frente a catepsina K. De forma alternativa, la adición de un sustituyente 6-(S)-cloro al Compuesto 1 proporciona una mejora de 27 veces en la potencia *in vitro* contra catepsina S humana (Compuesto 3) pero de nuevo proporciona un inhibidor que tiene solo una modesta selectividad

de 4 veces frente a catepsina K. Sin embargo, aunque la sustitución del resto (S)-ciclohexilglicilo del Compuesto 1 con *trans*-(S)-(4(S)-metilciclohexil)glicilo (Compuesto 4) solo proporciona una modesta mejora de 3 veces en la potencia *in vitro* contra catepsina S humana, la selectividad frente a otras catepsinas de mamífero, en particular, catepsina K, aumenta de forma notable hasta > 65 veces. Por el contrario, la adición de un sustituyente 6-(S)-cloro al Compuesto 1 y la sustitución del resto (S)-ciclohexilglicilo con *trans*-(S)-(4(S)-metilciclohexil)glicilo (ejemplo 1) no solo proporciona una mejora de 45 veces en la potencia, sino que también proporciona un inhibidor con alta selectividad frente a otras catepsinas de mamífero. La importancia de ambas modificaciones para compuestos de fórmula I se aprecia claramente cuando se compara el ejemplo 1 con los Compuestos 5 y 6. El Compuesto 5 que contiene el sustituyente 6-(S)-fluoro en lugar del sustituyente 6-(S)-cloro del ejemplo 1 es 5,6 veces menos potente contra catepsina S, pero retiene la alta selectividad debido a la presencia del resto *trans*-(S)-(4(S)-metilciclohexil)glicilo. El Compuesto 6 que contiene el sustituyente 6-(R)-cloro en lugar del sustituyente 6-(S)-cloro del ejemplo 1 es 15 veces menos potente contra catepsina S, pero de nuevo retiene la alta selectividad debido a la presencia del resto *trans*-(S)-(4(S)-metilciclohexil)glicilo.

A modo de comparación adicional, se consideran los nuevos compuestos (7-12) y los ejemplos 2 y 3. Además de un sustituyente 6-(S)-fluoro para el Compuesto 7 proporciona una mejora de 3,4 veces en la potencia *in vitro* contra catepsina S humana (Compuesto 8), un inhibidor con una modesta selectividad de 6,8 veces frente a catepsina K. De forma alternativa, la adición de un sustituyente 6-(S)-cloro al Compuesto 7 proporciona una mejora de 47 veces en la potencia *in vitro* contra catepsina S humana (Compuesto 9), un inhibidor con una modesta selectividad de 7,5 veces frente a catepsina K. Sin embargo, aunque la sustitución del resto (S)-ciclohexilglicilo del Compuesto 7 con *trans*-(S)-(4(S)-metilciclohexil)glicilo (Compuesto 10) solo proporciona una modesta mejora de 2,5 veces en la potencia *in vitro* contra catepsina S humana, la selectividad frente a otras catepsinas de mamífero, en particular catepsina K, aumenta de forma notable hasta > 125 veces. Por el contrario, la adición de un sustituyente 6-(S)-cloro al Compuesto 7 y la sustitución del resto (S)-ciclohexilglicilo con *trans*-(S)-(4(S)-metilciclohexil)glicilo (ejemplo 2) o (S)-(4,4-dimetilciclohexil)glicilo (ejemplo 3) no solo proporciona una mejora significativa en la potencia contra catepsina S (77 veces y 15 veces, respectivamente) sino que también proporciona un inhibidor con una alta selectividad frente a otras catepsinas de mamífero. De nuevo, la importancia de ambas de estas modificaciones para los compuestos de fórmula I se aprecia claramente cuando se compara el ejemplo 2 con los Compuestos 11 y 12 que contienen el sustituyente 6-(S)-fluoro en lugar del sustituyente 6-(S)-cloro del ejemplo 2 es 11 veces menos potente contra catepsina S, pero retiene la alta selectividad debido a la presencia del resto *trans*-(S)-(4(S)-metilciclohexil)glicilo. El Compuesto 12 que contiene el sustituyente 6-(R)-cloro en lugar del sustituyente 6-(S)-cloro del ejemplo 2 es 25 veces menos potente contra catepsina S, pero de nuevo retiene la alta selectividad debido a la presencia del resto *trans*-(S)-(4(S)-metilciclohexil)glicilo.

Preferentemente, los compuestos presentan inhibición *in vitro* contra catepsina S con  $K_i < 10$  nM, más preferentemente  $< 5$  nM, incluso más preferentemente  $< 2$  nM y aun más preferentemente  $< 1$  nM. Los compuestos de la invención presentan alta selectividad contra otras catepsinas de mamíferos presentando poca o nula actividad inhibidora por catepsinas K, L, B y V con compuesto a  $1 \mu\text{M}$ .

#### 40 USO TERAPÉUTICO

Los compuestos de fórmula general (I) son útiles para el tratamiento o prevención *in vivo* de enfermedades en las que está implicada una participación de una cisteína proteinasa.

Preferentemente, el compuesto de fórmula general I tiene selectividad por catepsina S. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "selectividad por catepsina S" significa que el inhibidor presenta selectividad por catepsina S respecto a una o más cisteinil proteinasas de mamífero CAC1, por ejemplo, catepsina K, catepsina L, catepsina F, catepsina B y catepsina V. Preferentemente, el inhibidor presenta una relación de selectividad por catepsina S respecto a otras cisteinil proteinasas de mamífero CAC1 mayor de 2 veces, más preferentemente mayor de 5 veces, más preferentemente mayor de 10 veces, incluso más preferentemente mayor de 25 veces, aun más preferentemente, mayor de 50 o 100 veces.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula general (I) para uso en medicina, en especial para prevenir o tratar enfermedades en las que una patología de la enfermedad puede verse modificada inhibiendo una cisteína proteinasa.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula general (I) en la preparación de un medicamento para prevenir o tratar enfermedades en las que la patología de la enfermedad se puede modificar inhibiendo una cisteína proteinasa.

Determinadas cisteína proteinasas actúan en los procesos fisiológicos normales de la degradación de proteínas en animales, incluyendo seres humanos, por ejemplo, en la degradación del tejido conectivo. Sin embargo, niveles elevados de estas enzimas en el cuerpo pueden dar lugar a estados patológicos que conducen a enfermedad. Así, se han relacionado cisteína proteinasas en diversos estados de enfermedad, incluyendo, pero sin quedar limitados a los mismos, infecciones por *Pneumocystis carinii*, *Trypanosoma cruzi*, *Trypanosoma brucei brucei* y *Crithidia fusciculata*; así como en osteoporosis, osteoartritis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, dolor crónico, autoinmunidad,

esquistosomiasis, malaria, metástasis en tumores, leucodistrofia metacromática, distrofia muscular, amiotrofia y similares (véanse los documentos WO-A-9404172 y EP-A-0603873 y referencias citadas en los mismos). Adicionalmente, se ha relacionado una cisteína proteinasa bacteriana segregada de *S. Aureus* denominada estafilopaina como factor de virulencia bacteriana (Potempa, J., *et al.* J. Biol. Chem, 262(6), 2664-2667, 1998).

5 La invención es útil en la prevención y/o tratamiento de cada uno de los estados de enfermedad citados o sugeridos antes. La presente invención también es útil en el tratamiento o prevención de enfermedades causadas por niveles patológicos de cisteína proteinasas, en particular, cisteína proteinasas de la superfamilia de la papaína, comprendiendo dichos procedimientos administrar a un animal, en particular un mamífero, más en particular un ser humano, que lo necesite, un compuesto de la presente invención. La presente invención proporciona en particular 10 compuestos para uso en el tratamiento de enfermedades en las que están implicadas cisteína proteinasas, incluyendo infecciones por *Pneumocystis carinii*, *Trypsanoma cruzi*, *Trypsanoma brucei*, *Leishmania mexicana*, *Clostridium histolyticum*, *Staphylococcus aureus*, virus de la enfermedad del pie y la boca y *Crithidia fusciculata*; así como en osteoartritis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, dolor crónico, autoinmunidad, esquistosomiasis, 15 malaria, metástasis en tumores, leucodistrofia metacromática, distrofia muscular, amiotrofia.

El inhibidor de catepsina S, en particular compuestos con especificidad por catepsina S, son útiles para el tratamiento de artritis reumatoide, esclerosis múltiple, miastenia gravis, rechazo de trasplantes, diabetes, síndrome de Sjogrens, enfermedad de Grave, lupus eritematoso sistémico, osteoartritis, psoriasis, púrpura trombocitopénica idiopática, rinitis alérgica, asma, aterosclerosis, obesidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y dolor crónico. Los compuestos de la invención son particularmente útiles en el tratamiento de los trastornos anteriores.

Características preferentes de cada aspecto de la invención son para cada una otros aspectos, *mutatis mutandis*.

## 25 ADMINISTRACIÓN

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden adaptarse para administración rectal, nasal, intrabronquial, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarterial e intradérmica), intraperitoneal o intratecal. Preferentemente, la formulación es una 30 formulación administrada por vía oral. Las formulaciones se pueden presentar de forma conveniente en forma de unidad de dosis, es decir, en forma de porciones discretas que contienen una monodosis, o una dosis múltiple o subunidad de una monodosis. A modo de ejemplo, las formulaciones pueden estar en forma de comprimidos y cápsulas de liberación sostenida y se pueden preparar por cualquier procedimiento bien conocido en la técnica farmacéutica.

35 Las formulaciones para administración oral de la presente invención pueden presentarse como: unidades discretas tales como cápsulas, cápsulas de gelatina, gotas, pastillas para disolver en la boca, pastillas o comprimidos que pesan cada uno una cantidad predeterminada del agente activo; como un polvo o granulado; como una solución, emulsión o una suspensión del agente activo en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como una emulsión de 40 aceite en agua o una emulsión de agua en aceite; o como una administración en forma de bolo, y similares. Preferentemente, estas composiciones contienen de 1 a 250 mg y más preferentemente de 10-100 mg, de ingrediente activo por dosis.

45 Para composiciones para administración oral (por ejemplo, comprimidos y cápsulas), el término "vehículo aceptable" incluye vehículos tales como excipientes comunes, por ejemplo, ligantes, por ejemplo, jarabe, goma arábica, gelatina, sorbitol, tragacanto, polivinilpirrolidona (Povidone), metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, sacarosa y almidón; cargas y vehículos, por ejemplo, almidón de maíz, gelatina, lactosa, sacarosa, celulosa microcristalina, caolín, manitol, fosfato dicálcico, cloruro sódico y ácido algínico; y lubricantes 50 tales como estearato de magnesio, estearato sódico y otros estearatos metálicos, glicerol estearato, ácido esteárico, fluido de silicona, talco, ceras, aceites y sílice coloidal. También se pueden usar agentes aromatizantes tales como menta piperita, aceite de gualteria, aroma de cereza y similares. Puede ser deseable añadir un colorante para hacer la forma de dosificación fácilmente identificable. Los comprimidos se pueden recubrir por procedimientos bien conocidos en la técnica.

55 Se puede preparar un comprimido por compresión o por moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos preparados por compresión se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el agente activo en una forma fluida tal como polvo o granulado, mezclar opcionalmente con un ligante, lubricante, diluyente inerte, conservante, agente tensioactivo o dispersante. Los comprimidos preparados por moldeo se pueden preparar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humectado con un 60 diluyente líquido inerte. Los comprimidos se pueden recubrir o ranurar opcionalmente y se pueden formular de modo que proporcionen una liberación lenta controlada del agente activo.

Otras formulaciones adecuadas para administración oral incluyen tabletas que comprenden el agente activo en una base aromatizada, normalmente sacarosa o goma arábica o tragacanto; pastillas que comprenden el agente activo 65 en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábica; y colutorios que comprenden el agente activo en un vehículo líquido adecuado.

Otras formas de administración comprenden soluciones o emulsiones que pueden inyectarse por vía intravenosa, intraarterial, intratecal, subcutánea, intradérmica, intraperitoneal o intramuscular, y que se preparan a partir de soluciones estériles o esterilizables. Formas inyectables contienen, de forma típica, de 10 - 1000 mg, preferentemente, de 10 - 250 mg, de ingrediente activo por dosis.

Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención también pueden estar en forma de supositorios, pesarios, suspensiones, emulsiones, lociones, pomadas, cremas, geles, pulverizadores, soluciones o polvos finos.

Un medio alternativo de administración transdérmica es mediante el uso de un parche cutáneo. Por ejemplo, el ingrediente activo se puede incorporar en una crema que consiste en una emulsión acuosa de polietilenglicoles o parafina líquida. El ingrediente activo se puede incorporar también, en una concentración de 1 a 10% en peso, en una pomada que consiste en una base de cera blanca o parafina blanca blanda junto con estabilizadores y conservantes según pueda ser requerido.

## DOSIFICACIÓN

Un experto normalmente versado en la técnica puede determinar fácilmente una dosis apropiada de una de las presentes composiciones para administrar a un sujeto sin experimentación innecesaria. De forma típica, un médico determinará la dosis real que será la más adecuada para un paciente particular y dependerá de una diversidad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y duración de acción de dicho compuesto, la edad, peso corporal, estado general de salud, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos, la intensidad del estado patológico particular y el tratamiento al que se somete el individuo. La dosis divulgadas en el presente documento son ejemplos del caso medio. Naturalmente, puede haber casos individuales en los que se necesiten mayores o menores intervalos de dosificación y tales intervalos están dentro del alcance de la presente invención.

De acuerdo con la presente invención, se puede administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula general (I) para inhibir la proteinasa implicada con un estado patológico o enfermedad particular. Naturalmente, esta cantidad de dosificación se modificará adicionalmente de acuerdo con el tipo de administración del compuesto. Por ejemplo, para conseguir una "cantidad eficaz" para tratamiento agudo, se prefiere la administración parenteral de un compuesto de fórmula general (I). Lo más eficaz es una infusión intravenosa del compuesto en dextrosa al 5% en agua o solución salina normal, o una formulación similar con los excipientes adecuados, aunque también es útil una inyección de gran tamaño (bolo) intramuscular. De forma típica, la dosis parenteral será de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg; preferentemente de 0,1 a 20 mg/kg, de una forma tal que mantenga la concentración de fármaco en plasma en una concentración eficaz para inhibir la cisteína proteinasa. Los compuestos se pueden administrar de una a cuatro veces al día en un nivel que consiga una dosis diaria total de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 400 mg/kg/día. La cantidad exacta de un compuesto de la invención que es terapéuticamente eficaz, y la vía de administración por medio de la cual se administra mejor dicho compuesto, se determinan fácilmente por un experto medianamente versado en la técnica comparando el nivel sanguíneo del agente con la concentración requerida para que tenga un efecto terapéutico.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar por vía oral al paciente, de una forma tal que la concentración de fármaco sea suficiente para inhibir la resorción ósea o conseguir cualquier otra indicación terapéutica, tal como se divulga en el presente documento. De forma típica, se administra una composición farmacéutica que contiene el compuesto en una dosis oral de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg de una forma consistente con el estado del paciente. De preferencia, la dosis oral sería de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 mg/kg.

No son de esperar efectos toxicológicos inaceptables cuando se administran los compuestos de la presente invención de acuerdo con la presente invención. Los compuestos de la presente invención, que pueden tener una buena biodisponibilidad, se pueden ensayar en uno de los diversos ensayos biológicos para determinar la concentración de un compuesto que se requiere para obtener un efecto farmacológico dado.

## COMBINACIONES

En una realización particularmente preferente, el compuesto o compuestos de la invención se administran en combinación con uno o más agentes activos adicionales, por ejemplo, fármacos existentes disponibles en el mercado. En tales casos, los compuestos de la invención se pueden administrar de forma consecutiva, simultánea o secuencial con el agente o agentes activos adicionales.

Los fármacos en general son más eficaces cuando se usan en combinación. En particular, el tratamiento de combinación es deseable con el fin de evitar un solapamiento de mayores toxicidades, mecanismos de acción y mecanismo(s) de resistencia. Por otro lado, también es deseable administrar la mayoría de los fármacos en sus máximas dosis toleradas con intervalos de tiempo mínimos entre tales dosis. Las mayores ventajas de combinar fármacos quimioterápicos son que se pueden promover efectos aditivos o posibles efectos sinérgicos por medio de

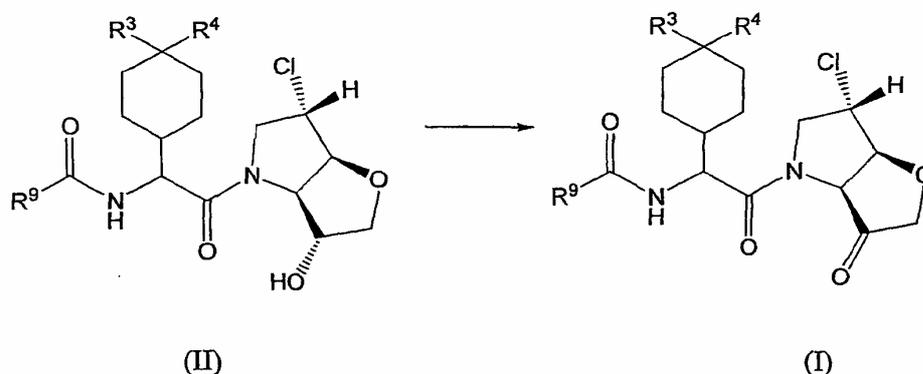
interacciones bioquímicas y también puede disminuirse la aparición de resistencia.

Combinaciones beneficiosas pueden sugerirse estudiando la actividad inhibitoria de los compuestos de ensayo con agentes conocidos o de los que se sospecha que son de valor en el tratamiento de un trastorno particular. Este procedimiento también se puede usar para determinar el orden de administración de los agentes, es decir, antes de, de forma simultánea, o después de la administración. Dicho programa puede ser una característica de todos los agentes activos identificados en el presente documento.

## SÍNTESIS

### Síntesis del núcleo 5,5-bicíclico

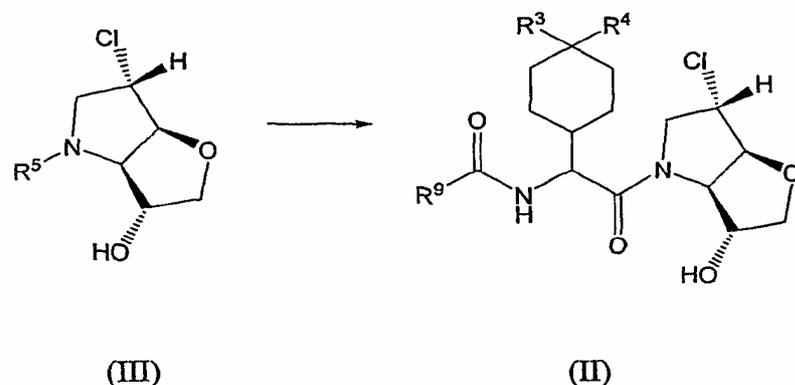
Un aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define antes, comprendiendo dicho procedimiento la oxidación de un compuesto de fórmula (II).



Se puede usar cualquier agente oxidante adecuado para convertir el grupo alcohol secundario de (II) en la cetona correspondiente (I). Agentes oxidantes adecuados serán familiares para el experto. A modo de ejemplo, la oxidación se puede llevar a cabo a través de una reacción con peryodinato de Dess-Martin [Dess, D.B. *et al*, J. Org. Chem. 1983, 48, 4155; Dess, D.B. *et al*, J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 7277], o a través de una oxidación de Swern [Mancuso, A. J. *et al*, J. Org. Chem. 1978, 43, 2480]. De forma alternativa, la oxidación se puede llevar a cabo usando  $\text{SO}_3$ /piridina/ $\text{Et}_3\text{N}$ /DMSO [Parith, J. R. *et al*, J. Am. Chem. Soc. 1967, 5505; documento US 3,444,216, Parith, J. R. *et al*.],  $\text{P}_2\text{O}_5$ /DMSO o  $\text{P}_2\text{O}_5$ / $\text{Ac}_2\text{O}$  [Christensen, S. M. *et al*, Organic Process Research and Development, 2004, 8, 777]. Otros reaccionantes de oxidación alternativos incluyen dimetil sulfóxido activado [Mancuso, A. J., Swern, D. J., Synthesis, 1981, 165], clorocromato de piridinio [Pianeatelli, G. *et al*, Synthesis, 1982, 245] y reactivo de Jones [Vogel, A. I., Textbook of Organic Chemistry, 6ª Edición].

Más preferentemente, el procedimiento comprende tratar un compuesto de fórmula (II) con peryodinato de Dess-Martin. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo usando diclorometano como disolvente.

En una realización preferente, el procedimiento de la invención comprende la etapa de convertir un compuesto de fórmula (III) en un compuesto de fórmula (II) mediante la formación convencional de enlace amida entre  $\text{R}^9\text{CONHCH}(\text{C}_6\text{H}_9\text{R}^3\text{R}^4)\text{COOH}$  y el compuesto de fórmula (III;  $\text{R}^5 = \text{H}$ ) con un agente activador de ácido carboxílico.



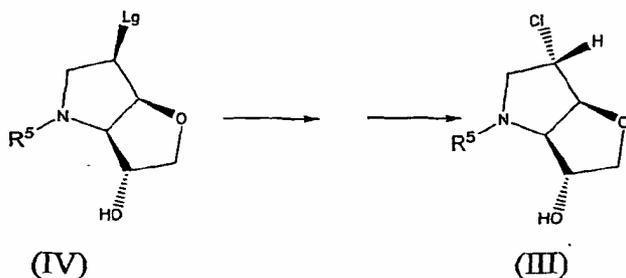
donde  $\text{R}^5$  es un grupo protector o hidrógeno.

En una realización preferente, el grupo protector  $R^5$  se selecciona de benciloxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, fluoren-9-ilmetoxicarbonilo, 1-(bifenil-4-il)-1-metiletoxicarbonilo,  $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxilbenciloxicarbonilo, *p*-metoxibenciloxicarbonilo, *p*-nitrobenciloxicarbonilo, aliloxicarbonilo y tricloroetoxicarbonilo.

5 Más preferentemente,  $R^5$  es benciloxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo (Boc) o fluoren-9-ilmetoxicarbonilo (Fmoc).

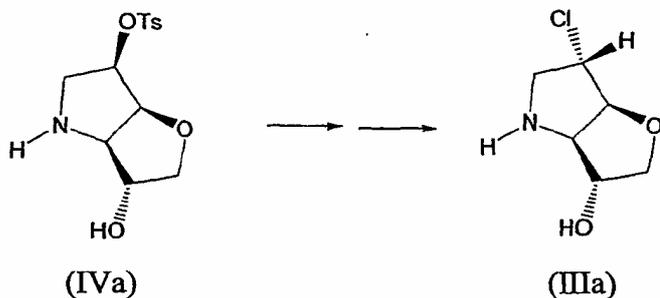
En otra realización preferente  $R^5$  es H.

10 En una realización más preferente el procedimiento de la invención comprende la etapa de convertir un compuesto de fórmula (IV) en un compuesto de fórmula (III;  $R^5 = H$ )

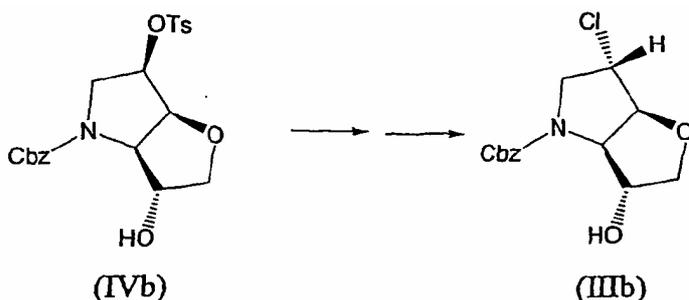


15 donde Lg es un grupo lábil tal como tosilato o mesilato y  $R^5$  es como se define antes.

En una realización incluso más preferente el procedimiento de la invención comprende la etapa de convertir un compuesto de fórmula (IVa;  $R^5 = H$ ) en un compuesto de fórmula (IIIa) o un compuesto de fórmula (IVb;  $R^5 = Cbz$ ) en un compuesto de fórmula (IIIb)



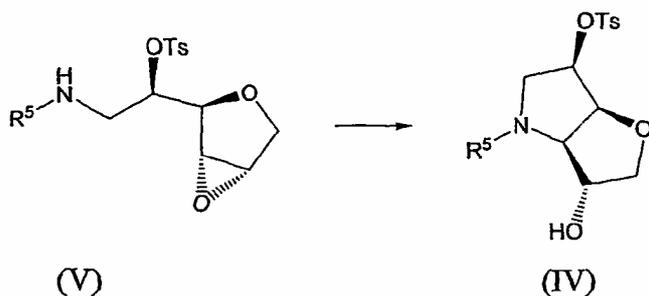
20



25

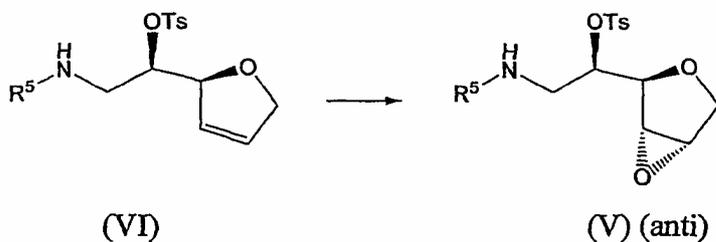
Para compuestos de fórmulas (IIIa) y (IIIb) el desplazamiento del tosilato se lleva a cabo de forma típica usando un exceso de cloruro de litio en DMF a 130 °C. El desplazamiento transcurre con inversión de configuración.

En una realización preferente el procedimiento de la invención comprende la etapa de convertir un compuesto de fórmula (V) en un compuesto de fórmula (IV)



Más preferentemente la ciclación intramolecular del Compuesto (V) se induce por la retirada del grupo protector R<sup>5</sup>. Preferentemente, para esta realización, R<sup>5</sup> es benciloxicarbonilo (Cbz), y el procedimiento comprende hidrogenar un compuesto de fórmula (V) en presencia de un catalizador de paladio.

En una realización preferente el procedimiento de la invención comprende la etapa de convertir un compuesto de fórmula (VI) en un compuesto de fórmula (V)



En una realización preferente, el agente oxidante es mCPBA.

En otra realización preferente, el agente oxidante es un dioxirano.

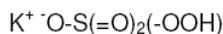
El uso de dioxiranos como agentes oxidantes está bien documentado en la bibliografía [véase (a) Hodgson, D. M. *et al*, *Synlett*, 310 (2002); (b) Adam, W. *et al*, *Acc. Chem. Res.* 22, 205, (1989); (c) Yang, D. *et al*, *J. Org. Chem.*, 60, 3887, (1995); (d) Mello, R. *et al*, *J. Org. Chem.*, 53, 3890, (1988); (e) Curci, R. *et al*, *Pure & Appl. Chem.*, 67(5), 811 (1995); (f) Emmons, W. D. *et al*, *J. Amer. Chem. Soc.* 89, (1955)].

Preferentemente, el dioxirano se genera *in situ* mediante la reacción de KHSO<sub>5</sub> con una cetona. Sin embargo, la etapa de oxidación también se puede llevar a cabo usando un dioxirano anisolado, por ejemplo, una solución madre de dioxirano formada a partir de acetona.

Más preferentemente, el dioxirano se genera *in situ* usando Oxone®, que es un agente oxidante disponible de forma comercial que contiene KHSO<sub>5</sub> como ingrediente activo.

Así, en una realización preferente, el procedimiento reivindicado implica la epoxidación *in situ* de un compuesto de fórmula (VI) usando Oxone® (2KHSO<sub>5</sub>·KHSO<sub>4</sub>·K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y un reactivo complementario de cetona.

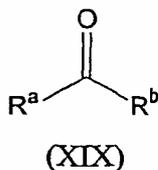
Como se ha citado antes, el ingrediente activo de Oxone® es peroximonosulfato potásico, KHSO<sub>5</sub> [CAS-RN 10058-23-8], conocido corrientemente como monopersulfato potásico, que está presente como un componente de una sal triple con la fórmula 2KHSO<sub>5</sub>·KHSO<sub>4</sub>·K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> [hidrógeno peroximonosulfato sulfato potásico (5:3:2:2), CAS-RN 70693-62-8; disponible de forma comercial de DuPont]. La oxidación potencial de Oxone® deriva de su química de perácido; esta es la sal de primera neutralización del ácido peroximonosulfúrico H<sub>2</sub>SO<sub>5</sub> (también conocido como ácido de Caro).



#### Monopersulfato potásico

En condiciones ligeramente básicas (pH 7,5 - 8,0), el persulfato reacciona con el reaccionante complementario de cetona para formar un peróxido cíclico de tres miembros (un dioxirano) en el que ambos oxígenos están unidos al carbono carbonílico de la cetona. El peróxido cíclico así formado epoxida entonces el compuesto de fórmula VI por una transferencia de oxígeno específica *syn* al enlace alqueno.

Preferentemente, la cetona tiene la fórmula (XIX)



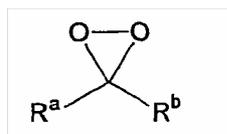
en la que  $R^a$  y  $R^b$  son cada uno independientemente alquilo, arilo, haloalquilo o haloarilo.

5 Cuando  $R^a$  y/o  $R^b$  son alquilo, el grupo alquilo puede ser un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada. Preferentemente, el grupo alquilo es un grupo alquilo  $C_{1-20}$ , más preferentemente  $C_{1-15}$ , aun más preferentemente un grupo alquilo  $C_{1-12}$ , aun más preferentemente, un grupo alquilo  $C_{1-8}$  o  $C_{1-6}$ , más preferentemente un grupo alquilo  $C_{1-4}$ . Grupos alquilo particularmente preferentes incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *terc*-butilo, pentilo y hexilo.

Tal como se usa en el presente documento, el término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se ha descrito antes en el que uno o más hidrógenos están reemplazados por halo.

15 Cuando  $R^a$  y/o  $R^b$  son arilo, el grupo arilo es de forma típica un grupo aromático  $C_{6-12}$ . Ejemplos preferentes incluyen fenilo y naftilo, etc.

Tal como se usa en el presente documento, el término "haloarilo" se refiere a un grupo arilo como se ha descrito antes en el que uno o más hidrógenos están reemplazados por halo. A modo de ejemplo, la reacción de  $KHSO_5$  (Oxone®) con una cetona de fórmula XVI formaría un dioxirano de fórmula:



en la que  $R^a$  y  $R^b$  son como se ha definido antes.

25 Más preferentemente,  $R^a$  y  $R^b$  son cada uno independientemente alquilo o haloalquilo.

En una realización especialmente preferente, al menos uno de  $R^a$  y  $R^b$  es un haloalquilo, más preferentemente,  $CF_3$  o  $CF_2CF_3$ .

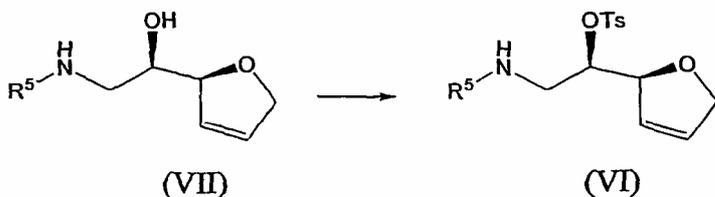
30 En una realización preferente,  $R^a$  y  $R^b$  son cada uno independientemente metilo o trifluorometilo.

En una realización preferente de la invención, la cetona se selecciona de acetona y una 1,1,1-trifluoroalquil cetona.

35 En una realización más preferente de la invención, la trifluoroalquil cetona es 1,1,1-trifluoroacetona o 1,1,1-trifluoro-2-butanona, más preferentemente 1,1,1-trifluoro-2-butanona.

En una realización preferente el procedimiento de la invención comprende la etapa de convertir un compuesto de fórmula (VII) en un compuesto de fórmula (VI)

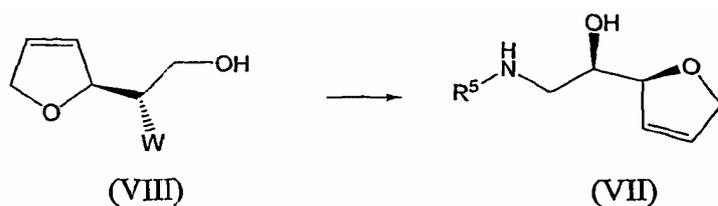
40



Preferentemente el procedimiento comprende tratar un compuesto de fórmula (VII) con cloruro de tosilo en piridina. De forma alternativa el procedimiento comprende tratar un compuesto de fórmula (VII) con cloruro de tosilo en diclorometano y trietilamina.

45

En una realización preferente el procedimiento de la invención comprende la etapa de convertir un compuesto de fórmula (VIII) en un compuesto de fórmula (VII)



donde W es halógeno o tosilo.

5 Preferentemente, esta etapa comprende las etapas de:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIII), en la que W es halógeno o OTs, con amoníaco acuoso y alcohol; y

10 (b) convertir el producto formado en la etapa (a) en un compuesto de fórmula (VII).

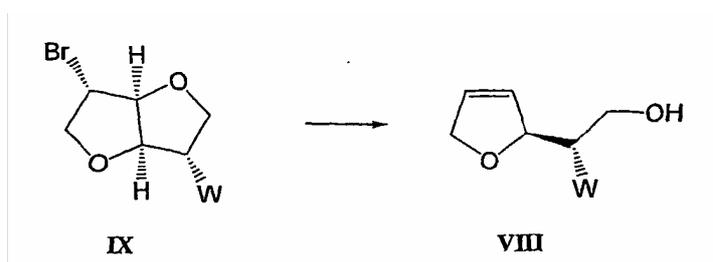
Preferentemente, las etapas (a) y (b) del procedimiento anterior se dan en un procedimiento en un solo recipiente.

15 En una realización particularmente preferente, R<sup>5</sup> es benciloxicarbonilo, y la etapa (b) comprende tratar la mezcla formada en la etapa (a) con cloruro de benciloxicarbonilo.

Preferentemente, W es I, Br o OTs, más preferentemente, Br o OTs, incluso más preferentemente OTs.

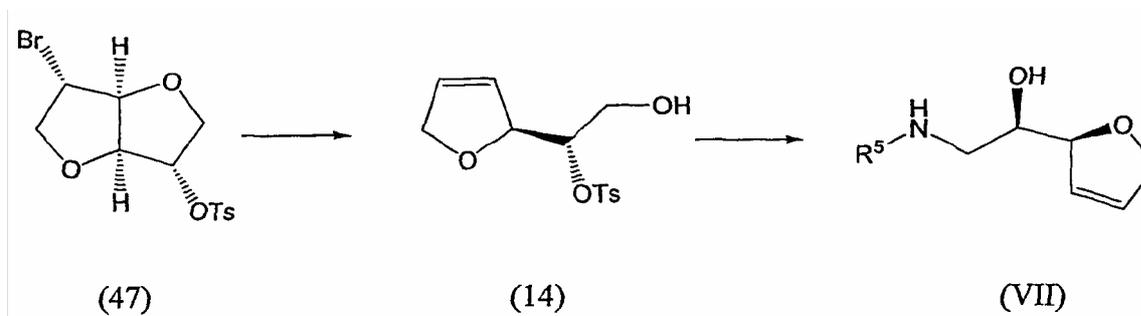
Preferentemente, el alcohol es alcohol isopropílico o etanol.

20 En una realización preferente de la invención, se prepara dicho compuesto de fórmula VIII a partir de un compuesto de fórmula IX

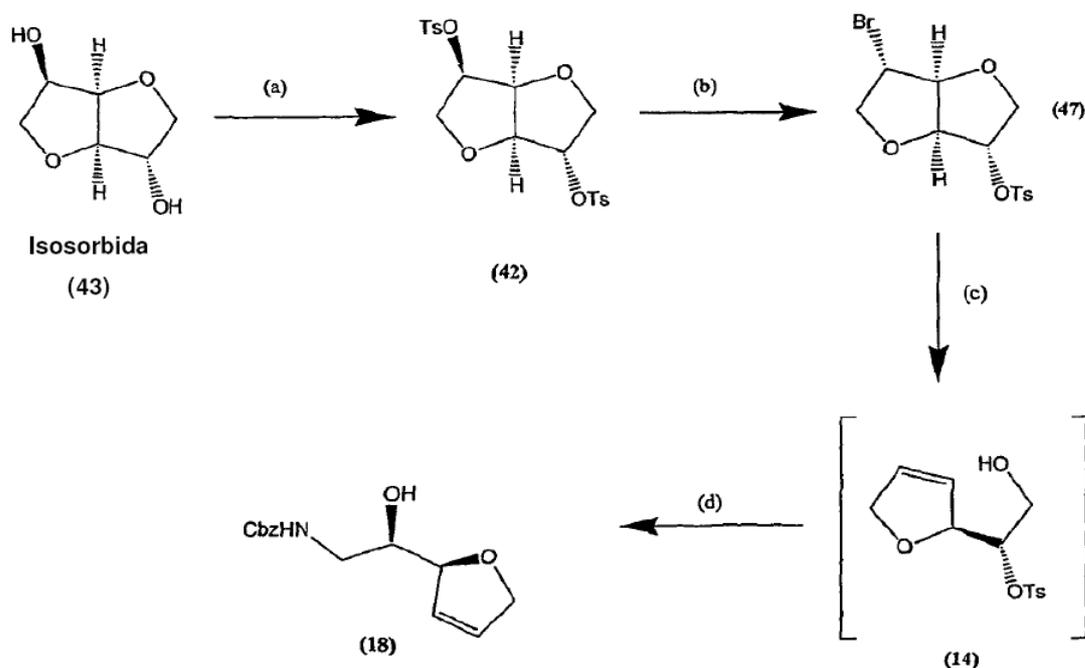


25 Preferentemente, el procedimiento anterior comprende tratar dicho compuesto de fórmula IX con metil litio.

30 Más preferentemente, el compuesto de fórmula IX es el compuesto 47 y el compuesto de fórmula VIII es el compuesto 14. El tratamiento del monobromotosilato 47 con polvo de cinc a temperatura ambiente en mezclas orgánicas / acuosas (lo más preferentemente en mezcla de isopropanol, tetrahidrofurano, agua, cloruro amónico) proporciona el alcohol 14 respectivamente con alto rendimiento. Adicionalmente, la finalización de la conversión en un único recipiente da el alcohol VII y con estereoquímica definida y alto rendimiento.



35 Comenzando por el azúcar disponible comercialmente, isosorbida, la presente invención también proporciona una preparación sencilla de monobromotosilato 47. En el esquema 15 a continuación se muestra una preparación especialmente preferente:



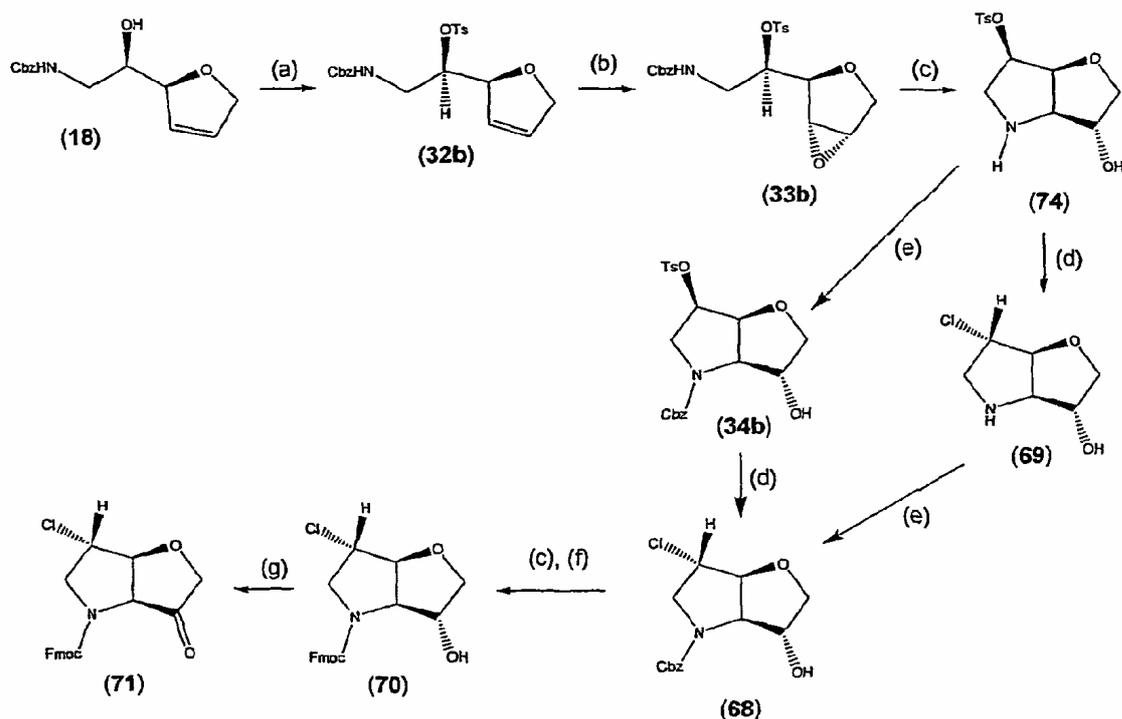
Esquema 15: (a) TsCl, trietilamina, DCM, 25 °C → 50 °C, 20h bajo Ar; (b) LiBr, DMSO, 110 °C → 120 °C, 10 h bajo Ar; (c) Zn, <sup>1</sup>PrOH, THF, H<sub>2</sub>O, NH<sub>4</sub>Cl, TA, 16h; (d) (i) NH<sub>4</sub>OH, NH<sub>3</sub> en <sup>1</sup>PrOH, 75 °C, 16h; (ii) Cbz-Cl, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, dioxano, agua.

Se convierte isosorbida (43) en el ditosilato (42) que se obtiene después de recristalizar en metanol con un rendimiento de 97%. La monobromación se efectúa con 2,5 eq de bromuro de litio en DMSO (o DMF) con control de temperatura a 110 °C → 120 °C. El bromuro producto se aísla después de tratamiento extractivo y purificación bien por cromatografía en columna (74%) o atractivo para aumento de escala por recristalización en metanol dando una primera tanda de 55% más aguas madres que contienen material de buena calidad que se puede agrupar en lotes y purificar posteriormente. Así, la preparación del monobromotosilato (47) con estereoquímica definida por los procedimientos del esquema 15 es atractiva para aplicaciones a gran escala. El tratamiento del monobromotosilato (47) con polvo de cinc a temperatura ambiente en mezclas orgánicas/ acuosas (lo más preferentemente mezclas de isopropanol, tetrahidrofurano, agua, cloruro amónico) proporciona el alcohol (14) que se derivatiza como compuesto Cbz (18) mediante conversión en un único recipiente.

En una realización especialmente preferente de la invención, el núcleo 6-Cl-5,5-bicíclico se prepara de acuerdo con las etapas representadas en el esquema 1 siguiente:

La funcionalidad alcohol de (18) se puede derivatizar como *para*-toluenosulfonato (Ts) dando 4-metilbencenosulfonato de (*R*)-2-(benciloxicarbonilamino)-1-((*S*)-2,5-dihidrofuran-2-il)etilo (32b) que transcurre a través del *anti*-epóxido 4-metilbencenosulfonato de (*R*)-2-(benciloxicarbonilamino)-1-((1*S*,2*S*,5*S*)-3,6-dioxabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)etilo (33b). La hidrogenación del tosilato (33b) proporciona la amina libre que sufre ciclación intramolecular para proporcionar el intermedio (74). El intermedio (74) sufre desplazamiento con un exceso de cloruro de litio en DMF a 130 °C, para dar el análogo de 6-cloro con inversión de configuración. La protección de uretano de la amina secundaria del intermedio bicíclico (69) seguida por oxidación a la cetona proporciona el intermedio (71) que es particularmente útil para la síntesis en fase sólida de compuestos de fórmula general I.

De forma ventajosa, la epoxidación para dar el *anti*-epóxido deseado está dirigida por la presencia del grupo tosilato.

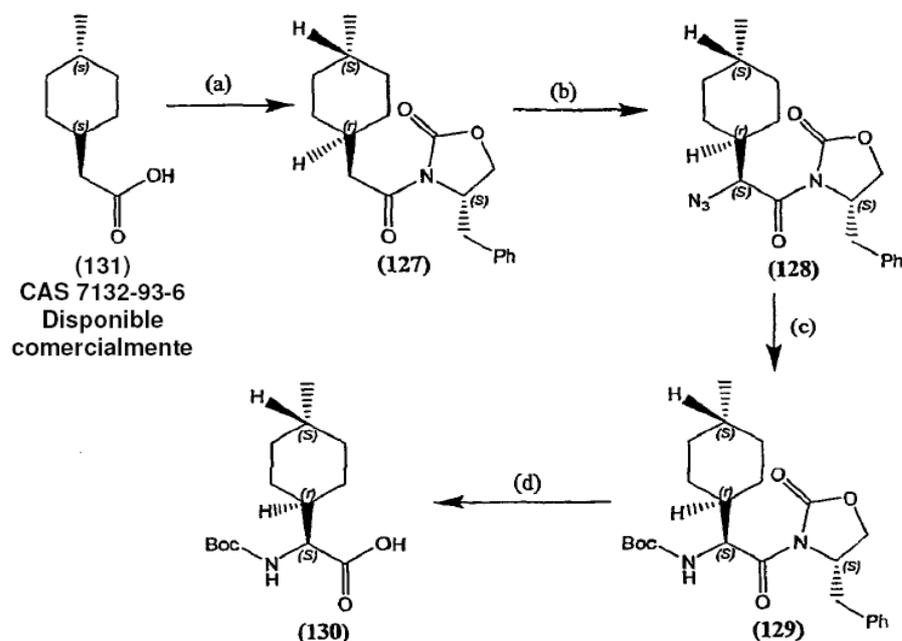


Esquema 1: (a) TsCl, piridina; (b) (i) *m*CPBA, DCM o (ii) OXONE®, NaHCO<sub>3</sub>, 1,1,1-trifluoroacetona, CH<sub>3</sub>CN, H<sub>2</sub>O, Na<sub>2</sub>-EDTA 0 °C o (iii) 30% de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CN, MeOH, NaHCO<sub>3</sub>; (c) Pd-C, H<sub>2</sub>, etanol; (d) LiCl, DMF; 130 °C; (e) Cbz-Cl, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, dioxano, H<sub>2</sub>O; (f) Fmoc-Cl, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, dioxano, H<sub>2</sub>O; (g) peryodinano de Dess-Martin, DCM anhidro, TA.

De forma alternativa, el intermedio tosilato (74) se puede proteger con Cbz para dar el análogo protegido (34b) que puede sufrir inversión a cloruro (68) mediante tratamiento con LiBr en DMF, típicamente a 130 °C (esquema 1).

#### 10 Preparación de nuevos aminoácidos

Los nuevos aminoácidos de ciclohexilglicina sustituidos en 4 que son una característica intrínseca de los compuestos de fórmula I se pueden preparar después de la adaptación de una diversidad de síntesis de aminoácidos conocidas en la bibliografía general. En uno de tales procedimientos, se convierte un ácido ciclohexano acético sustituido en 4 (por ejemplo, ácido *trans*-4-metilciclohexano acético CAS 7132-93-6) en el nuevo aminoácido quiral (por ejemplo, ácido (S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-((1*r*, 4*S*)-4-metilciclohexil)acético (130)) siguiendo el esquema 18 (el procedimiento general se detalla en el documento WO-A-98017626 (página 49)).

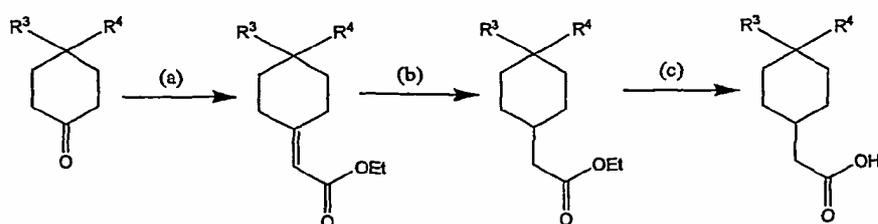


Esquema 18. (a) (i) Cloruro de pivaloilo, THF, trietilamina; (ii) (S)-4-bencil-2-oxazolidinona (CAS 90719-32-7), n-BuLi, hexanos; (b) (i) KHMDS, THF, tolueno,  $N_2$ ,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ; (ii) Azida de trisilo, THF; (c) Pd/C,  $H_2$ , DMF,  $Boc_2O$ ; (d) 30%  $H_2O_2$ , LiOH, THF,  $H_2O$ .

Por ejemplo, se convierte ácido *trans*-(4-metilciclohexil)acético (131) disponible de forma comercial (CAS 7132-93-6; ABCR GmbH AB168553; Shanghai FWD Chemicals Ltd K7354) en el auxiliar de Evans (127) siguiendo los procedimientos generales expuestos con detalle en el documento WO 98017626 (página 49). La adición asimétrica de azida se lleva a cabo entonces por desprotonación de (127) y reacción con azida de trisilo. La reducción de la azida (128) y protección concomitante de Boc amino siguiendo los procedimientos generales expuestos con detalle en el documento US5128448 proporciona el intermedio (129). Finalmente, la hidrólisis del auxiliar se lleva a cabo con peróxido de hidrógeno e hidróxido de litio siguiendo los procedimientos generales expuestos con detalle en el documento US5128448. El producto final (130) se obtiene siguiendo una sencilla extracción acuosa.

Se pueden usar ácidos ciclohexano acéticos sustituidos en 4 alternativos siguiendo el esquema 18 para proporcionar análogos de los compuestos de fórmula I. Por ejemplo, el ácido *trans*-(4-etilciclohexil)acético (CAS 125533-06-4) proporciona compuestos de fórmula I en la que  $R^3 = H$  y  $R^4 = Et$ ; el ácido *trans*-(4-metoxiciclohexil)acético (CAS 879877-61-9) proporciona compuestos de fórmula I en la que  $R^3 = H$  y  $R^4 = OMe$ ; el ácido 4-(trifluorometilciclohexil)acético (CAS 803736-46-1) proporciona compuestos de fórmula I en la que  $R^3 = H$  y  $R^4 = CF_3$ ; el ácido *trans*-(4-*n*-propilciclohexil)acético (CAS 71458-18-9) proporciona compuestos de fórmula I en la que  $R^3 = H$  y  $R^4 = n$ -propilo; el ácido *trans*-(4-isopropilciclohexil)acético (CAS 882658-76-6) proporciona compuestos de fórmula I en la que  $R^3 = H$  y  $R^4 =$  isopropilo; el ácido (4,4-dimetilciclohexil)acético (CAS 681448-25-9, véase el documento WO-A-04037769, compuesto 39C, página 42) a través del aminoácido conocido ácido (S)-2-amino-2-(4,4-dimetilciclohexil)acético (CAS 754178-25-1, véase el documento WO-A-03062265, ejemplo XVII, página 197), proporciona compuestos de fórmula I en la que  $R^3, R^4 = Me$ ; el ácido (4,4-difluorociclohexil)acético (CAS 915030-40-9, véase el documento WO-A-06124490) a través del aminoácido conocido ácido 2-amino-2-(4,4-difluorociclohexil)acético (CAS 769169-46-2), proporciona compuestos de fórmula I en la que  $R^3, R^4 = F$ .

Se pueden preparar fácilmente otros ácidos ciclohexano acéticos sustituidos en 4 novedosos a partir de la correspondiente ciclohexanona sustituida en 4 siguiendo los procedimientos generales detallados por Bennani, Y. L. *et al* (documento WO-A-04037769).

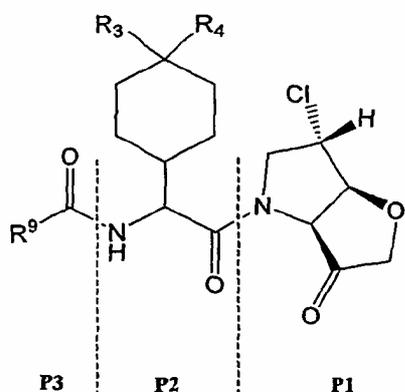


Esquema 19. (a) (i) Trietilfosfoacetato NaH, THF; (b) Pd/C, H<sub>2</sub>, EtOH; (c) NaO, EtOH

Síntesis de compuestos de fórmula (I)

Para los expertos en la práctica de la química orgánica, los compuestos de fórmula general (I) se pueden sintetizar fácilmente por una serie de estrategias químicas, llevadas a cabo bien en solución o en fase sólida (véase Atherton, E. and Sheppard, R. C. En 'Solid Phase Peptide Synthesis: A Practical Approach', Oxford University Press, Oxford, U.K. 1989, para una revisión general de los principios de síntesis en fase sólida) o una combinación de las mismas.

Los compuestos de fórmula general (I) pueden considerarse convenientemente como una combinación de tres bloques de construcción (P1, P2 y P3) que ocupan respectivamente los sitios de construcción S1, S2 y S3 de la proteasa (véase Berger, A and Schechter, I., Philos. Trans. R. Soc. Lond. [Biol.], 257, 249-264, 1970 para una descripción de la designación de los subsitios S de enzima y subsitios P de sustrato en los complejos enzima-sustrato y enzima-inhibidor). Los conceptos de notación de P1, P2 y P3 se usan en el presente documento únicamente por conveniencia y se pretende que los compuestos antes citados estén abarcados por el alcance de la invención, independientemente del modo de unión.



De este modo, se puede preparar un bloque de construcción adecuadamente protegido y/o activado y unirlo a continuación químicamente (acoplar) junto con otros bloques de construcción para proporcionar compuestos de fórmula general (I).

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar: (1) mediante una adición en varias etapas de P3 y P2 al núcleo bicíclico de 6-(S)-clorotetrahydrofuro[3,2-b]pirrol-3-ona; o (2) por reacción del núcleo bicíclico de 6-(S)-clorotetrahydrofuro[3,2-b]pirrol-3-ona con una molécula precursora de P3-P2; o (3) introduciendo el grupo P3-P2 antes de la formación del núcleo bicíclico de 6-(S)-clorotetrahydrofuro[3,2-b]pirrol-3-ona, es decir, antes de la etapa de oxidación o antes de la etapa de ciclación intramolecular.

Así, son posibles órdenes alternativos de acoplamiento de los bloques de construcción, por ejemplo P2 + P1 → P2-P1 luego adición de P3 → P3-P2-P1 o P3 + P2 → P3-P2 luego adición a P1 → P3-P2-P1. En cada una de estas combinaciones, cada uno de los bloques de construcción P1, P2 o P3 puede contener funcionalidades alternativas adicionales que se transforman seguidamente después del acoplamiento para dar el compuesto final. Por ejemplo, la funcionalidad cetona del bloque de construcción P1 se puede proteger como cetal durante el acoplamiento de bloques de construcción y transformarse a la cetona final por hidrólisis después de completarse las reacciones de acoplamiento. De forma alternativa, la funcionalidad cetona del bloque de construcción P1 se puede introducir inicialmente mediante un menor estado de oxidación tal como el alcohol correspondiente y después de completarse las reacciones de acoplamiento volver a introducirse por oxidación del alcohol. De forma alternativa, la funcionalidad cetona del bloque de construcción P1 se puede proteger mediante una semicarbazona adecuada para síntesis en fase sólida (por ejemplo, véase el documento WO 02/057270 y referencias citadas en el mismo) y después de completarse las reacciones de acoplamiento liberarse de la fase sólida por reacción acidolítica.

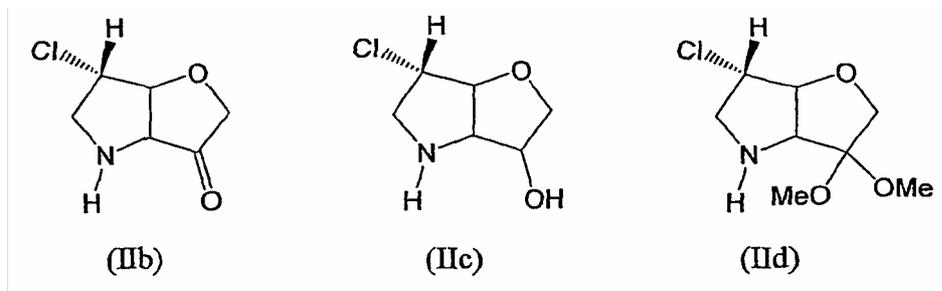
El enlace químico formado por acoplamiento de los bloques de construcción es una amida secundaria (P3-P2) o una amida terciaria (P2-P1) que se forma por reacción de un ácido carboxílico activado con una amina primaria o secundaria, respectivamente. Hay disponibles muchos procedimientos para la activación de un ácido carboxílico antes de acoplar a una amina y, en principio, se puede usar en el presente documento cualquiera de estos procedimientos. Procedimientos típicos de activación de ácidos carboxílicos se ejemplifican, aunque no quedan limitados a los mismos, por el procedimiento con azida, el procedimiento con anhídrido mixto (por ejemplo, a través de clorofornato de isobutilo), procedimientos con carbodiimida (por ejemplo, a través de dicitclohexilcarbodiimida, diisopropilcarbodiimida, 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida), procedimiento con éster activo (por ejemplo, a

través de éster de p-nitrofenilo, imidoéster N-hidroxisuccínico, éster de pentafluorofenilo), procedimiento con uronio (por ejemplo, a través de la adición de HBTU, PyBop, BOP), procedimiento con carbonildiimidazol o a través de la formación previa de fluoruros de acilo o cloruros de acilo. En algunos casos, la reacción de acoplamiento se puede mejorar mediante la adición de otro catalizador de activación tal como 1-hidroxibenzotriazol o 4-dimetilaminopiridina.

5 Una descripción general de las técnicas de activación de ácidos carboxílicos y el uso de aditivos de activación puede encontrarse en Bodanszky, M. 'Principles of Peptide Synthesis', 2ª ed. rev., Springer-Verlag, Berlín, 1993 y referencias citadas en el mismo.

10 El grupo  $\alpha$ -amino del bloque de construcción de aminoácido P2 se protege normalmente durante las reacciones de acoplamiento al bloque de construcción P1 para evitar la formación de productos de autocondensación no deseados. La técnica de protección del  $\alpha$ -amino es bien conocida en la química de péptidos (por ejemplo, véase Bodanszky, M. 'Principles of Peptide Synthesis', 2nd rev. ed., Springer-Verlag, Berlín, 1993 y referencias citadas en el mismo) y grupos de protección ejemplo incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), *tert*-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), aliloxicarbonilo (Alloc) y tricloroetoxicarbonilo (Treoc). El grupo Fmoc se adapta particularmente bien para la síntesis en fase sólida (por ejemplo, véase Atherton, E.; Sheppard, R. C. en 'Solid Phase Peptide Synthesis A Practical Approach', IRL Press, Oxford, U.K., 1989) que se retira de forma típica por tratamiento con piperidina al 20% v/v en dimetilformamida o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno al 1% v/v en dimetilformamida. El grupo Boc se adapta particularmente bien para la síntesis en fase de solución que, de forma típica, se retira por tratamiento con mezclas basadas en ácido trifluoroacético o HCl en dioxano o acetato de etilo. El grupo Cbz también se adapta particularmente bien para la síntesis en fase de solución que, de forma típica, se retira por hidrogenación catalítica con hidrógeno y catálisis con paladio o por tratamiento con HBr en ácido acético. Una vez se completa la secuencia de acoplamiento, se retiran todos los grupos protectores de la forma adecuada dictada por la elección de los grupos protectores (para una descripción general de grupos protectores y sus respectivas estabildades y procedimientos de retirada véase Greene, T. W. and Wuts, P. G. M. 'Protective Groups in Organic Synthesis' John Wiley and Sons, New York, 1991 y referencias en el mismo).

30 En el ejemplo más sencillo, se puede preparar toda la porción izquierda de un compuesto de fórmula general (I) (es decir, P3-P2) como ácido carboxílico en solución por procedimientos tradicionales de química orgánica y se acopla a los intermedios cetona, alcohol o cetal, tales como compuestos (IIb), (IIc) y (II d). A continuación la oxidación del intermedio alcohol (por ejemplo, peryodinano de Dess-Martin en DCM) o escisión acidolítica del intermedio cetal proporciona compuestos de fórmula general (I). La ruta de oxidación de alcohol es particularmente útil cuando el compuesto de fórmula general (I) contiene un sustituyente que es lábil al ácido trifluoroacético, siendo este el reaccionante final usado en cada una de las síntesis en fase solida.



40 Ejemplos de estas diferentes tácticas de acoplamiento se han descrito con anterioridad (véase (i) Quibell, M. et. al., Bioorg. Med. Chem. 13, 609-625, 2005. (ii) Wang, Y. et. al., Bioorg. Med. Chem Lett. 15, 1327-1331, 2005) y la ruta sintética óptima depende de las combinaciones de sustituyentes específicos del compuesto objetivo de fórmula general (I).

De forma más detallada, una estrategia preferente para la síntesis de compuestos de fórmula general (I) comprende:

45 (a) Preparación de un bloque de construcción de cetona bicíclica o alcohol bicíclico funcionalizado de forma apropiada y protegido en solución;

50 (b) unión del bloque de construcción (a) a la fase sólida a través de un enlazador que es estable a las condiciones de síntesis, pero fácilmente lábil a la escisión al final de la síntesis (véase James, I. W., Tetrahedron, 55 (Report N° 489), 4855-4946, 1999, para ejemplos del "enlazador" que se aplica a la síntesis en fase sólida);

(c) química orgánica en fase sólida (véase Brown, R. D. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 19, 3293-3320, 1998), para construir el resto de la molécula;

55 (d) escisión del compuesto de la fase sólida en solución; y

(e) tratamiento del compuesto escindido y análisis del compuesto.

Una segunda estrategia para la síntesis de compuestos de fórmula general (I) comprende:-

(a) Preparación de un bloque de construcción intermedio apropiadamente funcionalizado y protegido. Grupos preferentes para la química en fase de solución son los grupos 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc),  $N\alpha$ -terc-butoxicarbonilo (Boc),  $N\alpha$ -benciloxicarbonilo (Cbz) y  $N\alpha$ -aliloxicarbonilo (Alloc).

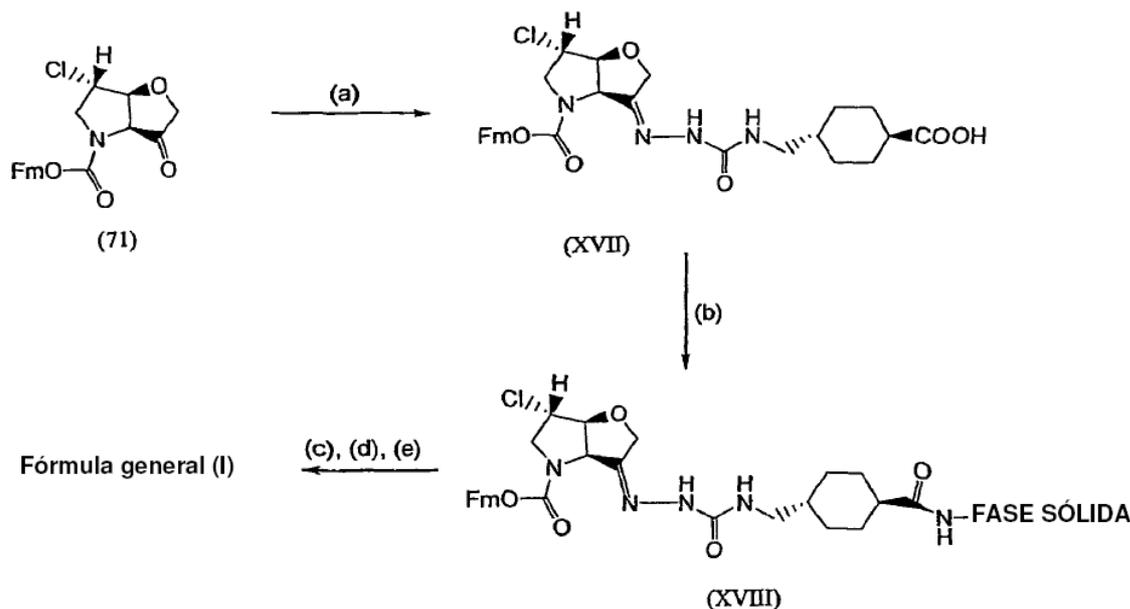
(b) Procedimientos convencionales de química orgánica para la conversión del bloque de construcción obtenido en la etapa (a) a compuestos de fórmula general (I).

Como se ha citado antes, en una realización preferente de la invención, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar usando química en fase de solución convencional, por ejemplo, como se describe en Quibell, M *et al*, *Bioorg. Med. Chem*, 13, 609-625, 2005 (véase en particular, los esquemas 3 y 4). La estrategia de fase de solución es atractiva porque puede generar mayores cantidades de análogos preferentes, de forma típica en una escala de varios gramos a varios kilogramos.

En una realización alternativa preferente de la invención, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar usando química en fase sólida convencional, por ejemplo, como se describe en Quibell M, *et al* *Bioorg. Med. Chem*, 12, 5689-5710, 2004, véase en particular, el esquema 3 y Sección 3.2, y referencias citadas en el mismo; y *Bioorg. Med. Chem*, 13, 609-625, 2005, véase el esquema 5 y Sección 2.2, y referencias citadas en el mismo). La estrategia en fase sólida es atractiva porque puede generar miles de análogos, de forma típica en una escala de 5-100 mg, por medio de metodologías de síntesis paralelas establecidas (por ejemplo, véase (a) Bastos, M.; Maeji, N. J.; Abeles, R. H. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92, 6738-6742, 1995).

La estrategia de síntesis se basa en el anclaje reversible de la funcionalidad cetona a través de una unión a enlazador hidrazida usando técnicas de generales multianclaje descritas con anterioridad en la técnica (Watts J. *et al*, *Bioorg. Med. Chem.* 12(11), 2903, 2004; Quibell M., *et al*, *Bioorg. Med. Chem.* 5689-5710, 2004; Grabowska U. *et al*, *J. Comb. Chem.* 2000, 2(5), 475).

Los compuestos de fórmula (III;  $R^5 = \text{Fmoc}$ ) se pueden oxidar a la cetona correspondiente (por ejemplo, XVI, esquema 3) y utilizarse en una síntesis en fase sólida de moléculas de inhibidor (I). La unión en fase sólida de un aldehído o cetona se ha descrito con anterioridad en una diversidad de procedimientos (por ejemplo, véase (a) James, I. W., 1999, (b) Lee, A., Huang, L., Ellman, J. A., *J. Am. Chem. Soc.* 121(43), 9907-9914, 1999, (c) Murphy, A. M., *et al*, *J. Am. Chem. Soc.* 114, 3156-3157, 1992). Un procedimiento adecuado idóneo para la unión reversible de una funcionalidad alquil cetona es por medio de una combinación de las químicas anteriormente descritas. La semicarbazida, trifluoroacetato del ácido 4-[[[hidrazinocarbonil]amino]metil]ciclohexano carboxílico (Murphy, A. M., *et al*, *J. Am. Chem. Soc.* 114, 3156-3157, 1992), se puede utilizar como se ilustra en el esquema 3, ejemplificado por la unión de la 6-(S)-clorotetrahidrofuro[3,2-b]pirrol-3-ona (71) protegida por Fmoc.



Esquema 3: (a) (71) en EtOH al 90% /  $\text{H}_2\text{O}$  / 1,5 eq de NaOAc / trifluoroacetato del ácido 4-[[[hidrazinocarbonil]amino]metil]-ciclohexanocarboxílico, 2 horas reflujo. (b) 3 eq de la construcción (XVII) / 3 eq HBTU / 3 eq HOBT / 6 eq NMM,  $\text{NH}_2$ -FASE SÓLIDA, DMF, TA, durante la noche. (c) piperidina al 200% / DMF, 30 minutos. (d) Gama de químicas para introducir P3-P2. (e) TFA /  $\text{H}_2\text{O}$  (95:5, v/v), TA, 2 horas.

La construcción (XVII) se prepara por medio de la reacción de la molécula de enlazador y la 6-(S)-clorotetrahidrofuro[3,2-*b*]pirrol-3-ona (71) llevando a reflujo en etanol acuoso/acetato sódico. Se usan técnicas convencionales de fase sólida (por ejemplo, véase Atherton, E. y Sheppard, R. C., 1989) para anclar la construcción a una fase sólida funcionalizada con amino a través de la funcionalidad ácido carboxílico libre de (XVII), proporcionando la construcción (XVIII) cargada. La construcción (XVIII) cargada se hace reaccionar con una amplia gama de ácidos carboxílicos disponibles de forma comercial en la bibliografía para introducir la porción izquierda 'P3-P2'.

10 Ácidos carboxílicos preferentes para la introducción del sintón [R<sup>9</sup>-CO] se conocen en la bibliografía con los siguientes ejemplos representativos; ácido furan-2-carboxílico, ácido 5-clorofuran-2-carboxílico, ácido tiofeno-2-carboxílico, ácido 5-clorotiofeno-2-carboxílico, ácido furan-3-carboxílico, ácido 5-clorofuran-3-carboxílico, ácido tiofeno-3-carboxílico, ácido 5-clorotiofeno-3-carboxílico, ácido oxazol-2-carboxílico, ácido oxazol-5-carboxílico, ácido 1,3,4-oxadiazol-2-carboxílico, ácido tiazol-2-carboxílico, ácido tiazol-5-carboxílico, ácido 1,3,4-tiadiazol-2-carboxílico, ácido benzoico, ácido 3-metilbenzoico, ácido 3-clorobenzoico, ácido 3-fluorobenzoico, ácido 3-bromobenzoico, ácido 3-metoxibenzoico, ácido 3-nitrobenzoico, ácido 3,5-difluorobenzoico, ácido nicotínico (CAS 59-67-6), ácido 5-fluornicotínico, ácido 5-cloronicotínico, ácido 5-metoxinicotínico, ácido 5-nitronicotínico, ácido pirimidin-5-carboxílico (CAS 4595-61-3), ácido isonicotínico, ácido 2-fluoroisonicotínico, ácido 3-(1H-pirrol-1-il)benzoico (CAS 61471-45-2), ácido 3-(1H-pirazol-1-il)benzoico (CAS 264264-33-7), ácido 3-(1H-imidazol-1-il)benzoico (CAS 108035-47-8), ácido 3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoico (CAS 335255-82-8), ácido 3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)benzoico (CAS 335255-80-6), ácido 3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzoico (CAS 167626-64-4), ácido 3-(1H-tetrazol-1-il)benzoico (CAS 204196-80-5), ácido 3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (CAS 90556-58-4), ácido 3-(1H-imidazol-5-il)benzoico (CAS 912569-71-2), ácido 3-(1H-imidazol-2-il)benzoico (CAS 391668-62-5), ácido 3-(4H-1,2,4-triazol-3-il)benzoico (CAS 876715-37-6), ácido 3-(1H-tetrazol-5-il)benzoico (CAS 73096-39-6), ácido 3-(1H-pirazol-3-il)benzoico (CAS 850375-11-0), ácido 3-(furan-2-il)benzoico (CAS 35461-99-5), ácido 3-(tiofen-2-il)benzoico (CAS 29886-63-3), ácido 3-(isoxazol-5-il)benzoico (852180-44-0), ácido 3-(isotiazol-5-il)benzoico (CAS 904085-98-9), ácido 3-(oxazol-5-il)benzoico (CAS 252928-82-8), ácido 3-(tiazol-5-il)benzoico (CAS 252928-84-0), ácido 3-(oxazol-2-il)benzoico (CAS 473538-18-0), ácido 3-(tiazol-2-il)benzoico (CAS 847956-27-8), ácido 3-(furan-3-il)benzoico (CAS 168619-07-6), ácido 3-(tiofen-3-il)benzoico (CAS 20608-89-3), ácido 3-(2-metiltiazol-4-il)benzoico (CAS 28077-41-0), ácido 3-(1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (CAS 912577-30-1), ácido 3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzoico (CAS 915707-39-0), ácido 3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)benzoico (CAS 898289-59-3), ácido 3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoico (CAS 915707-45-8), ácido 3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzoico (CAS 628297-55-2), ácido 3-(piridin-4-il)benzoico, ácido 3-(pirimidin-4-il)benzoico, ácido 3-(piridin-3-il)benzoico (CAS 4385-77-7), ácido 3-(pirimidin-5-il)benzoico (CAS 852180-74-6), ácido 3-(piridin-2-il)benzoico (CAS 4467-07-6), ácido 3-(pirimidin-2-il)benzoico (CAS 579476-26-9), ácido benzo[d]tiazol-6-carboxílico (3622-35-3), ácido 1H-indol-5-carboxílico (1670-81-1), ácido 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-carboxílico (CAS 23814-12-2), ácido benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-carboxílico (CAS 19155-88-5), ácido 6-hidroxicipicolínico (CAS 19621-92-2), ácido 2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-6-carboxílico, ácido 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxílico (CAS 70639-77-9), ácido 2-oxoindolin-5-carboxílico (CAS 102359-00-2), ácido 2-oxoindolin-6-carboxílico (CAS 334952-09-9), ácido 2,3-dioxoindolin-5-carboxílico (CAS 25128-32-9), ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-carboxílico (CAS 214848-62-1), ácido 4-(metilsulfonamido)benzoico (CAS 7151-76-0), ácido 2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-carboxílico (CAS 117030-69-0).

La presente invención se describe con detalle a modo de ejemplo.

## 45 Ejemplos

### Procedimientos generales

Los disolventes se adquirieron de ROMIL Ltd, U.K. en calidades SpS o Hi-Dry a no ser que se indique de otro modo. Los espectros de RMN de <sup>1</sup>H y RMN de <sup>13</sup>C se obtuvieron en un aparato Bruker DPX400 (400 MHz de frecuencia para <sup>1</sup>H y 100 MHz de frecuencia para <sup>13</sup>C; sonda QXI) o Bruker Avance 500MHz (sonda TXI con ATM) en los disolventes indicados. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón ( $\delta$ ) y están referidos a señales residuales del disolvente. Las constantes de acoplamiento (*J*) se expresan en Hz. Todas las HPLC analíticas se obtuvieron en columnas Phenomenex Jupiter C<sub>4</sub>, 5  $\mu$ , 300 Å, 250 x 4,6 mm, usando mezclas de disolvente A (ácido trifluoroacético acuoso al 0,1% (TFA)) y disolvente B (acetronitrilo al 90% /disolvente A al 10%) en sistemas automatizados Agilent con detección UV a 215 y / o 254 nm. A no ser que se indique de otro modo, se llevó a cabo un gradiente de 10 a 90% de B en A durante 25 min a 1,5 ml/min durante toda la HPLC analítica. El análisis de HPLC-EM se llevó a cabo en un aparato Agilent 1100 series de LC/MSD, usando sistemas de HPLC Agilent automatizados, con un gradiente de 10 a 90% de B en A durante 10 min en columna Phenomenex Luna C<sub>8</sub>, 5  $\mu$ , 300 Å, 50 x 2,0 mm a 0,6 ml/min. La purificación por HPLC semipreparativa se llevó a cabo en una columna Phenomenex Jupiter C<sub>4</sub>, 5  $\mu$ , 300 Å, 250 x 10 mm, usando un gradiente de 10 a 90% B en A durante 25 min a 4 ml/min en sistemas Agilent automatizados con detección UV a 215 y/o 254 nm. La purificación por cromatografía ultrarrápida se llevó a cabo en gel de sílice 60 (Merck 9385) o usando columna de sílice para evaporación ultrarrápida isolate SPE (Biotage, Hengoed, UK).

65 Preparación de (R)-2-((S)-2,5-dihidrofuran-2-il)-2-hidroxiethylcarbamato de bencilo (18). (i) Preparación de bis(4-

metilbencenosulfonato) de (3*R*, 3*aS*, 6*S*, 6*aS*)-hexahidrofuro[3,2-*b*]furan-3,6-diilo (42). Se calentó a 90 °C durante 4,5 horas en una atmósfera de argón y luego se dejó reposar a temperatura ambiente durante 16 horas antes de verter sobre hielo-agua (1 l) una solución agitada de cloruro de *p*-toluenosulfonilo (57,4 g, 301 mmol) e isosorbida (43) (20 g, 137 mmol) en piridina (315 ml). La solución se extrajo con diclorometano (2 x 500 ml), luego se lavaron las fases orgánicas reunidas con agua (2 x 500 ml), luego se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y luego se redujo a vacío dejando un aceite viscoso (65,22 g). El aceite se cristalizó en metanol caliente (350 ml). El sólido blanco se recogió por filtración a vacío, luego se lavó con metanol (100 ml) y se secó a vacío obteniendo el ditosilato (42) como un sólido blanco (45,87 g, 74%). TLC (*R*<sub>f</sub> = 0,30, EtOAc : heptano 2 : 3), único pico principal de la HPLC analítica, *T*<sub>R</sub> = 20,219 min., HPLC-MS 455,1 [M + H]<sup>+</sup>, 931,2 [2M + Na]<sup>+</sup>, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +57,2° (c = 10,2, CHCl<sub>3</sub>); δ<sub>H</sub> (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,44 (6H, s, CH<sub>3</sub>), 3,68 (1H, dd, *J* = 9,80 y 6,46 Hz, CH<sub>2</sub>), 3,82-3,87 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 3,94 (1H, d, *J* = 11,28 Hz, CH<sub>2</sub>), 4,46 (1H, d, *J* = 4,44 Hz, CHCHOTs), 4,58 (1H, t, *J* = 4,74 Hz, CHCHOTs), 4,82-4,86 (2H, m, CHOTs), 7,32-7,36 (4H, m, CH<sub>3</sub>CCH aromático), 7,74-7,80 (4H, m, OSO<sub>2</sub>CCH aromático).

(ii) Preparación de 4-metilbencenosulfonato de (3*S*, 3*aS*, 6*S*, 6*aS*)-6-bromohexahidrofuro[3,2-*b*]furan-3-ilo (47). Se añadió bromuro de litio (9,6 g, 110,1 mmol) a una solución agitada de ditosilato (42) (20,0 g, 44,05 mmol) en dimetilformamida (100 ml) bajo una atmósfera de argón. La mezcla se calentó a 110 °C durante 5 horas y luego se dejó reposar a temperatura ambiente durante 3 días, luego se calentó a 90 °C durante 3,5 horas. La mezcla se diluyó con agua (250 ml), se extrajo con éter *terc*-butil metílico (4 x 125 ml), luego se lavó la fase orgánica con agua (3 x 125 ml), salmuera (125 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se redujo a vacío dejando un aceite color pardo (16,8 g). La cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con mezclas de acetato de etilo : heptano 0 : 100 a 30 : 70 dio el bromotosilato (47) (11,88 g, 74%) como un sólido amarillo pálido. TLC (*R*<sub>f</sub> = 0,20, EtOAc : heptano 1 : 3); pico principal de la HPLC analítica, *T*<sub>R</sub> = 18,050 min; HPLC-MS 381,0/ 383,0 [M + H<sub>2</sub>O + H]<sup>+</sup>, 385,0 / 387,0 [M + Na]<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>18</sup> +51,0° (c = 5,0, CHCl<sub>3</sub>); δ<sub>H</sub> (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,45 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3,84 (1H, dd, *J* = 11,19 y 3,51 Hz, CH<sub>2</sub>), 4,05-4,15 (3H, m, CH<sub>2</sub>), 4,28 (1H, d, *J* = 3,40 Hz, CHBr), 4,78 (1H, d, *J* = 3,37 Hz, CHCH), 4,84 (1H, d, *J* = 3,42 Hz, CHOTs), 4,90 (1H, d, *J* = 3,37 Hz, CHCH), 7,36 (2H, d ancho, *J* = 7,98 Hz, CH<sub>3</sub>CCH aromático), 7,79 (2H, d ancho, *J* = 8,32 Hz, OSO<sub>2</sub>CCH aromático).

(iii) Preparación de 4-metilbencenosulfonato de (S)-1-((S)-2,5-dihidrofuran-2-il)-2-hidroxi etilo (14). Se añadieron cloruro amónico (20 mg, 0,37 mmol) y luego polvo de cinc (20 mg, 0,31 mmol) a una solución de bromotosilato (47) (100 mg, 0,28 mmol) en etanol (1,5 ml) bajo argón. La mezcla se agitó durante 16 horas antes de filtrar la suspensión a través de Celite a vacío. La torta del filtro se lavó con etanol (20 ml) y luego se redujo el filtrado a vacío dejando un residuo (111 mg). La cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con mezclas de acetato de etilo : heptano 20 : 80 hasta 40 : 60 dio el alcohol (14) (53 mg, 68%) como un sólido blanco. TLC (*R*<sub>f</sub> = 0,15, EtOAc : heptano 1 : 2); pico principal de la HPLC analítica, *T*<sub>R</sub> = 12,543 min; HPLC-MS 285,1 [M + H]<sup>+</sup>, 302,1, 591,2 [2M + Na]<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>15</sup> -86,8° (c = 5,3, CHCl<sub>3</sub>); δ<sub>H</sub> (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,12 (1H, s ancho, OH), 2,44 (3H, s, aril-CH<sub>3</sub>), 3,77 (2H, d, *J* = 4,85 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 4,54-4,58 (3H, m, CH<sub>2</sub>OCH), 4,94-4,98 (1H, m, CHOTs), 5,64-5,67 y 5,97-6,00 (2H total, m, CH<sub>2</sub>CH=CH), 7,33 (2H, d ancho, *J* = 8,23 Hz, CH<sub>3</sub>CCH aromático), 7,79 (2H, d ancho, *J* = 8,31 Hz, OSO<sub>2</sub>CCH aromático); δ<sub>C</sub> (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 21,660 (CH<sub>3</sub>), 62,303 (CH<sub>2</sub>OH), 75,940 (OCH<sub>2</sub>CH=CH), 82,720 y 85,221 (OCHCHOTs), 124,792, 127,977, 129,479 y 129,749 (OCH<sub>2</sub>CH=CH y CH aromático), 133,496 (CHOSO<sub>2</sub>C cuaternario), 144,973 (CH<sub>3</sub>C cuaternario).

(iv) Preparación alternativa de 4-metilbencenosulfonato de (S)-1-((S)-2,5-dihidrofuran-2-il)-2-hidroxi etilo (14). Se añadieron una solución de cloruro amónico (200 mg, 3,7 mmol) en agua (2,5 ml) y luego polvo de cinc (200 mg, 3,1 mmol) a una solución de bromotosilato (47) (1 g, 2,75 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y propan-2-ol (5 ml) bajo argón. La mezcla se agitó durante 16 horas antes de filtrar la suspensión a través de Celite a vacío. La torta del filtro se lavó con éter dietílico (20 ml). Se añadió ácido clorhídrico (1M, 20 ml) al filtrado y luego se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con éter dietílico (20 ml) y luego se lavó la fase orgánica reunida con salmuera (20 ml), luego se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se redujo a vacío dejando un residuo (1,06 g). La cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con mezclas de acetato de etilo : heptano 20 : 80 hasta 50 : 50 dio el alcohol (14) (528 mg, 68%) como un sólido blanco. [α]<sub>D</sub><sup>16</sup> -82,7° (c = 11,3, CHCl<sub>3</sub>).

(v) Preparación de (R)-2-((S)-2,5-dihidrofuran-2-il)-2-hidroxi etilcarbamato de bencilo (18). Procedimiento con cinc y en "un recipiente". Se añadió una solución de cloruro amónico (600 mg, 11,2 mmol) en agua (7,5 ml) a una solución del bromotosilato (47) (3,0 g, 8,26 mmol) en propan-2-ol (15 ml) bajo argón. Se añadió entonces polvo de cinc (600 mg, 9,2 mmol) en porciones durante 4 minutos y la mezcla se agitó durante 16 horas antes de filtrar la suspensión a través de Celite a vacío. La torta del filtro se lavó con éter dietílico (60 ml). Se añadió ácido bromhídrico (1M, 60 ml) al filtrado y luego se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con éter dietílico (60 ml) luego se lavó la fase orgánica reunida con salmuera (60 ml), luego se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se redujo a vacío. El residuo se disolvió en hidróxido amónico (18 ml) y luego se dividió una solución de amoniaco en propan-2-ol (12 ml, 2,0M, 24 mmol), en dos porciones iguales y se calentó en tubos sellados a 75 °C durante 16 horas. Las mezclas se reunieron usando metanol y luego se eliminaron los disolventes a vacío. El residuo se sometió a destilación azeotrópica con éter dietílico (3 x 10 ml) obteniendo (R)-2-amino-1-((S)-2,5-dihidrofuran-2-il)etanol que se usó sin purificación posterior.

Se añadió una solución de carbonato sódico (1,84 g, 17,4 mmol) en agua (16 ml) mientras se agitaba a una suspensión de (R)-2-amino-1-((S)-2,5-dihidrofuran-2-il)etanol (se suponen 8,26 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml). La

mezcla se enfrió hasta 0 °C luego se añadió cloroformiato de bencilo (1,77 ml, 12,4 mmol) gota a gota durante 5 minutos. La mezcla se agitó a 0 °C durante 55 minutos y luego se añadieron diclorometano (75 ml) y agua (100 ml). Se separó la fase orgánica y la acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml), luego se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se redujo a vacío dejando un residuo (3,7 g). La cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con mezclas de acetato de etilo : heptano 20 : 80 hasta 70 : 30 dio el alcohol (18) (1,26 g, 58%).  $[\alpha]_D^{16} -62,0^\circ$  (c = 5,0, CHCl<sub>3</sub>).

Preparación de 4-metilbencenosulfonato de (R)-2-(benciloxycarbonilamino)-1-((S)-2,5-dihidrofuran-2-il)metilo (32b).

Se añadió una solución de cloruro de *p*-toluenosulfonilo (368 mg, 2,03 mmol) en piridina (1,5 ml) al alcohol (18) (333 mg, 1,27 mmol). La mezcla se agitó a 14 °C durante 16 horas y a 24 °C durante 3,5 horas y luego se diluyó con éter *tert*-butil metílico (35 ml). La fase orgánica se lavó con agua (15 ml), salmuera (15 ml), luego se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se redujo a vacío dejando un aceite amarillo pálido (0,712 g). La cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con mezclas de acetato de etilo : heptano 15 : 85 hasta 30 : 70 dio el tosilato (32b) (429 mg, 81%) como un sólido blanco. TLC ( $R_f = 0,75$ , EtOAc : heptano 3:1), único pico principal de la HPLC analítica,  $T_R = 18,93$  min., HPLC-MS 374,2, 418,2 [M + H]<sup>+</sup>, 857,3 [2M + Na]<sup>+</sup>; (%).  $[\alpha]_D^{18,5} -30,2^\circ$  (c = 1,326, CHCl<sub>3</sub>);  $\delta_H$  (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,39 (3H, s, aril-CH<sub>3</sub>), 3,29-3,37 y 3,53-3,62 (2H total, m, CH<sub>2</sub>NH), 4,44-4,50 y 4,52-4,57 (2H total, m, OCH<sub>2</sub>CH=CH), 4,59-4,65 (1H, m, OCHCH=CH), 4,87-4,92 (1H, m, CHOTs), 5,05 (2H, m, OCH<sub>2</sub>Ph), 5,03 (1H, s ancho, NH), 5,69-5,73 y 5,94-5,98 (2H total, m, CH<sub>2</sub>CH=CH), 7,28 (2H, d,  $J = 8,10$  Hz, CH<sub>3</sub>CCH aromático), 7,29-7,37 (5H, CH fenilo), 7,77 (2H, d,  $J = 8,10$  Hz, OSO<sub>2</sub>CCH aromático);  $\delta_C$  (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 21,627 (aril-CH<sub>3</sub>), 41,119 (CH<sub>2</sub>NHCbz), 66,856 (CH<sub>2</sub>Ph), 75,987 (OCH<sub>2</sub>CH=CH), 82,352 (CHOTs), 85,622 (OCHCH=CH), 124,792, 127,825, 128,027, 128,126, 128,504, 129,357 y 129,537 (OCH<sub>2</sub>CH=CH y CH aromático), 133,674 (CHOSO<sub>2</sub>C cuaternario), 136,348 (Cbz cuaternario), 144,941 (CH<sub>3</sub>C cuaternario), 156,273 (Cbz C=O).

Estudios de epoxidación con 4-metilbencenosulfonato de (R)-2-(benciloxycarbonilamino)-1-((S)-2,5-dihidro furan-2-il)etilo (32b).

(a) Se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (97 mg,  $\leq 77\%$ , 0,43 mmol) a una solución agitada del alqueno (32b) (36 mg, 0,086 mmol) en diclorometano (1,5 ml). La mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente luego se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (97 mg,  $\leq 77\%$ , 0,43 mmol) y se continuó agitando durante 1 día a 24 °C y luego se diluyó con diclorometano (15 ml). La fase orgánica se lavó con solución acuosa de hidróxido sódico (5%, 10 ml), agua (10 ml), luego se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se redujo a vacío dejando un residuo (0,038 mg). La cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con mezclas de acetato de etilo : heptano 10 : 90 hasta 50 : 50 dio (en orden de elución) *anti*-(33b) (16 mg, 43%) como un aceite viscoso incoloro y el *syn*-epóxido (9 mg, 24%) como un sólido blanco. Datos para *anti*-(33b); TLC ( $R_f = 0,50$ , EtOAc : heptano 1 : 1), único pico principal de la HPLC analítica,  $T_R = 17,999$  min., HPLC-MS 434,1 [M + H]<sup>+</sup>, 456,1 [M + Na]<sup>+</sup>, 889,2 [2M + Na]<sup>+</sup>;  $[\alpha]_D^{17} +25,6^\circ$  (c = 2,54, CHCl<sub>3</sub>);  $\delta_H$  (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,41 (3H, s, aril-CH<sub>3</sub>), 3,31-3,38 y 3,60-3,66 (2H total, m, CH<sub>2</sub>NH), 3,67 (1H, d,  $J = 10,46$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH), 3,75 y 3,81 (cada 1H, d,  $J = 2,50$  y 2,75 Hz respectivamente, OCH<sub>2</sub>CHCH), 3,94 (1H, d,  $J = 10,57$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH), 4,07 (1H, d,  $J = 6,90$  Hz, OCHCHOTs), 4,60-4,64 (1H, m, CHOTs), 4,97-5,01 (1H t ancho, NH), 5,08 (2H, s ancho, CH<sub>2</sub>Ph), 7,29-7,37 (7H, CH<sub>3</sub>CCH aromático y CH fenilo), 7,78 (2H, d,  $J = 8,18$  Hz, OSO<sub>2</sub>CCH aromático);  $\delta_C$  (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 21,665 (aril-CH<sub>3</sub>), 42,054 (CH<sub>2</sub>NHCbz), 56,175 y 57,048 (OCH<sub>2</sub>CHCH), 67,031 (CH<sub>2</sub>Ph), 67,672 (OCH<sub>2</sub>CH), 76,732 (OCHCHOTs), 79,388 (CHOTs), 127,776, 128,108, 128,222, 128,544 y 130,043 (CH aromático), 133,249 (CHOSO<sub>2</sub>C cuaternario), 136,192 (Cbz cuaternario), 145,487 (CH<sub>3</sub>C cuaternario), 156,224 (Cbz C=O).

(b) A una solución del alqueno (32b) (262 mg, 0,63 mmol) en acetonitrilo (4 ml) y Na<sub>2</sub>-EDTA acuoso (4 ml, solución 0,4 mmol) a 0 °C se añadió 1,1,1-trifluoroacetona (0,67 ml, 7,54 mmol) a través de una jeringa enfriada. A esta solución se añadió, en porciones, una mezcla de bicarbonato sódico (0,44 g, 5,28 mmol) y OXONE® (1,20 g, 1,95 mmol) durante un período de 55 minutos. La mezcla se agitó durante 2,5 horas, luego se diluyó con agua (25 ml) y el producto se extrajo en diclorometano (2 x 25 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (12,5 ml), luego se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se redujo a vacío dejando un residuo (310 mg). La cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con mezclas de acetato de etilo : heptano 15 : 85 hasta 50 : 50 dio *anti*-(33b) como un aceite blanco viscoso (216 mg, 79%).

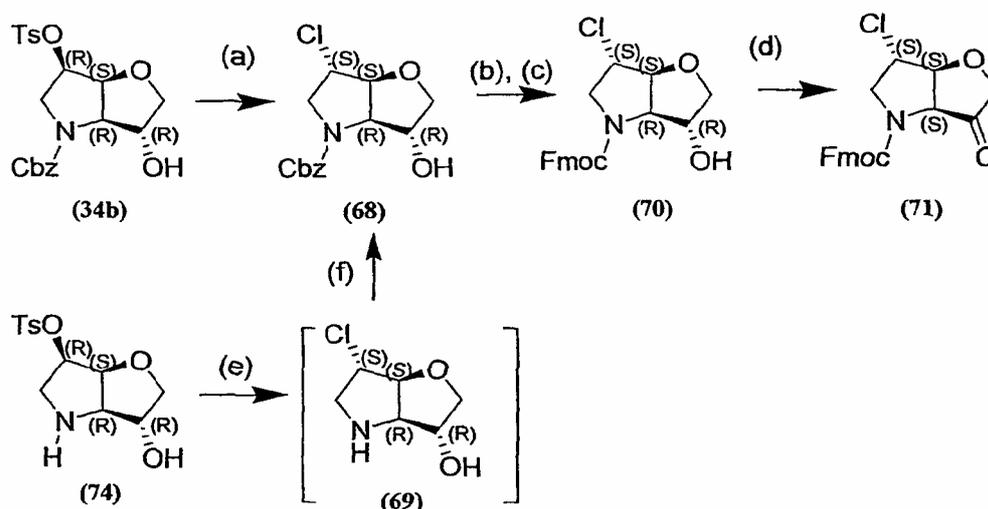
Preparación de 4-metilbencenosulfonato de (3R, 3aR, 6R; 6aS)-3-hidroxihexahidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-6-ilo (74). Se añadió etanol (1,5 ml), gota a gota, a una mezcla de paladio al 10% sobre carbón (20 mg) y *anti*-(33b) (100 mg, 0,25 mmol) bajo una atmósfera de argón. Se reemplazó el argón por hidrógeno y luego se agitó la suspensión durante 4,5 horas antes de filtrar la mezcla a través de Celite a vacío. La torta del filtro se lavó con etanol (10 ml) y luego se eliminaron los disolventes del filtrado a vacío. El residuo se sometió a destilación azeotrópica con tolueno (2 x 3 ml) obteniendo 4-metilbencenosulfonato de (3R, 3aR, 6R, 6aS)-3-hidroxihexahidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-6-ilo (74) que se usó sin purificación posterior. TLC ( $R_f = 0,01$ , EtOAc : heptano 1 : 1), HPLC-MS 300,1 [M + H]<sup>+</sup>, 621,2 [2M + Na]<sup>+</sup>.

Preparación de (3R, 3aR, 6R, 6aS)-3-hidroxi-6-(tosiloxi)tetrahidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H)-carboxilato de bencilo (34b). Se añadió una solución de carbonato sódico (6,2 mg, 0,058 mmol) en agua (0,15 ml) mientras se agitaba a una solución de aminoalcohol (74) en 1,4-dioxano (0,3 ml). Se añadió entonces cloroformiato de bencilo (5,9  $\mu$ l, 0,042 mmol) y se agitó la mezcla durante 2 horas. Se añadió agua (5 ml) y el producto se extrajo en diclorometano (2 x 5 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (5 ml), luego se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se redujo a vacío

dedejando un residuo (10,6 mg). La cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con mezclas de acetato de etilo : heptano 20 : 80 hasta 50 : 50 dio el alcohol bicíclico (34b) (6,6 mg, 54%) como un sólido blanco. TLC ( $R_f = 0,20$ , EtOAc : heptano 1:1), único pico principal de la HPLC analítica,  $T_R = 17,32$  min., HPLC-MS 434,1  $[M + H]^+$ , 889,2  $[2M + Na]^+$ ;  $[\alpha]_D^{20} -25,7^\circ$  ( $c = 2,53$ ,  $CHCl_3$ );  $\delta_H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ) mezcla de rotámeros mayoritario : minoritario 2 : 1; 2,01 (0,33H, s ancho, OH minoritario), 2,43 (3H, s, aril- $CH_3$ ), 2,77 (0,66H, s ancho, OH mayoritario), 3,18-3,24 (0,33H, m,  $CbzNCH_2$  minoritario), 3,33-3,38 (0,66H, m,  $CbzNCH_2$  mayoritario), 3,79-3,85 (1H, m,  $OCH_2CHOH$ ), 3,86-3,91 (1H, m,  $CbzNCH_2$ ), 3,92-3,96 (0,33H, m,  $OCH_2CHOH$  minoritario), 3,96-4,01 (0,66H, m,  $OCH_2CHOH$  mayoritario), 4,13-4,16 (1H, m,  $CbzNCH$ ), 4,35 (0,33H, m,  $OCH_2CHOH$  minoritario), 4,45 (0,66H, m,  $OCH_2CHOH$  mayoritario), 4,56 (0,33H, t,  $J = 4,64$  Hz,  $TsOCHCH$ , minoritario), 4,64 (0,66H, t,  $J = 4,36$  Hz,  $TsOCHCH$ , mayoritario), 4,71-4,78 (1H, m,  $TsOCHCH$ ), 5,06-5,17 (2H, m,  $CH_2Ph$ ), 7,31-7,38 (7H, m,  $CH$  fenilo y  $CH_3CCH$  aromático), 7,80 (2H, d,  $J = 8,33$  Hz,  $OSO_2CCH$  aromático);  $\delta_C$  (125 MHz,  $CDCl_3$ ) 21,683 (aryl- $CH_3$ ), 47,384 / 47,855 ( $CbzNCH_2$ ), 67,636 / 67,717 ( $CH_2Ph$ ), 68,042 / 68,817 ( $CbzNCH$ ), 75,525 / 75,967 ( $OCH_2CHOH$ ), 75,967 / 76,836 ( $OCH_2CHOH$ ), 76,068 / 76,401 ( $TsOCHCH$ ), 79,342 / 80,208 ( $TsOCHCH$ ), 127,965, 128,107, 128,382, 128,510, 128,605, 128,753, 129,940 y 129,997 ( $CH$  aromático), 132,991 ( $CHOSO_2C$  cuaternario), 135,779 / 135,869 ( $Cbz$  cuaternario), 145,319 ( $CH_3C$  cuaternario), 153,862 / 154,751 ( $Cbz C=O$ ).

Preparación de (3a*S*,6*S*,6a*S*)-6-cloro-3-oxotetrahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*)-carboxilato de (9*H*-fluoren-9-*il*)metilo (71). Siguiendo el esquema 17.

20 (i) Preparación de (3*R*, 3a*R*, 6*S*, 6a*S*)-6-cloro-3-hidroxitetrahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*)-carboxilato de bencilo (68).



25 Esquema 17. (a) LiCl, DMF, 130 °C; (b) Pd-C,  $H_2$ , etanol; (c) Fmoc-Cl,  $Na_2CO_3$ , dioxano,  $H_2O$ ; (d) Peryodinano de Dess-Martin, DCM anhidro; (e) LiCl, DMF, 130 °C; (f) Cbz-Cl,  $NaCO_3$ , dioxano,  $H_2O$ .

Se añadió cloruro de litio (2,38 g, 56,2 mmol) a una solución agitada de (3*R*, 3a*R*, 6*R*, 6a*S*)-3-hidroxi-6-(tosiloxi)tetrahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*)-carboxilato de bencilo (34b) (2,435 g, 5,62 mmol) en dimetilformamida (75 ml) bajo una atmósfera de argón. La mezcla se calentó a 130 °C durante 7 horas y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con diclorometano (100 ml), luego se añadió agua (50 ml) y la mezcla se filtró a través de Celite (la torta del filtro se lavó con diclorometano). El filtrado se separó y luego se lavó la fase orgánica con agua (2 x 50 ml), luego se secó ( $Na_2SO_4$ ), se filtró y se redujo a vacío dejando un residuo (1,54 g). La cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con mezclas de acetato de etilo : heptano 20 : 80 hasta 60 : 40 dio el alcohol (68) (1,28 g, 77%) como un sólido naranja-pardo. TLC ( $R_f = 0,40$ , EtOAc : heptano 2:1), único pico principal de la HPLC analítica,  $T_R = 11,47$  min., HPLC-MS 298,1 / 300,1  $[M + H]^+$ , 617,1  $[2M + Na]^+$ ;  $[\alpha]_D^{23,0} -72,8^\circ$  ( $c = 2,61$ ,  $CHCl_3$ );  $\delta_H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ) mezcla de rotámeros mayoritario : minoritario 2 : 1; 1,78 y 2,24 (aprox. 1H total, cada s ancho, OH), 3,58-3,63 (1H, m, 1 x  $CbzNCH_2$ ), 3,83-3,88 (2H, m,  $OCH_2CHOH$ ), 3,91 (0,66H, d,  $J = 13,08$  Hz, 1 x  $CbzNCH_2$ , mayoritario), 4,02 (0,33H,  $J = 13,09$  Hz, 1 x  $CbzNCH_2$ , minoritario), 4,24-4,26 (1H, m,  $CHCl$ ), 4,39-4,42 (0,66H, m,  $CbzNCH$  minoritario y  $OCH_2CHOH$  minoritario), 4,43 (0,66H, d,  $J = 4,33$  Hz,  $CbzNCH$  mayoritario), 4,52 (0,66H, s ancho,  $OCH_2CHOH$  mayoritario), 4,72-4,75 (1H, m,  $CHCHCl$ ), 5,11-5,16 (1,66H, m, 2 x  $CH_2Ph$  mayoritario y 1 x  $CH_2Ph$  minoritario), 5,24 (0,33H, d,  $J = 12,29$  Hz 1 x  $CH_2Ph$  minoritario), 7,29-7,37 (5H, m,  $CH$  fenilo);  $\delta_C$  (125 MHz,  $CDCl_3$ ) 53,57 / 53,74 ( $CbzNCH_2$ ), 57,91 / 58,38 ( $CHCl$ ), 67,53 / 67,58 ( $CH_2Ph$ ), 67,69 / 68,64 ( $CbzNCH$ ), 75,06 / 75,93 ( $OCH_2CHOH$ ), 75,12 / 75,18 ( $OCH_2CHOH$ ), 86,66 / 87,59 ( $CHCHCl$ ), 127,85, 127,90, 128,24, 128,32, 128,56 y 128,69 ( $CH$  aromático), 135,97 / 136,15 ( $Cbz$  cuaternario), 154,41 / 154,96 ( $Cbz C=O$ ).

(ii) (3*R*, 3a*R*, 6*S*, 6a*S*)-6-Cloro-3-hidroxitetrahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*)-carboxilato de (9*H*-fluoren-9-*il*)metilo

(70). Se añadió etanol (8,5 ml) gota a gota a una mezcla de paladio al 10% sobre carbón (55 mg) y alcohol (68) (550 mg, 1,85 mmol) bajo una atmósfera de argón. Se reemplazó el argón por hidrógeno y luego se agitó la suspensión durante 1 hora 35 minutos antes de filtrar la mezcla a través de Celite a vacío. La torta del filtro se lavó con etanol (45 ml) luego se eliminaron los disolventes del filtrado a vacío. El residuo se sometió a destilación azeotrópica con tolueno (3 x 5 ml) obteniendo (3*R*, 3*aR*, 6*S*, 6*aS*)-6-clorohexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-3-ol (69) que se usó sin purificación posterior.

Una solución de carbonato sódico (0,49 g, 4,63 mmol) en agua (7,5 ml) seguida por una solución de cloruro de 9-fluorenilmetoxycarbonilo (0,55 g, 2,13 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 ml) se añadió, gota a gota, durante 15 minutos mientras se agitaba a una solución del aminoalcohol (69) en 1,4-dioxano (5 ml). La mezcla se agitó durante 60 minutos, luego se añadió agua (50 ml) y el producto se extrajo en diclorometano (3 x 25 ml), luego se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se redujo a vacío dejando un aceite incoloro. La cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con mezclas de acetato de etilo : heptano 10 : 90 hasta 45 : 55 dio el alcohol (70) (623 mg, 87%) como un sólido blanco. TLC (*R<sub>f</sub>* = 0,45, EtOAc : heptano 1:1), único pico principal de la HPLC analítica, *T<sub>R</sub>* = 16,54 min., HPLC-MS 386,1 / 388,1 [M + H]<sup>+</sup>, 408,1 / 410,1 [M + Na]<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>27,5</sup> -51,9° (c = 2,31, CHCl<sub>3</sub>); (complejo protón) δ<sub>C</sub> (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 47,21 / 47,41 (Fmoc CH), 53,30 / 53,43 (FmocNCH<sub>2</sub>), 57,74 / 58,36 (CHCl), 66,04 / 67,42 (Fmoc CH<sub>2</sub>), 67,87 / 68,52 (FmocNCH), 74,81 / 75,09 (OCH<sub>2</sub>CHOH), 74,92 / 75,51 (OCH<sub>2</sub>CHOH), 86,57/87,24 (CHCHCl), 119,80 / 119,82 / 120,00 / 120,64 / 124,55 / 124,63 / 124,90 / 127,04 / 127,08 / 127,40 / 127,51 / 127,78 / 127,80 / 127,87 y 127,91 (CH aromático), 141,21 / 141,29 / 141,38 / 143,44 / 143,70 / 143,88 y 143,91 (cuaternario aromático), 154,13 / 154,79 (Fmoc C=O).

(iii) (3*aS*, 6*S*, 6*aS*)-6-Cloro-3-oxotetrahydro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*)-carboxilato de (9*H*-fluoren-9-*il*)metilo (71). Se añadió peryodinano de Dess-Martin (1,32 g, 3,11 mmol) a una solución agitada del alcohol (70) (600 mg, 1,56 mmol) en diclorometano (15 ml) bajo una atmósfera de argón. La mezcla se agitó durante 19 horas, luego se diluyó con diclorometano (50 ml), luego se lavó con una mezcla de bicarbonato sódico acuoso saturado y solución 0,25M de tiosulfato sódico (1 : 1, 30 ml), bicarbonato sódico acuoso saturado (25 ml), salmuera (25 ml), luego se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se redujo a vacío obteniendo un sólido blanco (935 mg). La cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con mezclas de acetato de etilo : heptano 15 : 85 hasta 100 : 0 dio la cetona (71) (506 mg, 85%) como un sólido blanco contaminado con ácido 2-yodosilbenzoico (< 5%). TLC (*R<sub>f</sub>* = 0,35, EtOAc : heptano 1:1), único pico principal de la HPLC analítica, *T<sub>R</sub>* = 15,81 min., HPLC-MS 384,1 / 386,1 [M + H]<sup>+</sup>, 406,1 / 408,1 [M + Na]<sup>+</sup>, 424,1 / 426,1 [M + H<sub>2</sub>O + Na]<sup>+</sup>, 789,1 / 791,2 [2M + Na]<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>27,5</sup> -144,6° (c = 2,18, CHCl<sub>3</sub>); δ<sub>H</sub> (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) mezcla de rotámeros mayoritario : minoritario 0,55 : 0,45; 3,75-3,89 (1H, m, 1 x FmocNCH<sub>2</sub>), 3,93-4,03 (1,55H, m, 1 x OCH<sub>2</sub>C=O y 1 x FmocNCH<sub>2</sub> mayoritario), 4,12-4,22 (1,45H, m, 1 x OCH<sub>2</sub>C=O y 1 x FmocNCH<sub>2</sub> minoritario), 4,25 (0,55H, t ancho, *J* = 6,72 Hz, Fmoc CH mayoritario), 4,30-4,44 (2,45H, m, CHCl, 1 x FmocNCH<sub>2</sub> y FmocCH minoritario), 4,45 (0,45H, d, *J* = 4,46 Hz, FmocNCH minoritario), 4,50-4,58 (1,55H, m, 1 x Fmoc CH<sub>2</sub> y FmocNCH mayoritario), 4,85 (0,55H, d, *J* = 4,44 Hz, CHCHCl mayoritario), 4,90 (0,45H, d, *J* = 4,41 Hz, CHCHCl minoritario), 7,27-7,76 (8H, CH aromático); δ<sub>C</sub> (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 47,09 / 47,13 (Fmoc CH), 53,43 / 53,66 (FmocNCH<sub>2</sub>), 57,60 / 58,09 (CHCl), 60,47 / 60,87 (FmocNCH), 67,86 / 68,56 (Fmoc CH<sub>2</sub>), 70,75 (OCH<sub>2</sub>C=O), 86,32 / 87,32 (CHCHCl), 119,93 / 119,99 / 120,08 / 124,87 / 124,94 / 125,17 / 125,36 / 127,09 / 127,71 y 127,74 (CH aromático), 141,28 / 141,32 / 143,51 / 143,63 y 144,16 (cuaternario aromático), 154,88 / 154,94 (Fmoc C=O), 206,45 / 206,64 (OCH<sub>2</sub>C=O).

Preparación alternativa de (3*R*, 3*aR*, 6*S*, 6*aS*)-6-cloro-3-hidroxitetrahydro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*)-carboxilato de bencilo (68). Se añadió cloruro de litio (142 mg, 3,34 mmol) a una solución agitada de (3*R*, 3*aR*, 6*R*, 6*aS*)-4-metilbencenosulfonato de 3-hidroxihexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-6-ilo (74) (100 mg, 0,33 mmol) en dimetilformamida (3 ml) bajo una atmósfera de argón. La mezcla se calentó a 130 °C durante 2,75 horas y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente dando una solución que contenía 6-cloroaminoalcohol (69). Se añadió una solución de carbonato sódico (89 mg, 0,84 mmol) en agua (1,5 ml) seguido por cloroformiato de bencilo (0,105 ml, 0,74 mmol). La mezcla se agitó durante 35 minutos y luego se añadieron diclorometano (10 ml) y agua (15 ml). Se separó la fase orgánica y la acuosa se extrajo con diclorometano (2x5 ml). La fase orgánica reunida se lavó con salmuera (5 ml), luego se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se redujo a vacío dejando un residuo negro (97 mg). La cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con mezclas de acetato de etilo : heptano 5 : 95 hasta 50 : 50 dio el 6-cloroalcohol (68) (48 mg, 48%) como un aceite amarillo pálido. TLC (*R<sub>f</sub>* = 0,30, EtOAc : heptano 3 : 2), único pico principal de la HPLC analítica, *T<sub>R</sub>* = 11,47 min., HPLC-MS 298,0 / 300,0 [M + H]<sup>+</sup>, 617,1 / 619,1 [2M + Na]<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> -76,9° (c = 4,81, CHCl<sub>3</sub>).

Preparación de (S)-4-bencil-3-(2-((1*r*,4*S*)-4-metilciclohexil)acetil)oxazolidin-2-ona (127): Esquema 18. Se disolvió ácido trans-(4-metilciclohexil)acético (2,0 g, 12,8 mmol, ABCR GmbH, AB168553) en THF anhidro (100 ml), se agitó y se enfrió hasta -78 °C. Se añadió trietilamina (2,36 ml, 16,0 mmol) seguido por cloruro de pivaloilo (1,78 ml, 14,4 mmol) y se agitó la mezcla a 0 °C durante 1h. La mezcla se volvió a enfriar hasta -78 °C. Se disolvió (S)-4-bencil-2-oxazolidinona (4,38 g, 24,6 mmol) en THF anhidro con agitación, se enfrió hasta -78 °C y se añadió *n*-BuLi (2,5 M, 9,95 ml, 24,9 mmol). Esta mezcla se añadió mediante cánula a la mezcla de ácido previamente activado durante 5 minutos. La reacción se agitó a 0 °C durante 1h, a temperatura ambiente durante 4 horas, luego se redujo a vacío. La suspensión resultante se disolvió en DCM (100 ml) y se lavó con fosfato potásico (0,1 M, pH 7, 100 ml). La fase acuosa se volvió a lavar con DCM (2 x 100 ml) y los orgánicos reunidos se lavaron con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 5% (100 ml), luego salmuera (100 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La filtración y reducción a vacío dio una cera color amarillo crudo (6,9 g). La cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con mezclas de acetato de etilo : heptano 0 : 100 hasta

15 : 85 dio una mezcla de producto (127) y (S)-4-bencil-3-pivaloiloxazolidin-2-ona como un sólido blanquecino (3,7 g). TLC ( $R_f = 0,50$ , EtOAc : heptano 1 : 2), HPLC analítica,  $T_R = 15,70$  (pivaloil-auxiliar 32,5%), 19,00 min (deseado 67,5%). HPLC-MS 262,1 [M + H]<sup>+</sup> (pivaloil-auxiliar), 316,2 [M + H]<sup>+</sup>, 653,2 [2M + Na]<sup>+</sup>.

- 5 Por integración por RMN  $\delta_H$  (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) el CH<sub>3</sub> (d, 0,83) y pivaloil-auxiliar (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (s, 1,38) del producto (127), muestra que (127) está presente en ~ 60%.

10 Preparación de (S)-3-((S)-2-azido-2-((1*r*, 4*S*)-4-metilciclohexil)acetil)-4-benciloxazolidin-2-ona (128). Se añadió una solución de bis(trimetilsilil)amida de potasio (0,5M en tolueno, 30,6 ml, 15,29 mmol) durante 5 minutos a una solución agitada que contenía una mezcla 3 : 2 de (S)-4-bencil-3-((1*r*, 4*S*)-4-metilciclohexil)acetil)oxazolidin-2-ona (127) y (S)-4-bencil-3-pivaloiloxazolidin-2-ona (3,7 g, se estima que (127) son 7,05 mmol) en tetrahidrofurano (70 ml) a -70 °C bajo una atmósfera de argón. La solución se agitó a -70 °C durante 20 minutos y luego se añadió una solución de azida de trisilo (5,62 g, 18,18 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml, precalentado hasta -70 °C) mediante cánula durante 8 minutos. La mezcla se agitó a -70 °C durante 1 hora y luego se añadió ácido acético glacial (1,85 ml). Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente y luego a 30 °C durante 2 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (100 ml) y luego se eliminaron la mayoría de disolventes a vacío. El residuo se repartió entre diclorometano (300 ml) y salmuera (300 ml). La fase acuosa se volvió a extraer con diclorometano (2 x 100 ml) luego se lavaron las fases orgánicas reunidas con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (100 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se redujo a vacío dejando un aceite amarillo (6,74 g). La cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con mezclas de acetato de etilo : heptano 0 : 100 hasta 20 : 80 dio una mezcla 1 : 3 de (S)-4-bencil-3-pivaloiloxazolidin-2-ona y (S)-3-((S)-2-azido-2-((1*r*, 4*S*)-4-metilciclohexil)acetil)-4-benciloxazolidin-2-ona (4) como un aceite amarillo pálido (2,815 g, rendimiento estimado de (128) 84%). Datos para (S)-3-((S)-2-azido-2-((1*s*, 4*R*)-4-metilciclohexil)acetil)-4-benciloxazolidin-2-ona (128): TLC ( $R_f = 0,45$ , EtOAc : heptano 1 : 3), HPLC analítica,  $T_R = 20,181$  min., HPLC-MS 329,2 [M - N<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>, 735,4 [2M + Na]<sup>+</sup>.

30 Preparación de (S)-2-((S)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-1-((1*r*, 4*S*)-4-metilciclohexil)-2-oxoetilcarbamato de *tert*-butilo (129). Se añadió paladio al 10% sobre carbón (500 mg) a una mezcla 1 : 3 de (S)-4-bencil-3-pivaloiloxazolidin-2-ona y (S)-3-((S)-2-azido-2-((1*r*, 4*S*)-4-metilciclohexil)acetil)-4-benciloxazolidin-2-ona (128) (2,75 g) seguido por una solución de dicarbonato de di-*tert*-butilo (6,06 g, 27,8 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml) bajo una atmósfera de argón. Se reemplazó el argón por nitrógeno y luego se agitó la mezcla durante 4 horas antes de filtrar a vacío a través de Celite. La torta del filtro se lavó con *N,N*-dimetilformamida (50 ml) y luego se eliminaron los disolventes del filtrado a vacío (temperatura del baño de agua <50 °C). El residuo se disolvió en acetato de etilo (400 ml), luego se lavó con salmuera (3 x 100 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se redujo a vacío dejando un aceite pardo pálido (6,9 g). La cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con mezclas de acetato de etilo : heptano 0 : 100 hasta 30 : 70 dio (S)-2-((S)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-1-((1*r*, 4*S*)-4-metilciclohexil)-2-oxoetilcarbamato de *tert*-butilo (129) como un sólido oleoso blanco (1,415 g). TLC ( $R_f = 0,35$ , EtOAc : heptano 1:3), HPLC analítica,  $T_R = 19,760$  min., HPLC-MS 331,2 [M - Boc + 2H]<sup>+</sup>, 375,2 [M + 2H - <sup>t</sup>Bu]<sup>+</sup>, 883,4 [2M + Na]<sup>+</sup>; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>21</sup> +72,5° (c = 2,35, CHCl<sub>3</sub>).

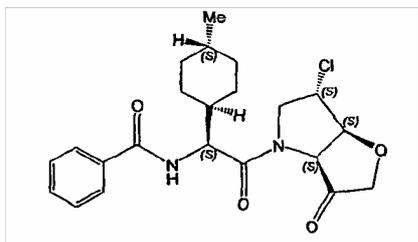
40 Preparación de ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonilaminol-2-((1*r*, 4*S*)-4-metilciclohexil)acético (130). Se añadió solución acuosa de peróxido de hidrógeno (30% 1,52 ml) a una solución agitada de (S)-2-((S)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-1-((1*r*, 4*S*)-4-metilciclohexil)-2-oxoetilcarbamato de *tert*-butilo (129) (1,36 g, 3,16 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (40 ml) y agua (12 ml) a 0 °C. Se añadió entonces hidróxido de litio monohidratado (165 mg, 3,92 mmol) y luego se agitó la mezcla a 0 °C durante 2 horas antes de añadir una solución de sulfito sódico (1,65 g) en agua (10 ml) seguida por solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico (30 ml). La mezcla se agitó durante 5 minutos, luego se redujo el volumen a la mitad a vacío (> 25 mbar, T del baño de agua externo 25 °C). Se añadió agua (50 ml) y luego se ajustó el pH hasta < 2 usando ácido clorhídrico 5M. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (4 x 50 ml), luego se secaron las fases orgánicas reunidas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se redujo a vacío dejando un aceite incoloro (1,68 g). El aceite se repartió entre una solución de carbonato sódico (1,75 g) en agua (50 ml) y éter dietílico (40 ml). La fase acuosa se volvió a extraer con éter dietílico (2 x 40 ml) y luego se ajustó el pH a pH < 2 usando ácido clorhídrico 5M. La fase acuosa acidificada se extrajo entonces con éter dietílico (3 x 50 ml) luego se secaron las fases orgánicas reunidas (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se redujo a vacío dejando ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonilamino)-2-((1*r*, 4*S*)-4-metilciclohexil)acético (130) que estaba contaminado aproximadamente con un 10% de (S)-4-benciloxazolidin-2-ona como sólido blanco oleoso (858 mg). HPLC-MS 172,1 [M - Boc + 2H]<sup>+</sup>, 216,1 [M + 2H - <sup>t</sup>Bu]<sup>+</sup>, 257,1 [M - CH<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup>, 565,4 [2M + Na]<sup>+</sup>; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>21</sup> +29,6° (c = 3,205, CHCl<sub>3</sub>).  $\delta_H$  (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) mezcla de rotámeros mayoritario : minoritario 3:1; 0,85 (3H, d,  $J = 6,51$  Hz, CH<sub>3</sub>CH), 0,86-0,98 (2H, m, 1 x ciclohexil-CH<sub>2</sub>), 1,05-1,33 (3H, m, CH<sub>3</sub>CH y 1 x ciclohexil-CH<sub>2</sub>), 1,43 (9H, s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 1,59-1,80 (5H, m, NCHCH y 2 x ciclohexil-CH<sub>2</sub>), 4,02 (0,25H, s ancho, NCH), 4,18-4,26 (0,75H, m, NCH), 5,03 (0,75H, d,  $J = 8,82$ , NH), 6,05 (0,25H, d ancho,  $J = 4,14$  Hz, NH);  $\delta_C$  (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 22,403 (CH<sub>3</sub>CH), 27,718, 29,304, 34,576 y 34,653 (ciclohexil-CH<sub>2</sub>), 28,297 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 32,202 (CH<sub>3</sub>CH), 40,386 (NHCHCH), 58,012 (NHCH), 80,000 ((CN<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 155,754 (NHC=O), 177,156 (CHC=O).

#### Química en fase sólida

- 65 Se puede utilizar un bloque de construcción Fmoc-cetona (71) en una síntesis en fase sólida de inhibidores ejemplo (1-22) de fórmula general I. Los procedimientos usados fueron directamente análogos a los descritos con detalle en

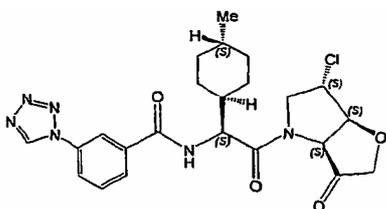
el documento WO 02057270, utilizando el enlazador basado en trifluoracetato del ácido 4-  
 {{{(hidrazinocarbonil)amino]metil]ciclohexanocarboxílico, linternas (Lanterns) de fase solida (de Mimotopes), química  
 convencional Fmoc y escisión acidolítica seguida por purificación por HPLC semipreparativa (véase el documento  
 WO 02057270 páginas 124-127 para los detalles genéricos completos). Se detallan para comparación nuevos  
 5 compuestos (1-22) o compuesto de la técnica anterior (38) y se pueden preparar de forma sencilla por los  
 procedimientos generales expuestos con detalle en el documento WO 02057270 o WO 0807127 mediante el uso de  
 los bloques de construcción Fmoc-cetona apropiados (por ejemplo, biciclo no sustituido en 6 (documento WO  
 02057270), compuesto 19, página 134; 6 (*S*)-fluoro biciclo (WO 0807127, compuesto 63, página 88); 6(*S*)-cloro  
 biciclo (WO 080712 compuesto 71, página 94); 6(*R*)-cloro biciclo (WO 0807127, compuesto 79, página 98)). Los  
 10 bloques de construcción Fmoc-cetona se derivatizan entonces según sea apropiado con un ácido carboxílico R<sup>9</sup>-  
 COOH a través de técnicas de activación de uronio convencionales.

**Ejemplo 1.** *N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-(1*r*,4*S*)-4-  
 metilciclohexil)-2-oxoetil)benzamida



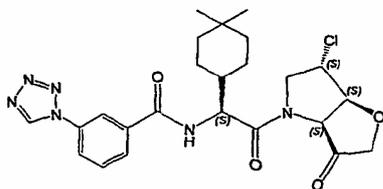
HPLC-MS  $T_R = 3,05$  min, 419,2/421,2 [M + H]<sup>+</sup>, 437,2/439,2 [M + H + 18]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 2.** *N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-(1*r*,4*S*)-4-  
 metilciclohexil)-2-oxoetil)-3-(1H-tetrazol-1-il)benzamida



HPLC-MS  $T_R = 2,87$  min, 487,2/489,2 [M + H]<sup>+</sup>, 505,2/507,2 [M + H + 18]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 3.** *N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-(4,4-  
 dimetilciclohexil)-2-oxoetil)-3-(1H-tetrazol-1-il)benzamida

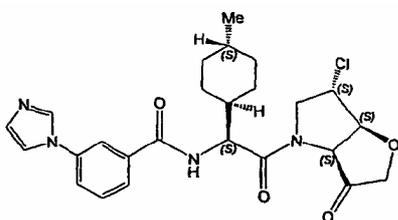


30

HPLC-MS  $T_R = 3,00$  min, 501,2/503,2 [M + H]<sup>+</sup>, 519,2/521,2 [M + H + 18]<sup>+</sup>.

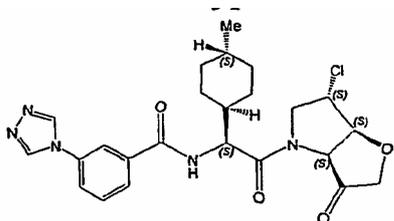
**Ejemplo 4.** *N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-(1*r*,4*S*)-4-  
 metilciclohexil)-2-oxoetil)-3-(1H-imidazol-1-il)benzamida

35



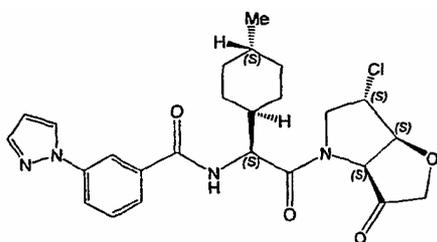
HPLC-MS  $T_R = 2,31$  min, 485,2/487,2 [M + H]<sup>+</sup>, 503,2/505,2 [M + H + 18]<sup>+</sup>.

5 **Ejemplo 5.** *N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metilciclohexil)-2-oxoetil)-3-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)benzamida



HPLC-MS  $T_R = 2,53$  min, 486,2/488,2 [M + H]<sup>+</sup>, 504,2/506,2 [M + H + 18]<sup>+</sup>.

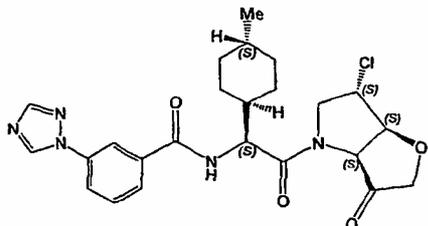
10 **Ejemplo 6.** *N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metilciclohexil)-2-oxoetil)-3-(1*H*-pirazol-1-il)benzamida



HPLC-MS  $T_R = 3,11$  min, 485,2/487,2 [M + H]<sup>+</sup>, 503,2/505,2 [M + H + 18]<sup>+</sup>.

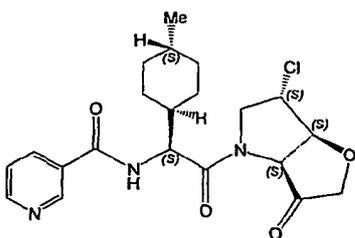
15 **Ejemplo 7.** *N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metilciclohexil)-2-oxoetil)-3-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)benzamida

20



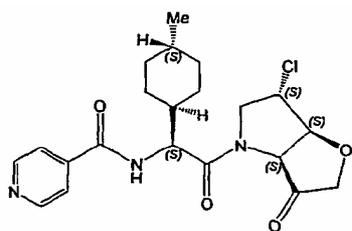
HPLC-MS  $T_R = 2,80$  min, 486,2/488,2 [M + H]<sup>+</sup>, 504,2/506,2 [M + H + 18]<sup>+</sup>.

25 **Ejemplo 8.** *N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metilciclohexil)-2-oxoetil)nicotinamida



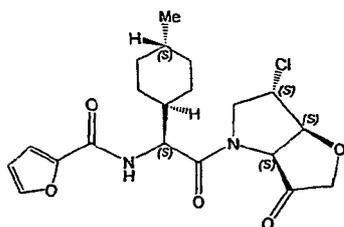
30 HPLC-MS  $T_R = 2,49$  min, 420,2/422,2 [M + H]<sup>+</sup>, 438,2/440,2 [M + H + 18]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 9.** *N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metilciclohexil)-2-oxoetil)isonicotinamida



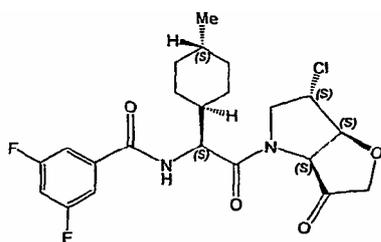
HPLC-MS  $T_R = 2,45$  min, 420,2/422,2 [M + H]<sup>+</sup>, 438,2/440,2 [M + H + 18]<sup>+</sup>.

- 5 **Ejemplo 10.** *N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-((1r,4S)-4-metilciclohexil)-2-oxoetil)furano-2-carboxamida*



10 HPLC-MS  $T_R = 2,81$  min, 409,1/411,1 [M + H]<sup>+</sup>, 427,2/429,2 [M + H + 18]<sup>+</sup>.

- Ejemplo 11.** *N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-((1r,4S)-4-metilciclohexil)-2-oxoetil)-3,5-difluorobenzamida*

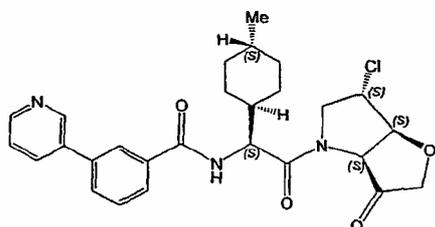


15

HPLC-MS  $T_R = 3,30$  min, 455,2/457,2 [M + H]<sup>+</sup>, 473,1/475,1 [M + H + 18]<sup>+</sup>.

- Ejemplo 12.** *N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-((1r,4S)-4-metilciclohexil)-2-oxoetil)-3-(piridin-3-il)benzamida*

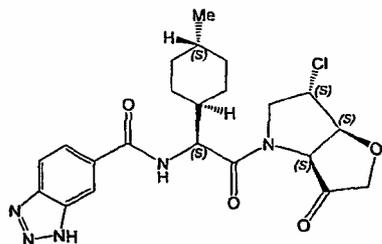
20



25

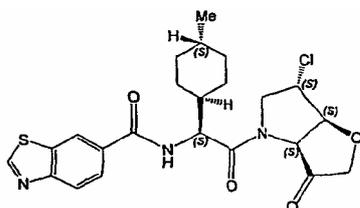
HPLC-MS  $T_R = 2,39$  min, 496,2/498,2 [M + H]<sup>+</sup>, 514,2/516,2 [M + H + 18]<sup>+</sup>.

- Ejemplo 13.** *N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-((1r,4S)-4-metilciclohexil)-2-oxoetil)-1H-benzo[*d*][1,2,3]triazol-6-carboxamida*



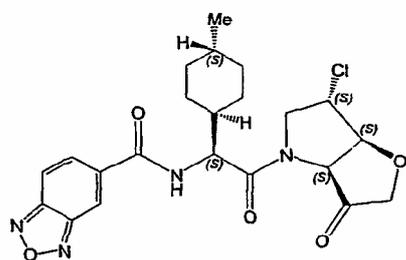
HPLC-MS  $T_R = 2,61$  min, 460,2/462,2 [M + H]<sup>+</sup>, 478,2/480,2 [M + H + 18]<sup>+</sup>.

- 5 **Ejemplo 14.** N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-((1r,4S)-4-metilciclohexil)-2-oxoetil)benzo[d]tiazol-6-carboxamida



10 HPLC-MS  $T_R = 2,91$  min, 476,1/478,1 [M + H]<sup>+</sup>, 494,1/496,1 [M + H + 18]<sup>+</sup>.

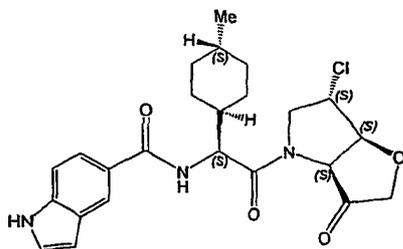
- Ejemplo 15.** N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-((1r,4S)-4-metilciclohexil)-2-oxoetil)benzo[c][1,2,5] oxadiazol-5-carboxamida



15

HPLC-MS  $T_R = 3,23$  min, 461,2/463,2 [M + H]<sup>+</sup>, 479,2/481,2 [M + H + 18]<sup>+</sup>.

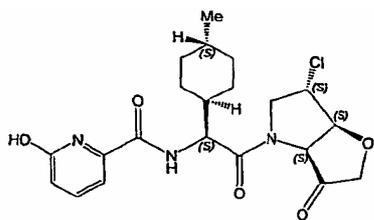
- 20 **Ejemplo 16.** N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-((1r,4S)-4-metilciclohexil)-2-oxoetil)-1H-indol-5-carboxamida



25

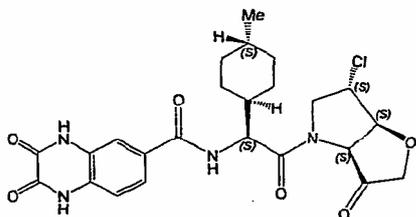
HPLC-MS  $T_R = 2,95$  min, 458,2/460,2 [M + H]<sup>+</sup>, 476,2/478,2 [M + H + 18]<sup>+</sup>.

- Ejemplo 17.** N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-((1r,4S)-4-metilciclohexil)-2-oxoetil)-6-hidroxipicolinamida



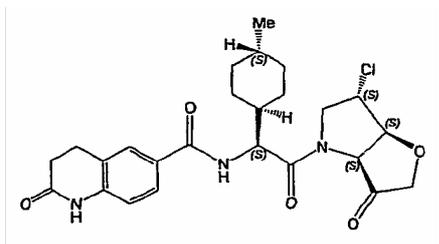
HPLC-MS  $T_R = 2,51$  min, 436,2/438,2 [M + H]<sup>+</sup>, 454,2/456,2 [M + H + 18]<sup>+</sup>.

- 5 **Ejemplo 18.** *N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metilciclohexil)-2-oxoetil)-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-6-carboxamida



- 10 HPLC-MS  $T_R = 2,00$  min, 503,2/505,2 [M + H]<sup>+</sup>, 521,2/523,2 [M + H + 18]<sup>+</sup>.

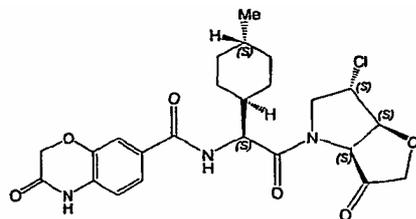
- Ejemplo 19.** *N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metilciclohexil)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida



15

HPLC-MS  $T_R = 2,28$  min, 488,2/490,2 [M + H]<sup>+</sup>, 506,2/508,2 [M + H + 18]<sup>+</sup>.

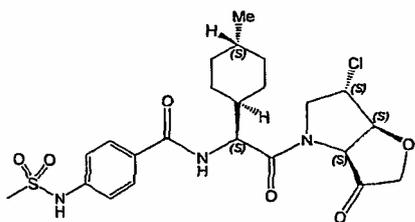
- 20 **Ejemplo 20.** *N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metilciclohexil)-2-oxoetil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-7-carboxamida



25

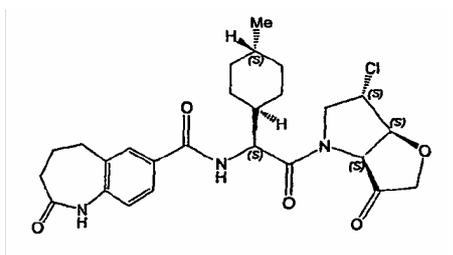
HPLC-MS  $T_R = 2,31$  min, 490,2/492,2 [M + H]<sup>+</sup>, 508,2/510,2 [M + H + 18]<sup>+</sup>.

- Ejemplo 21.** *N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metilciclohexil)-2-oxoetil)-4-(metilsulfonamido)benzamida



HPLC-MS  $T_R = 2,42$  min, 512,2/514,2 [M + H]<sup>+</sup>, 530,2/532,2 [M + H + 18]<sup>+</sup>.

- 5 **Ejemplo 22.** *N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metilciclohexil)-2-oxoetil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-7-carboxamida



- 10 HPLC-MS  $T_R = 2,48$  min, 502,2/504,2 [M + H]<sup>+</sup>, 520,2/522,2 [M + H + 18]<sup>+</sup>.

#### Síntesis en fase de solución

- 15 De forma alternativa, se pueden preparar ejemplos de la invención por técnicas de química orgánica en fase de solución tradicionales, por ejemplo, a partir del bloque de construcción (69) (3*R*,3*aR*,6*S*,6*aS*)-6-clorohexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-3-ol (por ejemplo, siguiendo los procedimientos generales detallados en el documento WO 08007127, página 103-107).

#### Formación de la sal clorhidrato de ejemplo

- 20 Se disolvió la cetona de ejemplo (base libre) (1 mmol) en acetonitrilo (16,7 ml) y se añadió HCl 1N normalizado (1,3 eq, 13,0 ml). La mezcla se congeló y se liofilizó dando la sal clorhidrato ejemplo como un sólido.

#### **EJEMPLO A. Ensayos para determinar la actividad de cisteína proteasa**

- 25 Los compuestos de esta invención se pueden ensayar en uno de una serie de ensayos bioquímicos basados en la bibliografía que se diseñan para elucidar las características de inhibición del compuesto. Los datos de estos tipos de ensayos permiten medir y cuantificar la potencia farmacológica del compuesto y las velocidades de reacción. Esta información, bien sola o combinada con otra información, permitiría determinar la cantidad de compuesto requerida para producir un efecto farmacológico dado.

#### Medidas de inhibición de $K_i$ de catepsina *in vitro*

- 35 Se prepararon soluciones madre de sustrato o de inhibidor hasta 10 mM en dimetil sulfóxido al 100% (DMSO) (Rathburns, Glasgow, U.K.) y se diluyó según se requiera. En todos los casos, la concentración de DMSO en los ensayos se mantuvo a menos de un 1% (vol/vol). Las constantes de inhibición en equilibrio ( $K_i^{SS}$ ) para cada compuesto se midieron en condiciones estacionarias controlando la actividad de la enzima como función de la concentración de inhibidor. Los valores se calcularon en base a la suposición de un comportamiento competitivo puro (Cornish-Bowden, A. *Fundamentals of enzyme kinetics* Portland Press; 1995, 93-128).

- 40 Se ensayo de forma rutinaria catepsina K recombinante humana (0,25 nM final; B. Turk, Josef, Stefan Institute, Ljubljana, Slovenia), en acetato sódico 100 mM; pH 5,5 que contenía EDTA 1 mM, L-cisteína 10 mM y Z-Leu-Arg-AMC 1,8  $\mu$ M ([S] =  $K_M$ ).

- 45 Se ensayo de forma rutinaria catepsina S recombinante humana (0,25 nM final, Merck, E. coli n<sup>o</sup> cat 219343) en Bis Tris Propano 10 mM; pH 6,5 que contenía EDTA 1 mM, 5 mM  $\beta$ -mercaptoetanol, CaCl<sub>2</sub> 1 mM y Boc-Val-leu-Lys-AMC 45  $\mu$ M ([S] =  $K_M$ ) (Sigma Chemical Company, Poole, U.K.).

- 50 Se ensayo de forma rutinaria catepsina B hepática humana (0,25 nM final; Merck Biosciences), en bis-tris propano 10 mM; pH 6,5 que contenía EDTA 1 mM, 2-mercaptoetanol 5 mM, CaCl<sub>2</sub> 1 mM y Z-Phe-Arg-AMC 60  $\mu$ M ([S] =  $K_M$ )

(Bachem, Weil am Rhein, Alemania).

Se ensayo de forma rutinaria catepsina V recombinante humana (0,25 nM final, Merck Biosciences) en acetato sódico 100 mM; pH 5,5 que contenía L-cisteína 10 mM, 0,001% (vol/vol) detergente zwittergent 3-12 (Merck Biosciences) y Z-Leu-Arg-AMC 5 μM ( $K_M = 0,5$  mM) (Amura).

Se ensayo de forma rutinaria catepsina L hepática humana (0,25 nM final, Athens Research and Technology, GA, USA) en bis-tris propano 10 mM; pH 6,5 que contenía EDTA 1 mM, 2-mercaptoetanol 5 mM, CaCl<sub>2</sub> 1 mM y Ac-Phe-Arg-AMC 4 μM ( $[S] = K_M$ ) (Bachem).

Medición de las constantes de unión macroscópicas aparentes (Michaelis) ( $K_M^{app}$ ) para sustratos

Se calcularon las constantes de unión macroscópica aparente ( $K_M^{app}$ ) para cada sustrato, a partir de la dependencia de la actividad de la enzima como una función de la concentración de sustrato. Las velocidades calculadas se representaron en ordenadas frente a la concentración de sustrato relacionada en abscisas y los datos se ajustaron por análisis de regresión (Prism v 3,02; GraphPad, San Diego, USA) usando la Ecuación 1 (Cornish-Bowden, A. Fundamental of enzyme kinetics Portland Press; 1995, 93-128.).

$$v_i = \frac{V_{max}^{app} \cdot [S_o]}{[S_o] + K_M^{app}} \quad (1)$$

En la Ecuación 1 ' $v_i$ ' es la velocidad inicial observada, ' $V_{max}^{app}$ ' es la actividad máxima observada a la concentración de saturación del sustrato, ' $K_M^{app}$ ' es la constante de unión macroscópica aparente (Michaelis) para el sustrato, ' $[S_o]$ ' es la concentración inicial de sustrato.

Medición de las constantes de inhibición

La constante de inhibición aparente ( $K_i$ ) para cada compuesto se determinó en base a que la inhibición era reversible y se produciría por un mecanismo competitivo puro. Los valores de  $K_i$  se calcularon, a partir de la dependencia de la actividad de la enzima como una función de la concentración de inhibidor, por análisis de regresión directa (Prism v 3,02) usando la Ecuación 2 (Cornish-Bowden, A., 1995.).

$$v_i = \frac{V_{max}^{app} \cdot [S]}{[S] + \{K_M^{app} \cdot ([I] / K_i)\}} \quad (2)$$

En la Ecuación 2 ' $v_i$ ' es la actividad residual observada, ' $V_{max}^{app}$ ' es la actividad máxima observada (es decir, en ausencia de inhibidor), ' $K_M^{app}$ ' es la constante de unión macroscópica aparente (Michaelis) para el sustrato, ' $[S]$ ' es la concentración inicial de sustrato, ' $K_i$ ' es la constante de disociación aparente y ' $[I]$ ' es la concentración de inhibidor.

En situaciones en las que la constante de disociación aparente ( $K_i^{app}$ ) se aproximaba a las concentraciones de enzima, los valores de  $K_i^{app}$  se calcularon usando una solución cuadrática en la forma descrita por la Ecuación 3 (Morrison, J.F. Trends Biochem. Sci., 7, 102-105, 1982; Morrison, J.F. Biochim. Biophys. Acta, 185, 269-286, 1969; Stone, S.R. y Hofsteenge, J. Biochemistry, 25, 4622-4628, 1986).

$$v_i = \frac{F\{E_o - I_o - K_i^{app} + \sqrt{(E_o - I_o - K_i^{app})^2 + 4 \cdot K_i^{app} \cdot E_o}\}}{2} \quad (3)$$

$$K_i^{app} = K_i (1 + [S_o] / K_M^{app}) \quad (4)$$

En la Ecuación 3 ' $v_i$ ' es la actividad residual observada, ' $F$ ' es la diferencia entre la actividad máxima (es decir, en ausencia de inhibidor) y la actividad de la enzima mínima, ' $E_o$ ' es la concentración total de enzima, ' $K_i^{app}$ ' es la constante de disociación aparente y ' $I_o$ ' es la concentración de inhibidor. Las curvas se ajustaron por un análisis de regresión no lineal (Prism) usando un valor fijo para la concentración de enzima. La Ecuación 4 se usó para valorar la cinética del sustrato, donde ' $K_i$ ' es la constante de inhibición, ' $[S_o]$ ' es la concentración inicial de sustrato y ' $K_M^{app}$ ' es la constante de unión macroscópica aparente (Michaelis) para el sustrato (Morrison, 1982).

La velocidad de reacción de inhibidor de segundo orden con enzima:

Quando sea de aplicación, la dependencia de la concentración de la velocidad de reacción observada ( $k_{obs}$ ) de cada compuesto con la enzima se analizó determinando la velocidad de inactivación de la enzima bajo condiciones de seudoprimer orden en presencia de sustrato (Morrison, J.F., TIBS, 102-105, 1982; Tian, W.X. and Tsou, C.L., *Biochemistry*, 21, 1028-1032, 1982; Morrison, J.F. and Walsh, C.T., de Meister (Ed.), *Advances in Enzymol.*, 61, 201-301, 1988; Tsou, C.L., de Meister (Ed.), *Advances in Enzymol.*, 61, 381-436, 1988). Los ensayos se llevaron a cabo por adición de diversas concentraciones de inhibidor a tampón de ensayo que contiene sustrato. Los ensayos se iniciaron mediante la adición de enzima a la mezcla de reacción y se controló el cambio en la fluorescencia en el tiempo. Durante el curso del ensayo se consumió menos del 10% del sustrato.

$$F = v_s t + \frac{(v_o - v_s) [1 - e^{-(k_{obs} t)}]}{k_{obs}} + D \quad (5)$$

Las curvas de progreso de actividad de fluorescencia se ajustaron por análisis de regresión no lineal (Prism) usando la Ecuación 5 (Morrison, 1969; Morrison, 1982); en la que ' $F$ ' es la respuesta de fluorescencia, ' $t$ ' es el tiempo, ' $v_o$ ' es la velocidad inicial, ' $v_s$ ' es la velocidad en estado estacionario en equilibrio, ' $k_{obs}$ ' es la constante de velocidad de seudoprimer orden observada y ' $D$ ' es ordenada en origen a tiempo cero (es decir, el desplazamiento en ordenadas de la curva). La constante de velocidad de segundo orden se obtuvo a partir de la pendiente de la recta de un gráfico de  $k_{obs}$  frente a concentración de inhibidor (es decir,  $k_{obs}[I]$ ). Para corregir la cinética del sustrato, se usó la Ecuación 6 en la que ' $[S_o]$ ' es la concentración inicial de sustrato y ' $K_M^{app}$ ' es la constante de unión macroscópica aparente (Michaelis) para el sustrato.

$$k_{inact} = \frac{k_{obs} (1 + [S_o] / K_M^{app})}{[I]} \quad (6)$$

Los compuestos de la invención cuando se probaron con los ensayos anteriores presentan actividad inhibitoria de catepsina K con una constante de inhibición  $K_i$  *in vitro* menor o igual que 100 nM.

Incubaciones de microsomas hepáticos:

Se adquirieron microsomas hepáticos humanos y de rata de BD Gentest (Woburn, MA, USA) y se adquirió  $\beta$ -nicotinamida adenina dinucleótido sal tetrasódica reducida con 2'-fosfato (NADPH) de Sigma-Aldrich (Poole, Dorset, UK). Todas las incubaciones de microsomas hepáticos se llevaron a cabo en tampón fosfato potásico 50 mM a pH 7,4, con una concentración final de proteína microsomal de 0,5 mg/ml. Los compuestos se tomaron de soluciones madre en DMSO 5 mM y se diluyeron en tampón de incubación dando una concentración final de 25 mM, con una concentración final de DMSO de 0,5% v/v. De forma resumida, los compuestos se añadieron al tampón de incubación junto con los microsomas hepáticos y se incubaron a 37 °C durante 10 minutos. Las reacciones se iniciaron seguidamente mediante la adición de NADPH, disuelto previamente en tampón de incubación, dando una concentración final de 1 mM y se volvió a incubar a 37 °C. Las alícuotas se retiraron a los 2 y 60 minutos y se inactivaron con un volumen igual de acetonitrilo frío. Después de mezclar vigorosamente, se separó el material proteico precipitado por filtración (placas de filtro Multiscreen Solvinert, Millipore, Bedford, MA, USA) y el filtrado se analizó por HPLC de fase inversa con detección por espectrometría de masas, usando control de iones simple de la especie  $[M+H]^+$ . La renovación metabólica se determinó comparando las áreas de los picos de los cromatogramas del ion del compuesto parental a 2 y 60 minutos y se expresó como porcentaje que queda después de 1 hora.

Incubaciones en plasma:

Se adquirieron plasma humano y de rata de Innovative Research Inc. (Southfield, MI, USA). Los compuestos se tomaron de soluciones madre en DMSO 5 mM y se añadieron a plasma, que previamente se había incubado a 37 °C, dando una concentración final de 25 mM y se volvió a incubar. Se extrajeron alícuotas a 2 y 60 minutos y se inactivaron con un volumen igual de acetonitrilo frío. Después de mezclar vigorosamente, se separó por filtración el material de proteína precipitado (placas de filtro Multiscreen Solvinert, Millipore, Bedford, MA, USA) y se analizó el filtrado por HPLC de fase inversa con detección por espectrometría de masas, usando control de iones simple de la especie  $[M+H]^+$ . La renovación metabólica se determinó comparando las áreas de los picos de los cromatogramas del ion del compuesto parental a 2 y 60 minutos y se expresó como porcentaje que queda después de 1 hora.

Determinaciones de LogD:

Las determinaciones de  $\text{LogD}_{(PBS)}$  se llevaron a cabo en placas de microvaloración de 96 pocillos usando un procedimiento de "matraz agitado" en miniatura. De forma resumida, se tomaron compuestos en placas de microvaloración de 96 pocillos y se añadieron a pocillos que contenían volúmenes iguales de solución salina tamponada con fosfato (10 mM; pH 7,4) (PBS) y 1-octanol (Sigma-Aldrich, Poole, Dorset, UK) dando una

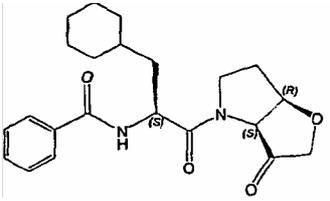
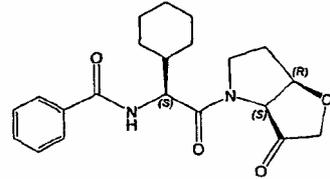
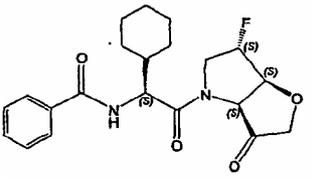
- concentración final de 50 mM. Se taparon seguidamente las placas y se mezcló intensamente durante 1 hora en un agitador de plagas de microvaloración, después de lo cual se dejaron reposar, permitiendo la separación de las fases de PBS y octanol. La fase de PBS se analizó por HPLC de fase inversa con detección por espectrometría de masas usando control de iones simple de la especie  $[M+H]^+$ . El  $\text{LogD}_{(\text{PBS})}$  se determinó comparando las áreas de los picos de los cromatogramas del ion del compuesto en la fase de PBS con la de un patrón 50 mM del mismo compuesto disuelto en acetonitrilo/agua (50:50) y se calculó usando la fórmula siguiente:

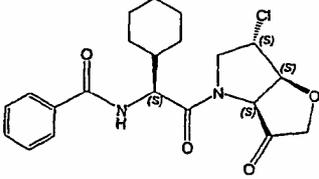
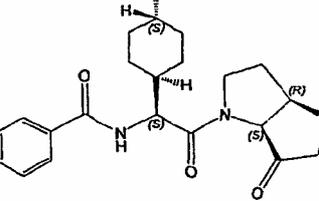
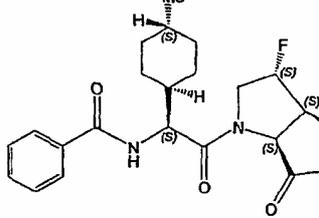
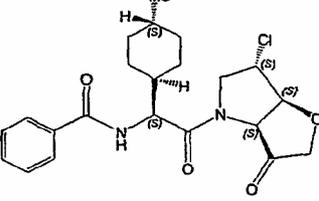
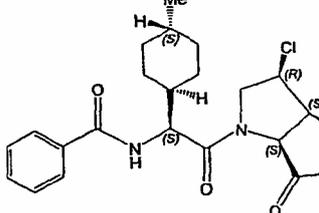
$$\text{LogD} = \text{Log} \left[ \frac{\text{AUCstd} - \text{AUCpbs}}{\text{AUCpbs}} \right]$$

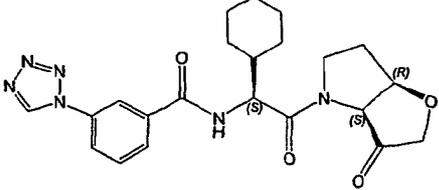
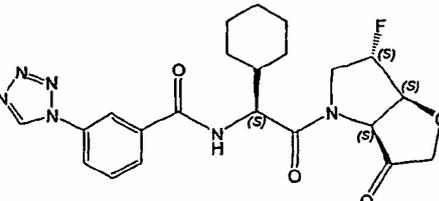
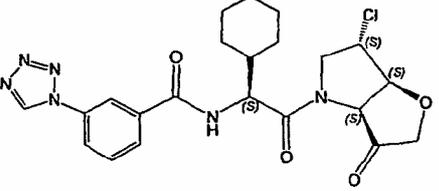
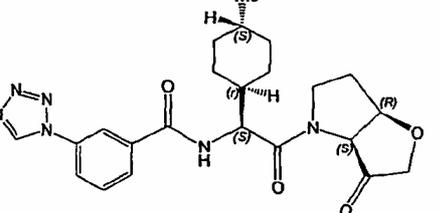
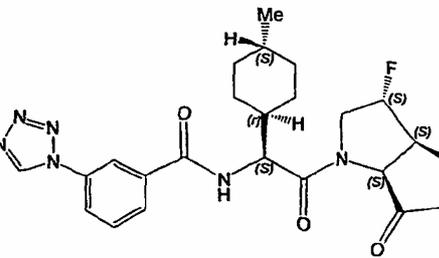
- 10 En la que  $\text{AUCstd}$  y  $\text{AUCpbs}$  son las áreas de los picos de los cromatogramas del patrón y del ion de ensayo, respectivamente. Las determinaciones de  $\text{LogD}_{(\text{PBS})}$  también se realizaron usando PBS a pH 6,9 y 5,5 ajustando el pH del tampón antes del ensayo, con HCl 0,1 M.

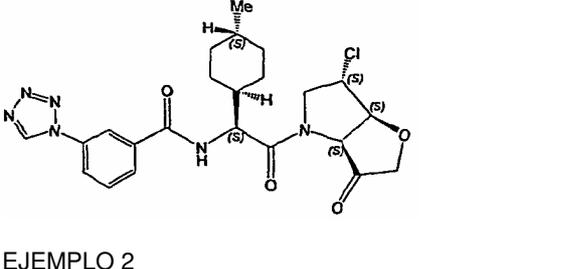
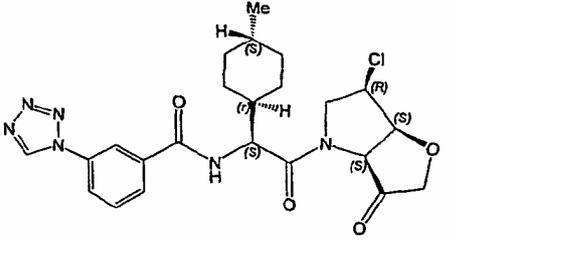
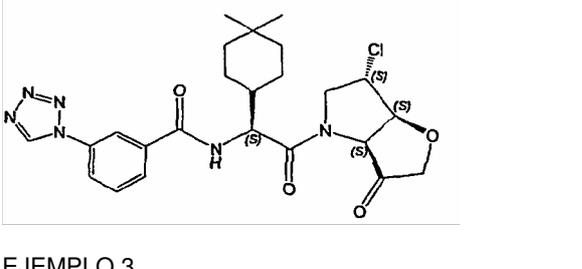
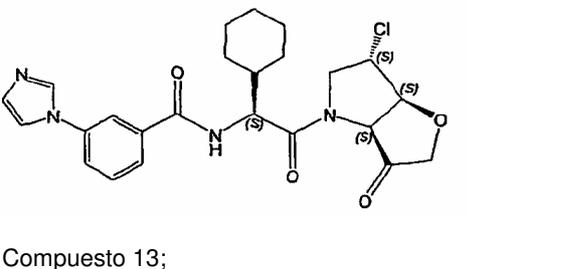
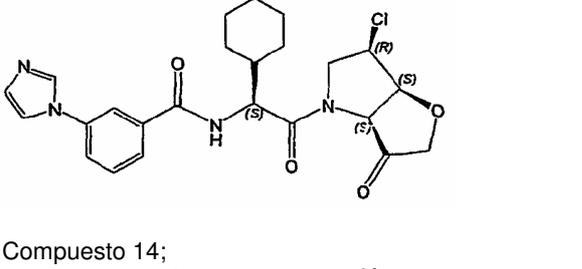
- 15 Serán evidentes para los expertos en la técnica diversas modificaciones y variaciones de los aspectos descritos de la invención sin apartarse del alcance y espíritu de la invención. Aunque la invención se ha descrito en relación con realizaciones específicas, se sobreentiende que la invención, tal como se reivindica, no queda innecesariamente limitada a tales realizaciones específicas. De hecho, se pretende que diversas modificaciones de los modos descritos de llevar a cabo la invención que son evidentes para los expertos en la técnica en el campo relevante queden abarcados por del alcance las siguientes reivindicaciones.

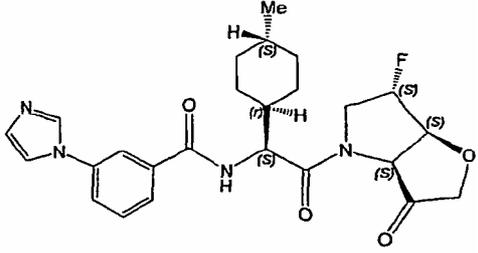
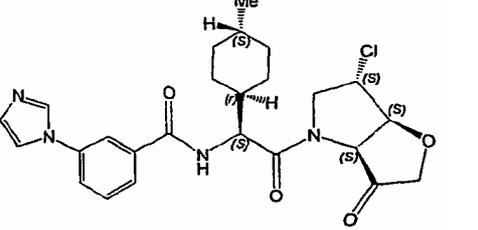
- 20 Tabla 1: Propiedades biológicas para los compuestos ejemplo, compuesto de la técnica anterior (38) (documento WO-A-02057270, página 151) y nuevos Compuestos 1 - 15.

Compuesto	Ki <i>in vitro</i> (nM) vs Catep S	Ki <i>in vitro</i> (nM) vs Catep K	Ki <i>in vitro</i> (nM) vs Catep L	Ki <i>in vitro</i> (nM) vs Catep B	Ki <i>in vitro</i> (nM) vs Catep V
 <p>Compuesto de la técnica anterior 38 (documento WO-A-02057270, página 151)</p>	555	> 4000	1700	>10000	5700
 <p>Compuesto 1; en técnica anterior (pero no ejemplificado específicamente) (Quibell, M. et. al. documento WO 02057270).</p>	225	305	1250	>10000	1900
 <p>Compuesto 2; nuevo compuesto para comparación.</p>	59	95	580	>7000	700

 <p>Compuesto 3; nuevo compuesto para comparación.</p>	8,5	35	100	780	100
 <p>Compuesto 4; en técnica anterior (pero no ejemplificado específicamente) (Quibell, M. et. al. documento WO 02057270).</p>	72	> 4800	> 10000	>10000	>10000
 <p>Compuesto 5; nuevo compuesto para comparación.</p>	28	> 10000	>10000	>10000	>10000
 <p>EJEMPLO 1</p>	5	> 10000	1400	>10000	>10000
 <p>Compuesto 6; nuevo compuesto para comparación.</p>	75	> 10000	>10000	>10000	> 10000

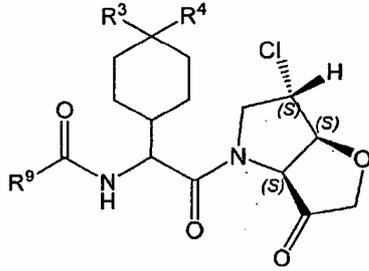
 <p>Compuesto 7; en técnica anterior (pero no ejemplificado específicamente) (Quibell, M. et. al. documento WO 02057270).</p>	170	560	>6500	>10000	5000
 <p>Compuesto 8; nuevo compuesto para comparación.</p>	50	340	4000	6000	2000
 <p>Compuesto 9; nuevo compuesto para comparación.</p>	3,6	27	>1200	650	240
 <p>Compuesto 10; en técnica anterior (pero no ejemplificado específicamente) (Quibell, M. et. al. documento WO 02057270).</p>	79	> 10000	>10000	>10000	>10000
 <p>Compuesto 11; nuevo compuesto para comparación.</p>	24	> 10000	>10000	>10000	>10000

 <p>EJEMPLO 2</p>	2,2	> 8000	>10000	>10000	>10000
 <p>Compuesto 12; nuevo compuesto para comparación.</p>	55	> 10000	>10000	>10000	>10000
 <p>EJEMPLO 3</p>	12	> 10000	>10000	>10000	1700
 <p>Compuesto 13; nuevo compuesto para comparación.</p>	1,7	23	270	440	170
 <p>Compuesto 14; nuevo compuesto para comparación.</p>	32	230	1900	5000	1800

 <p>Compuesto 15; nuevo compuesto para comparación</p>	15	> 10000	>10000	>10000	>10000
 <p>EJEMPLO 4</p>	0,4	> 3000	4500	4000	3200

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I), o una sal, hidrato o complejo farmacéuticamente aceptable del mismo,



(I)

5

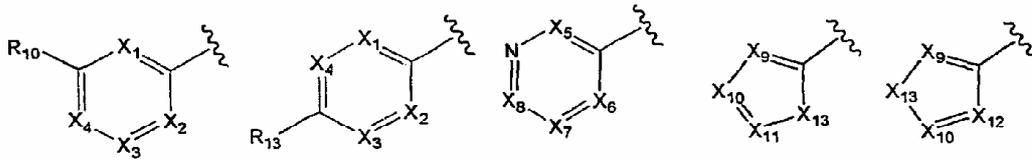
en la que:

uno de R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es H, y el otro se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> y aralquilo C<sub>6-12</sub>;

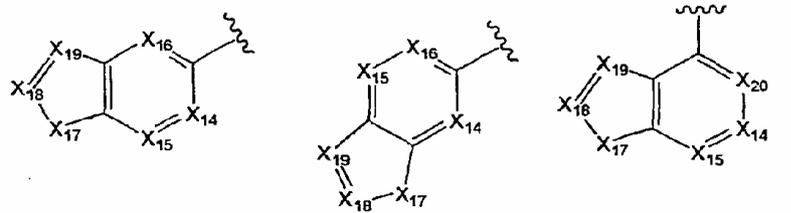
10

o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan cada uno independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub> y halo;

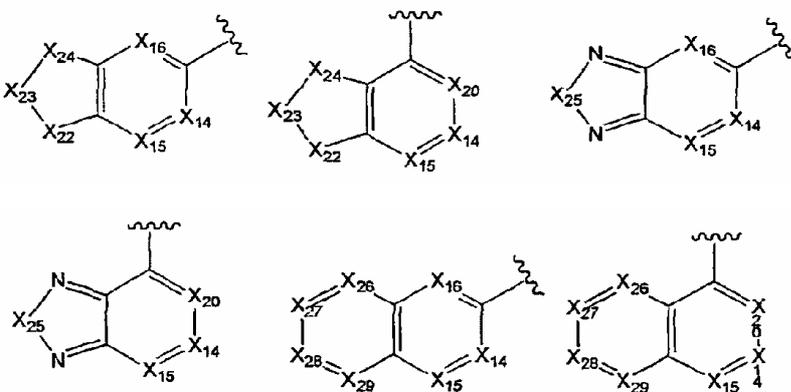
R<sup>9</sup> se selecciona de los siguientes

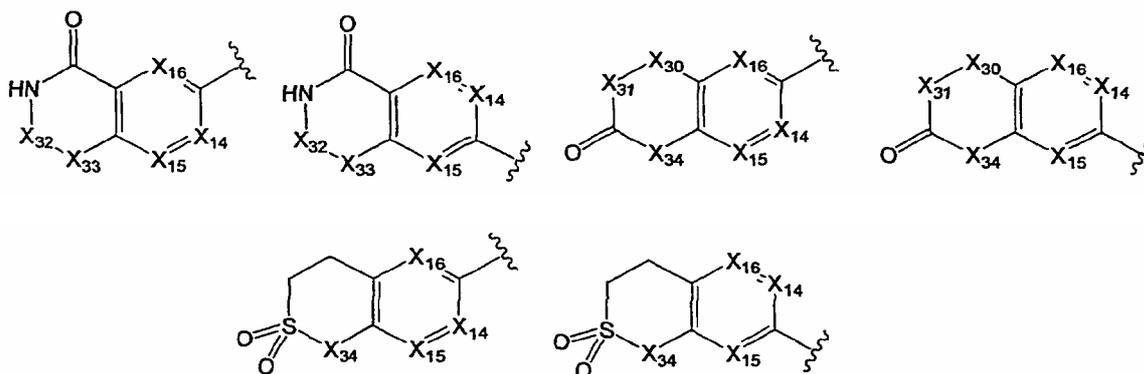


15



20





5 en los que:

$X_1, X_2, X_3, X_4, X_{14}, X_{15}, X_{16}$  y  $X_{20}$  se seleccionan cada uno independientemente de:

CH, C-(alquilo  $C_{1-6}$ ), C-(alcoxi  $C_{1-6}$ ), C-halo y N;

10

tal que un máximo de dos de  $X_1, X_2, X_3, X_4, X_{14}, X_{15}, X_{16}$  y  $X_{20}$  se seleccionan de N, C-halo y C-(alcoxi  $C_{1-6}$ );

$X_5, X_6, X_7$  y  $X_8$  se seleccionan cada uno independientemente de:

15 CH, C-(alquilo  $C_{1-6}$ ), C-(alcoxi  $C_{1-6}$ ), C-halo, N y C-OH;

tal que un máximo de uno de  $X_5, X_6, X_7$  y  $X_8$  es N, C-halo, C-OH o C-(alcoxi  $C_{1-6}$ );

20  $X_9$  y  $X_{12}$  se seleccionan cada uno independientemente de:

CH, C-(alquilo  $C_{1-6}$ ), C-(alcoxi  $C_{1-6}$ ), C-halo y N;

$X_{10}$  y  $X_{11}$  se seleccionan cada uno independientemente de:

25 CH, C-(alquilo  $C_{1-6}$ ), C-(alcoxi  $C_{1-6}$ ), C-halo, N y  $R_{10}$ ;

$X_{19}$  se selecciona de:

30 CH, C-(alquilo  $C_{1-6}$ ), C-(alcoxi  $C_{1-6}$ ), C-C(O)NH<sub>2</sub>, C-C(O)NH(alquilo  $C_{1-6}$ ), C-C(O)N(alquilo  $C_{1-6}$ )<sub>2</sub>, C-halo y N;

30

$X_{18}$  se selecciona de:

CH, C-(alquilo  $C_{1-6}$ ), C-(alcoxi  $C_{1-6}$ ), C-NH<sub>2</sub>, C-N(alquilo  $C_{1-6}$ )<sub>2</sub>, C-NH(alquilo  $C_{1-6}$ ), C-NHC(O)alquilo  $C_{1-6}$ , C-halo y N;

35 o cuando  $X_{19}$  es CH, C-(alquilo  $C_{1-6}$ ), o C-halo entonces  $X_{18}$  puede estar adicionalmente seleccionado de C-C(O)NH<sub>2</sub> y C-C(O)N(alquilo  $C_{1-6}$ )<sub>2</sub>;

$X_{13}$  y  $X_{17}$  se seleccionan cada uno independientemente de:

40 O, S, NH y N-(alquilo  $C_{1-6}$ );

$X_{22}$  y  $X_{24}$  se seleccionan cada uno independientemente de:

45 CH<sub>2</sub>, CH-(alquilo  $C_{1-6}$ ), O, S, NH, NMe y  $\text{>C=O}$ ;

45

$X_{23}$  se selecciona de:

CH<sub>2</sub>, CH-(alquilo  $C_{1-6}$ ), C-(alquilo  $C_{1-6}$ )<sub>2</sub>, NH y NMe;

50 o cuando cualquiera de  $X_{22}$  o  $X_{24}$  son diferentes de  $\text{>C=O}$  entonces  $X_{23}$  puede ser adicionalmente  $\text{>C=O}$  o  $\text{>S(O)}_2$ ;

$X_{25}$  se selecciona de:

O, S, NH y N(alquilo C<sub>1-6</sub>);

X<sub>26</sub>, X<sub>27</sub>, X<sub>28</sub> y X<sub>29</sub> se seleccionan cada uno independientemente de:

5 CH, C-(alquilo C<sub>1-6</sub>), C-(alcoxi C<sub>1-6</sub>), C-OH, C-halo y N;

tal que un máximo de dos de X<sub>26</sub>, X<sub>27</sub>, X<sub>28</sub> y X<sub>29</sub> se seleccionan de C-(alcoxi C<sub>1-6</sub>), C-OH, C-halo y N;

X<sub>30</sub> se selecciona de:

10

CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, NH, NMe, O, S y  $\text{>C=O}$ ;

X<sub>31</sub> se selecciona de:

15 CH<sub>2</sub>, NH y NMe;

o cuando X<sub>30</sub> es diferente de  $\text{>C=O}$ , O o S entonces X<sub>31</sub> puede ser adicionalmente  $\text{>C=O}$  u O;

X<sub>32</sub> se selecciona de:

20

CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, NH, NMe y  $\text{>C=O}$ ;

X<sub>33</sub> se selecciona de:

25 CH<sub>2</sub>, NH y NMe;

o cuando X<sub>32</sub> es diferente de  $\text{>C=O}$  entonces X<sub>33</sub> puede ser adicionalmente  $\text{>C=O}$  u O;

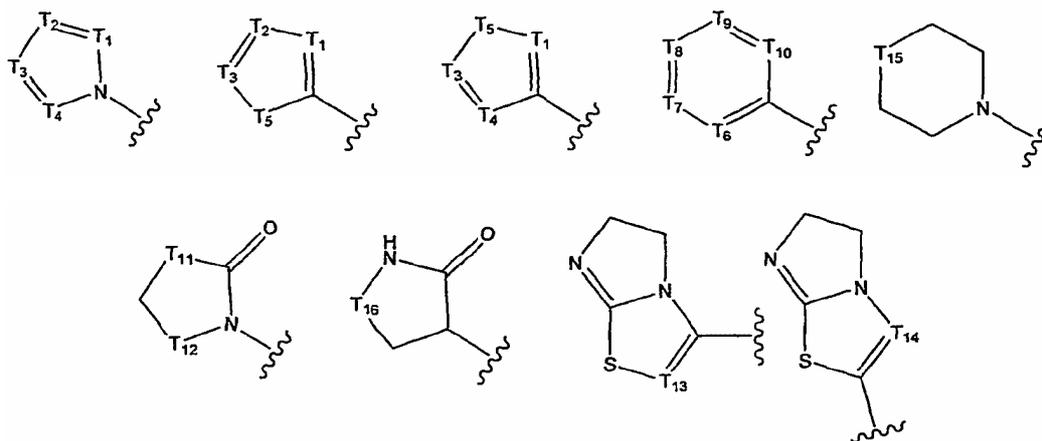
X<sub>34</sub> se selecciona de:

30

NH y NMe;

R<sub>10</sub> se selecciona de:

35



en los que:

40

T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub> se seleccionan cada uno independientemente de:

CH, C-(alquilo C<sub>1-6</sub>), C-(alcoxi C<sub>1-6</sub>), C-NH<sub>2</sub>, C-NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), C-N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, C-halo y N;

45 tal que un máximo de uno de T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub> es C-(alcoxi C<sub>1-6</sub>), C-NH<sub>2</sub>, C-NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), C-N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub> o C-halo;

T<sub>5</sub> se selecciona de:

O, S, NH y N(alquilo C<sub>1-6</sub>);

T<sub>6</sub>, T<sub>7</sub>, T<sub>8</sub>, T<sub>9</sub> y T<sub>10</sub> se seleccionan cada uno independientemente de:

CH, C-(alquilo C<sub>1-6</sub>), C-(alcoxi C<sub>1-6</sub>), C-NH<sub>2</sub>, C-NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), C-N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, C-halo y N;

5 tal que un máximo de dos de T<sub>6</sub>, T<sub>7</sub>, T<sub>8</sub>, T<sub>9</sub> y T<sub>10</sub> se seleccionan de C-(alcoxi C<sub>1-6</sub>), C-NH<sub>2</sub>, C-NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), C-N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, C-halo y N;

T<sub>11</sub> se selecciona de:

10 CH<sub>2</sub>, NH y N(alquilo C<sub>1-6</sub>);

T<sub>12</sub> se selecciona de:

15 CH<sub>2</sub>, NH, N(alquilo C<sub>1-6</sub>) y  $\backslash$ C=O;

T<sub>13</sub> y T<sub>14</sub> se seleccionan cada uno independientemente de:

20 CH, C-(alquilo C<sub>1-6</sub>) y C-halo;

T<sub>15</sub> se selecciona de:

O, NH y N(alquilo C<sub>1-6</sub>);

25 T<sub>16</sub> se selecciona de:

CH<sub>2</sub> y  $\backslash$ C=O;

o R<sub>10</sub> se selecciona de:

30 H, alquilo C<sub>1-6</sub>, OH, alcoxi C<sub>1-6</sub>, NO<sub>2</sub>, halo, CN, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), C(O)N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, C(O)NH(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), S(O)<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), S(O)<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>) y (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

35 donde n es 0 o 1;

y R<sup>11</sup> se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub>, C(O)alquilo C<sub>1-6</sub>, C(O)(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), C(O)(arilo), C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), C(O)N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, C(O)NH(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), C(O)O(alquilo C<sub>1-6</sub>), C(O)O(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), C(O)O(arilo), S(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), S(O)<sub>2</sub>(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), S(O)<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>) y S(O)<sub>2</sub>(arilo);

40 y R<sup>12</sup> se selecciona de H y alquilo C<sub>1-6</sub>.

R<sub>13</sub> se selecciona de:

45 C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), C(O)N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, C(O)NH(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), S(O)<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), S(O)<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>) y (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>;

donde n es 0 o 1;

50 y R<sup>14</sup> se selecciona de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, C(O)alquilo C<sub>1-6</sub>, C(O)(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), C(O)(arilo), C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), C(O)N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, C(O)NH(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), C(O)O(alquilo C<sub>1-6</sub>), C(O)O(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), C(O)O(arilo), S(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), S(O)<sub>2</sub>(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), S(O)<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>) y S(O)<sub>2</sub>(arilo);

55 y R<sup>15</sup> se selecciona de H y alquilo C<sub>1-6</sub>.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que:

60 R<sup>3</sup> es H y R<sup>4</sup> se selecciona de metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *tert*-butilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi y bencilo:

o ambos R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan de metilo o fluoro o cloro;

X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, X<sub>14</sub>, X<sub>15</sub>, X<sub>16</sub> y X<sub>20</sub> se seleccionan independientemente de:

CH, CMe, C-OMe, C-F, C-Cl y N:

tal que un máximo de dos de  $X_1, X_2, X_3, X_4, X_{14}, X_{15}, X_{16}$  y  $X_{20}$  se eligen como N o C-Cl o C-OMe;

5  $X_5, X_6, X_7$  y  $X_8$  se seleccionan independientemente de:

CH, CMe, C-OMe, C-F, C-Cl, N y OH;

10 tal que un máximo de uno de  $X_5, X_6, X_7$  y  $X_8$  se elige como N o C-Cl o C-OH o C-OMe;

$X_9$  y  $X_{12}$  se seleccionan independientemente de:

CH, CMe, C-OMe, C-F, C-Cl y N;

15  $X_{10}$  y  $X_{11}$  se seleccionan independientemente de:

CH, CMe, C-OMe, C-F, C-Cl, N y  $R_{10}$ ;

20  $X_{19}$  se selecciona de:

CH, CMe, C-OMe, C-C(O)NH<sub>2</sub>, C-C(O)NMe<sub>2</sub>, C-F, C-Cl y N;

$X_{18}$  se selecciona de:

25 CH, CMe, C-OMe, C-NH<sub>2</sub>, C-NMe<sub>2</sub>, C-NHMe, C-NHC(O)Me, C-F, C-Cl y N;

o cuando  $X_{19}$  es CH, CMe o C-F entonces  $X_{18}$  puede estar adicionalmente seleccionado de C-C(O)NH<sub>2</sub> y C-C(O)NMe<sub>2</sub>;

30  $X_{13}$  y  $X_{17}$  se seleccionan independientemente de:

O, S, NH y NMe;

35  $X_{22}$  y  $X_{24}$  se seleccionan independientemente de:

CH<sub>2</sub>, CHMe, O, S, NH, NMe y  $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$ ;

$X_{23}$  se selecciona de:

40 CH<sub>2</sub>, CHMe, CMe<sub>2</sub>, NH y NMe;

o cuando cualquiera de  $X_{22}$  o  $X_{24}$  son diferentes de  $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$  entonces  $X_{23}$  puede ser adicionalmente  $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$  o  $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}$ ;

45  $X_{25}$  se selecciona de:

O, S, NH y NMe;

$X_{26}, X_{27}, X_{28}$  y  $X_{29}$  se seleccionan independientemente de:

50 CH, CMe, C-OMe, C-F, C-Cl, C-Br y N;

tal que un máximo de dos de  $X_{26}, X_{27}, X_{28}$  y  $X_{29}$  se eligen como C-OMe, C-Cl, C-Br y N;

55  $X_{30}$  se selecciona de:

CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, NH, NMe, O, S y  $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$ ;

$X_{31}$  se selecciona de:

60 CH<sub>2</sub>, NH y NMe;

o cuando  $X_{30}$  es diferente de  $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$ , O o S entonces  $X_{31}$  puede ser adicionalmente  $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$  u O;

X<sub>32</sub> se selecciona de:

5 CH<sub>2</sub>, NH, NMe y  $\backslash$ C=O;

X<sub>33</sub> se selecciona de:

CH<sub>2</sub>, NH y NMe;

10 o cuando X<sub>32</sub> es diferente de  $\backslash$ C=O entonces X<sub>33</sub> puede ser adicionalmente  $\backslash$ C=O u O;

X<sub>34</sub> se selecciona de:

NH y NMe;

15 T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub> se seleccionan independientemente de:

CH, CMe, C-OMe, C-NH<sub>2</sub>, C-NHMe, C-NMe<sub>2</sub>, C-F, C-Cl y N:

20 tal que un máximo de uno de T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub> se elige como C-OMe, C-NH<sub>2</sub>, C-NHMe, C-NMe<sub>2</sub>, C-F y C-Cl;

T<sub>15</sub> se selecciona de:

O, S, NH y NMe.

25 T<sub>6</sub>, T<sub>7</sub>, T<sub>8</sub>, T<sub>9</sub> y T<sub>10</sub> se seleccionan independientemente de:

CH, CMe, C-OMe, C-NH<sub>2</sub>, C-NHMe, C-NMe<sub>2</sub>, C-F, C-Cl y N:

30 tal que un máximo de dos de T<sub>6</sub>, T<sub>7</sub>, T<sub>8</sub>, T<sub>9</sub> y T<sub>10</sub> se eligen como C-OMe, C-NH<sub>2</sub>, C-NHMe, C-NMe<sub>2</sub>, C-F, C-Cl y N;

T<sub>11</sub> se selecciona de:

CH<sub>2</sub>, NH y NMe;

35 T<sub>12</sub> se selecciona de:

CH<sub>2</sub>, NH, NMe y  $\backslash$ C=O;

40 T<sub>13</sub> y T<sub>14</sub> se seleccionan independientemente de:

CH, CMe, C-F y C-Cl;

T<sub>15</sub> se selecciona de:

45 O, NH y NMe;

T<sub>16</sub> se selecciona de:

50 CH<sub>2</sub> y  $\backslash$ C=O;

o R<sub>10</sub> se selecciona de:

55 H, Me, OH, OMe, OEt, OiPr, NO<sub>2</sub>, F, Cl, Br, CN, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHMe, C(O)NMe<sub>2</sub>, y (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>:

donde n = 0 o 1

y R<sup>11</sup> se selecciona de H, Me, acetilo, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NMe<sub>2</sub>:

60 y R<sup>12</sup> se selecciona de H y Me;

R<sub>13</sub> se selecciona de:

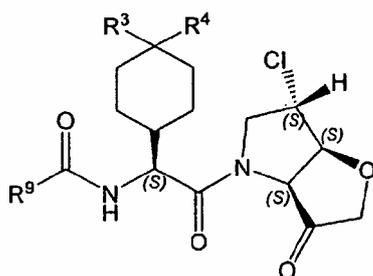
C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHMe, C(O)N(Me)<sub>2</sub>, C(O)NH(ciclopropilo), S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>(Me), S(O)<sub>2</sub>NH(Me), S(O)<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH(ciclopropilo) y (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>;

donde n es 0 o 1;

5 y R<sup>14</sup> se selecciona de H, Me, C(O)Me, C(O)(ciclopropilo), C(O)Ph, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(Me), C(O)N(Me)<sub>2</sub>, C(O)NH(ciclopropilo), C(O)O(Me), C(O)O(ciclopropilo), C(O)OPh, S(O)<sub>2</sub>(Me), S(O)<sub>2</sub>(ciclopropilo), S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH(Me), S(O)<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH(ciclopropilo) y S(O)<sub>2</sub>Ph;

10 y R<sup>15</sup> se selecciona de H y Me.

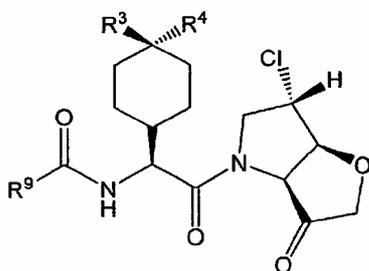
3. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que es de la fórmula Ia,



(Ia)

15 en la que R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>9</sup> son como se define en la reivindicación 1.

4. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que es de la fórmula Ib,



(Ib)

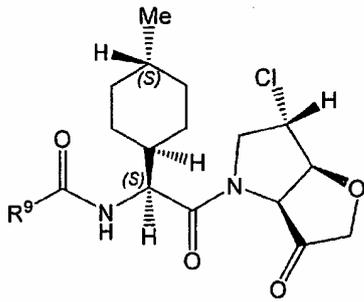
20 en la que R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>9</sup> son como se define en la reivindicación 1.

25 5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R<sup>3</sup> es H, y R<sup>4</sup> se selecciona de metilo, etilo, propilo, trifluorometilo y bencilo.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan cada uno independientemente de metilo, fluoro y cloro.

30 7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 4 o 6, en el que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son ambos metilo.

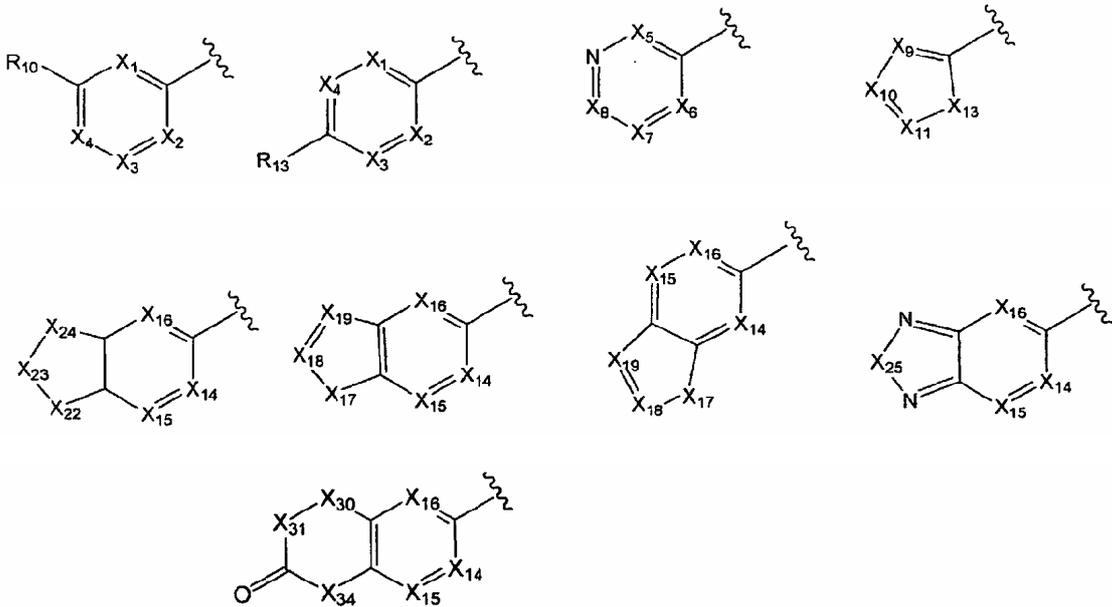
8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que es de la fórmula Ic,



(Ic)

en la que R<sup>9</sup> es como se define en la reivindicación 1.

5 9. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R<sup>9</sup> se selecciona de:

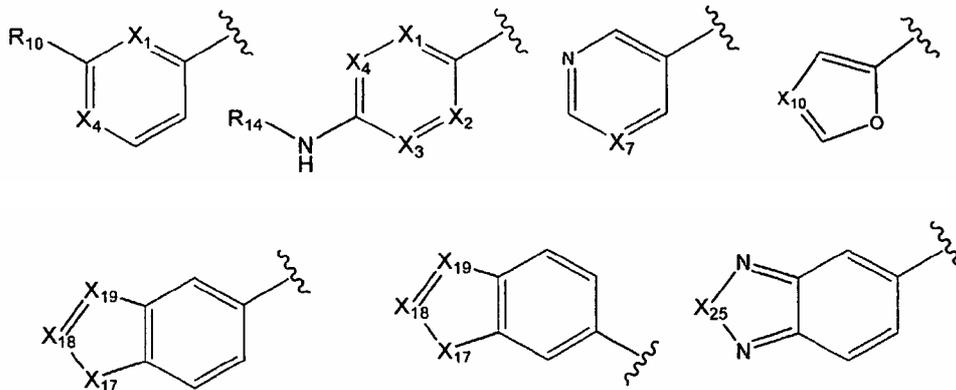


10

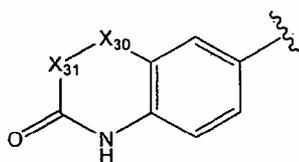
en los que X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, X<sub>5</sub>, X<sub>6</sub>, X<sub>7</sub>, X<sub>8</sub>, X<sub>9</sub>, X<sub>10</sub>, X<sub>11</sub>, X<sub>13</sub>, X<sub>14</sub>, X<sub>15</sub>, X<sub>16</sub>, X<sub>17</sub>, X<sub>18</sub>, X<sub>19</sub>, X<sub>22</sub>, X<sub>23</sub>, X<sub>24</sub>, X<sub>25</sub>, X<sub>30</sub>, X<sub>31</sub>, X<sub>34</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>13</sub> son como se define en la reivindicación 1.

15

10. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R<sup>9</sup> se selecciona de:

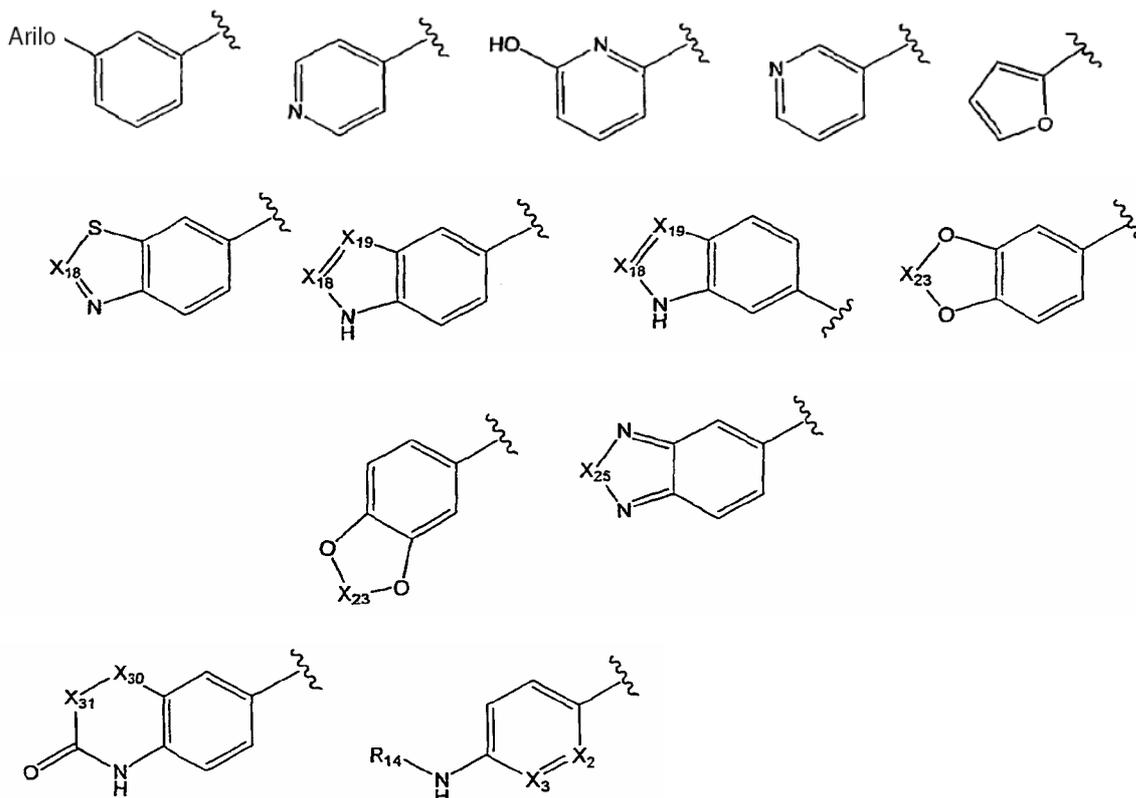


20



en los que X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, X<sub>7</sub>, X<sub>10</sub>, X<sub>17</sub>, X<sub>18</sub>, X<sub>19</sub>, X<sub>25</sub>, X<sub>30</sub>, X<sub>31</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>14</sub> son como se define en la reivindicación 1.

5 11. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R<sup>9</sup> se selecciona de:



10

15 en los que arilo, X<sub>18</sub>, X<sub>19</sub>, X<sub>23</sub>, X<sub>25</sub> son como se define en la reivindicación 1 y;

X<sub>2</sub> y X<sub>3</sub> se seleccionan cada uno independientemente de:

CH, CMe y C-F;

20

X<sub>30</sub> se selecciona de:

CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, NH, NMe y O;

25

X<sub>31</sub> se selecciona de:

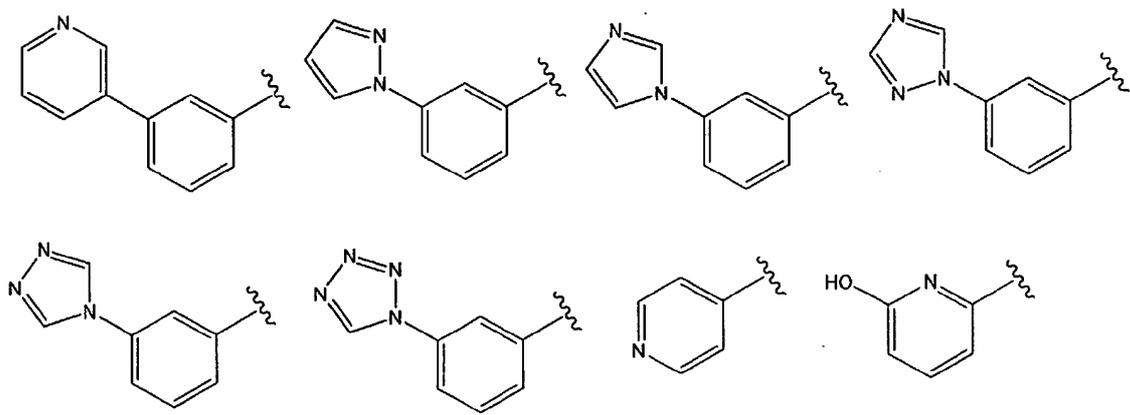
CH<sub>2</sub>, NH y NMe;

o cuando X<sub>30</sub> es NH o NMe entonces X<sub>31</sub> puede ser adicionalmente  $\text{C}=\text{O}$ ;

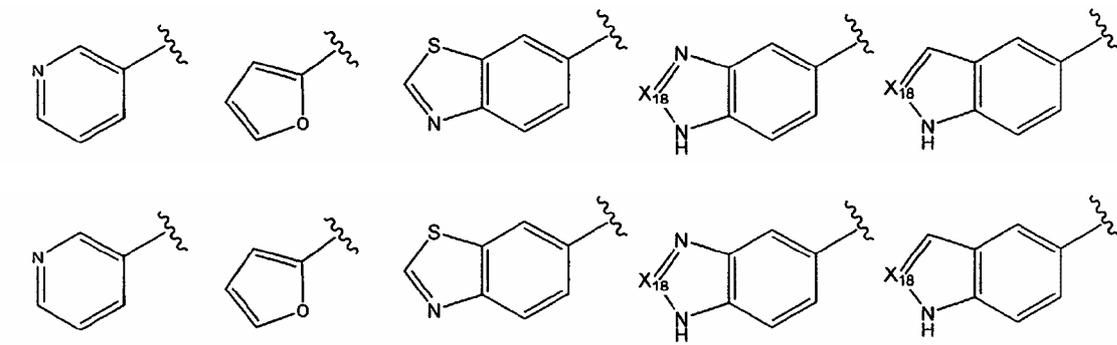
30

y R<sup>14</sup> se selecciona de C(O)Me, C(O)(ciclopropilo), C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(Me), C(O)N(Me)<sub>2</sub>, C(O)NH(ciclopropilo), C(O)O(Me), C(O)O(ciclopropilo), S(O)<sub>2</sub>(Me), S(O)<sub>2</sub>(ciclopropilo), S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH(Me), S(O)<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH(ciclopropilo) y S(O)<sub>2</sub>Ph.

35 12. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R<sup>9</sup> se selecciona de:



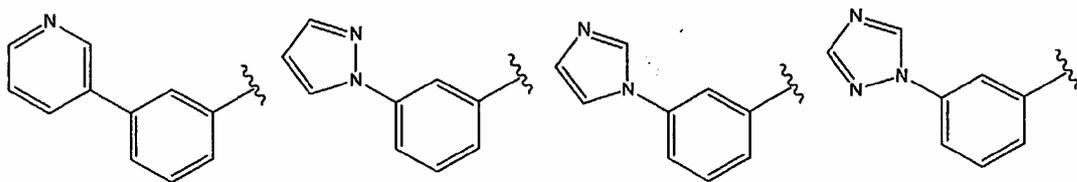
5



10

en los que  $X_{18}$  es como se define en la reivindicación 1.

15 13. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que  $R^9$  se selecciona de:





- N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metilciclohexil)-2-oxoetil)benzo[*c*][1,2,5]oxadiazol-5-carboxamida
- 5 *N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metilciclohexil)-2-oxoetil)-1*H*-indol-5-carboxamida
- N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metilciclohexil)-2-oxoetil)-6-hidroxicolinamida
- 10 *N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metilciclohexil)-2-oxoetil)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-carboxamida
- N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metilciclohexil)-2-oxoetil)-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-6-carboxamida
- 15 *N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metilciclohexil)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida
- N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metilciclohexil)-2-oxoetil)-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-7-carboxamida
- 20 *N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metilciclohexil)-2-oxoetil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-7-carboxamida
- 25 *N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metilciclohexil)-2-oxoetil)-4-(metilsulfonamido)benzamida
- N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-(4,4-dimetilciclohexil)-2-oxoetil)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)benzamida
- 30 *N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-(4,4-dimetilciclohexil)-2-oxoetil)-3-(1*H*-imidazol-1-il)benzamida
- N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-(4,4-dimetilciclohexil)-2-oxoetil)-3-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)benzamida
- 35 *N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-(4,4-dimetilciclohexil)-2-oxoetil)-3-(1*H*-pirazol-1-il)benzamida
- 40 *N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-(4,4-dimetilciclohexil)-2-oxoetil)-3-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)benzamida
- N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-(4,4-dimetilciclohexil)-2-oxoetil)-nicotinamida
- 45 *N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-(4,4-dimetilciclohexil)-2-oxoetil)-isonicotinamida
- N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-(4,4-dimetilciclohexil)-2-oxoetil)-furan-2-carboxamida
- 50 *N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-(4,4-dimetilciclohexil)-2-oxoetil)-3-(piridin-3-il)benzamida
- N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-(4,4-dimetilciclohexil)-2-oxoetil)-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-6-carboxamida
- 55 *N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-(4,4-dimetilciclohexil)-2-oxoetil)-benzo[*d*]tiazol-6-carboxamida
- 60 *N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-(4,4-dimetilciclohexil)-2-oxoetil)-benzo[*c*][1,2,5]oxadiazol-5-carboxamida
- N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-(4,4-dimetilciclohexil)-2-oxoetil)-1*H*-indol-5-carboxamida
- 65

*N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-(4,4-dimetilciclohexil)-2-oxoetil)-6-hidroxicolinamida

5 *N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-(4,4-dimetilciclohexil)-2-oxoetil)-benzo[*d*][1,3]dioxol-5-carboxamida

*N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-(4,4-dimetilciclohexil)-2-oxoetil)-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-6-carboxamida

10 *N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-(4,4-dimetilciclohexil)-2-oxoetil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida

*N*-((*S*)-2-((3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*,6*H*,6*aH*)-il)-1-(4,4-dimetilciclohexil)-2-oxoetil)-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-7-carboxamida

15 *N*-((*S*)-2-((3*aS*, 6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*, 6*H*,6*aH*)-il)-1-(4,4-dimetilciclohexil)-2-oxoetil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-7-carboxamida

20 *N*-((*S*)-2-((3*aS*, 6*S*,6*aS*)-6-cloro-3-oxodihidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol-4(5*H*, 6*H*,6*aH*)-il)-1-(4,4-dimetilciclohexil)-2-oxoetil)-4-(metilsulfonamido)benzamida

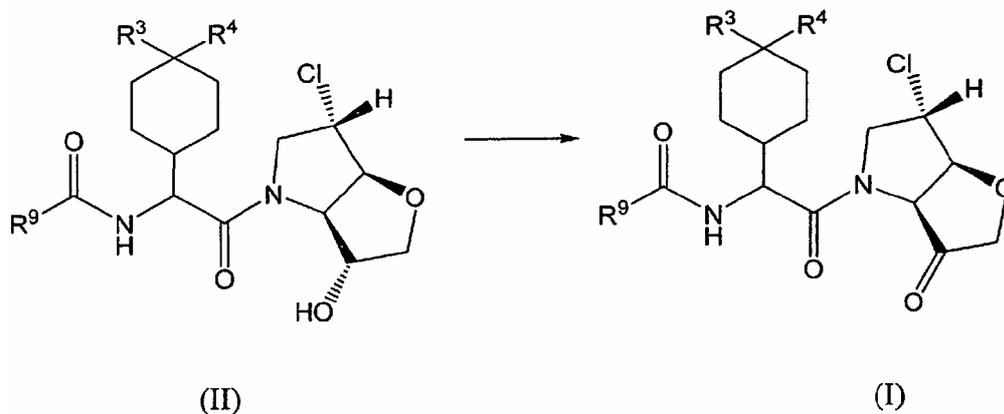
15. Una composición farmacéutica o veterinaria que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y un diluyente, excipiente y/o vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico o veterinario.

25 16. Un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica o veterinaria según la reivindicación 15, comprendiendo dicho procedimiento mezclar un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 con un diluyente, excipiente y/o vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico o veterinario.

30 17. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para uso en medicina.

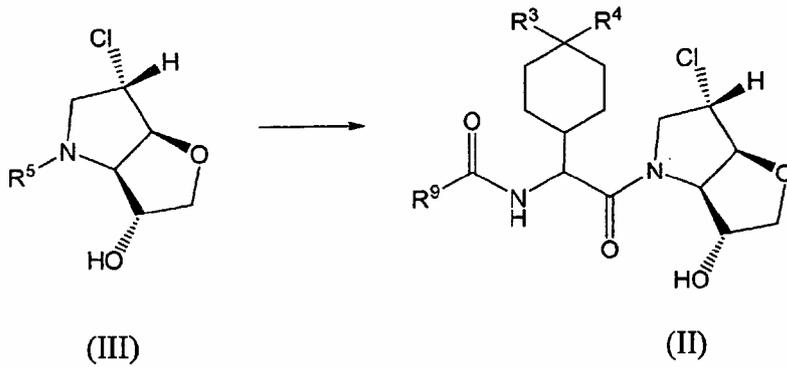
35 18. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada de artritis reumatoide, esclerosis múltiple, miastenia gravis, rechazo a trasplante, diabetes, síndrome de Sjogrens, enfermedad de Grave, lupus eritematoso sistémico, osteoartritis, psoriasis, púrpura trombocitopénica idiopática, rinitis alérgica, asma, aterosclerosis, obesidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y dolor crónico.

40 19. Un procedimiento para la preparación de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, comprendiendo dicho procedimiento tratar un compuesto de fórmula (II) con un agente oxidante, preferentemente peryodinano de Dess-Martin,

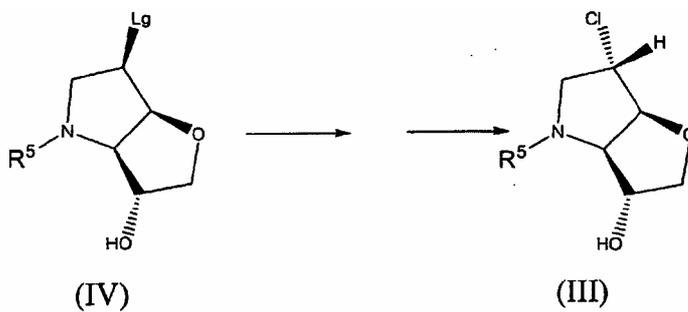


45 donde  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^9$  son como se define en la reivindicación 1,

donde dicho compuesto of formula (II) se prepara preferentemente a partir de un compuesto de fórmula (III), en la que  $R^5$  es un grupo protector o hidrógeno, comprendiendo dicho procedimiento tratar un compuesto de fórmula (IIIa) ( $R^5=H$ ) con un compuesto de fórmula  $R^9CONHCH(C_6H_9R^3R^4)COOH$



donde dicho compuesto de fórmula (III) ( $R^5=H$ ) se prepara preferentemente a partir de un compuesto de fórmula (IV)

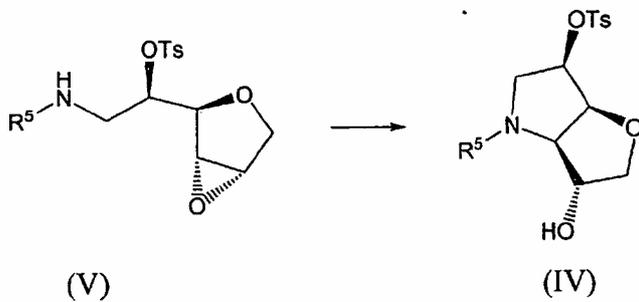


5

donde Lg es un grupo lábil tal como tosilato o mesilato,

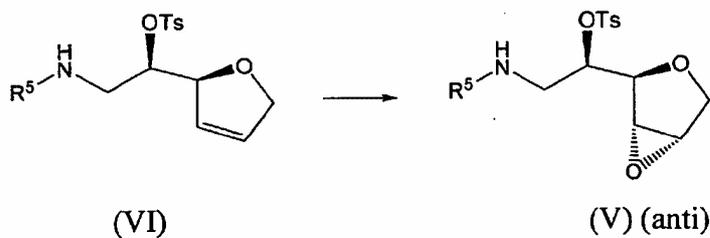
donde dicho compuesto de fórmula (IV) se prepara preferentemente a partir de un compuesto de fórmula (V)

10



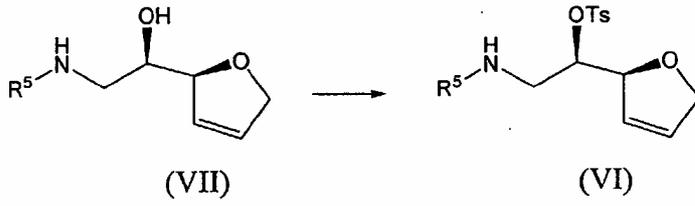
donde dicho compuesto de fórmula (V) se prepara preferentemente tratando un compuesto de fórmula (VI) con un agente oxidante, preferentemente mCPBA o un dioxirano,

15

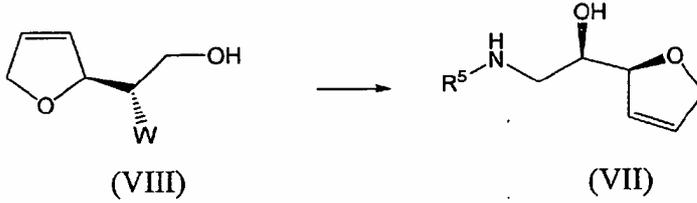


donde dicho compuesto de fórmula (VI) se prepara preferentemente tratando un compuesto de fórmula (VII) con (a) cloruro de tosilato en piridina, o (b) cloruro de tosilato en diclorometano y trietilamina,

20



donde dicho compuesto de fórmula (VII) se prepara preferentemente a partir de un compuesto de fórmula (VIII)



5

mediante las etapas de:

10

hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIII), en la que W es halógeno o OTs, con amoníaco acuoso y alcohol; y  
 convertir el producto formado en la etapa (a) en un compuesto de fórmula (VII),

15

donde dicho compuesto de fórmula VIII se prepara preferentemente a partir de un compuesto de fórmula IX con cinc en isopropanol acuoso.

