

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 050**

51 Int. Cl.:

C07D 491/04 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

A61P 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09719113 .4**

96 Fecha de presentación: **11.03.2009**

97 Número de publicación de la solicitud: **2297162**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.03.2011**

54

Título: **Compuestos**

30

Prioridad:

13.03.2008 GB 0804702

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:

18.12.2012

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:

18.12.2012

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 2 393 050 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos

5 La presente invención se refiere a compuestos que son inhibidores de cisteína proteasas, composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y su uso en tratamiento. Más Específicamente, la invención se refiere a compuestos que son inhibidores duales de catepsina S y catepsina K, que son cisteína proteasas del clan CA. Estos compuestos son particularmente útiles para el tratamiento terapéutico *in vivo* de enfermedades en las que está implicada la participación de catepsina S y catepsina K.

10

Antecedentes de la invención

15 Las proteasas forman un grupo sustancial de moléculas biológicas que, hasta la fecha, constituyen aproximadamente un 2 % de todos los productos génicos identificados siguiendo análisis de algunos programas de secuenciación de genoma completo. Las proteasas han evolucionado para participar en una enorme gama de procesos biológicos, mediando su efecto por escisión de enlaces amida peptídicos dentro de la miríada de proteínas encontradas en la naturaleza. Esta acción hidrolítica se realiza inicialmente reconociendo, después uniéndose a, superficies electrónicas tridimensionales particulares presentadas por una proteína, que alinean el enlace para una escisión precisa en el sitio catalítico de la proteasa. Después, la hidrólisis catalítica comienza a través del ataque nucleófilo del enlace amida que se va a escindir por medio de una cadena lateral aminoacídica de la propia proteasa o bien a través de la acción de una molécula de agua que se une a y se activa por la proteasa. Las proteasas en las que el atacante nucleófilo es la cadena lateral de tiol de un residuo Cys se conocen como cisteína proteasas. La clasificación general de "cisteína proteasa" contiene muchos miembros encontrados en una amplia gama de organismos desde virus, bacterias, protozoos, plantas y hongos hasta mamíferos.

25

Las catepsinas S y K y, de hecho, muchas otras proteasas de mamíferos cruciales pertenecen a la familia CAC1 de tipo papaína (véase Barrett, A.J. et al, en el 'Handbook of Proteolytic Enzymes', Eds. Barrett, A. J., Rawlings, N. D. y Woessner, J. F. Publ. Academic Press, 1998, para una discusión a fondo).

30 Hasta la fecha, las cisteína proteasas se han clasificado en cinco clanes, CA, CB, CC, CD y CE (Barrett, A. J. et al, 1998). Una proteasa de la fruta tropical papaya "papaína" forma la base de del clan CA, que contiene actualmente más de 80 entradas distintas y completas en diversas bases de datos de secuencias, con muchas más esperadas a partir de los esfuerzos de secuenciación de genomas actuales. Las proteasas del clan CA / familia C1 han estado implicadas en una multitud de funciones de mantenimiento y procesos de enfermedades, por ejemplo, las proteasas humanas tales como catepsina K (osteoporosis, artrosis), catepsina S (esclerosis múltiple, artritis reumatoide, trastornos autoinmunitarios), catepsina L (metástasis), catepsina B (metástasis, artritis), catepsina F (procesamiento antigénico), catepsina V (selección de linfocitos T), dipeptidil peptidasa I (activación de serina proteasas de granulocitos) o proteasas parasitarias tales como falcipaina (parásito de malaria Plasmodium falciparum) y cruzipaina (infección por Trypanosoma cruzi).

40

Actualmente existe una gran necesidad no satisfecha de obtener medicamentos administrados por vía oral seguros para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, tales como artritis reumatoide, artrosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y cardiovascular, que presentan daños significativos y remodelación de la matriz extracelular (MEC). La destrucción de la MEC se produce a través de la proteólisis de sus constituyentes de elastina, colágeno y proteoglicano, que proporcionan la estructura, elasticidad y resistencia a la tensión a materiales tales como cartílago, hueso, tejido pulmonar y vascular. Las enzimas proteolíticas catepsina S y catepsina K están reguladas por aumento en afecciones inflamatorias y han estado implicadas en la degradación de los componentes de la MEC.

50 Las catepsinas K y S se encuentran sobreexpresadas en la membrana sinovial reumatoide y artrósica y se ha demostrado que degradan el colágeno de tipo I y de tipo-II, así como agregano (un componente proteoglicano multidominio del cartílago articular), respectivamente (véase Hou, W.S. et al, Arthritis & rheumatism, 46 (3). 663-674, 2002; Hou, W.S. et al, Biol Chem, 384. 891-897, 2003 y Yasuda, Y. et al, Adv Drug Del Rev, 57. 973-993, 2005 y referencias citadas en el presente documento). Además, los ratones transgénicos que sobreexpresan catepsina K, muestran un desarrollo espontáneo de sinovitis y degeneración de cartílago (véase Morko, J. et al., Arthritis & rheumatism, 52 (12). 3713-3717,2005). También se sabe que la catepsina S desempeña un papel en la presentación auto-antígeno en la artritis reumatoide, ayudando a preparar al sistema inmunitario para atacar a los propios tejidos en las articulaciones sensibles (véase, por ejemplo, Podolin, P.L., et al., inflamm Res, 50: S159, 2001).

60 Además de la destrucción del cartílago articular, la catepsina S y la catepsina K demuestran una actividad elastinolítica potente y están implicadas en un amplio espectro de afecciones patológicas asociadas con la degradación de elastina, tales como la EPOC y la cardiovascular. Ambas enzimas se segregan fácilmente por macrófagos y células de músculo liso y se han demostrado que degradan las elastinas de la aorta bovina y del tejido pulmonar. Además, en un modelo murino de EPOC/enfisema, inducido por IL-13, se sabe que las catepsinas S y K estaban presentes en el tejido pulmonar enfermo y macrófago de infiltración y los síntomas de la enfermedad se abrogaron por los inhibidores de la cisteína proteasa (véase Wolters, P.J. y Chapman, H.A., Respir Res, 1. 170-177, 2000; Novinec, M. et al., J Biol Chem,

65

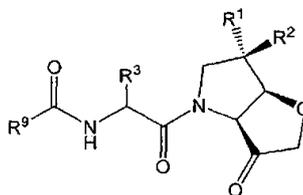
282 (11). 7893-7902, 2007; Zheng, T. et al., J Clin Invest, 106. 1081-1093, 2000). Las catepsinas S y K también son responsables del daño del tejido vascular asociado con la enfermedad cardiovascular crónica y la lesión vascular. En modelos murinos de aterosclerosis, la catepsina S se ha encontrado en abundancia, en placas ateroscleróticas (segregadas a partir de macrófagos de infiltración) e induce una ruptura de placas (véase Rodgers, K.J. et al., Arterioscler Thromb Vase Biol, 26 (4): 851-856, 2006). La catepsina K y la catepsina S se han asociado con el remodelado vascular y la provocación de daño a MEC durante el desarrollo de aterosclerosis y formación de neointima inducida por lesión vascular (véase Cheng, X.W. et al., Am J Pathol, 164 (1). 243-251, 2004). Mientras, ambas enzimas están implicadas en el crecimiento y la ruptura de aneurismas aórticos abdominales (véase Abdul-Hussien, H. et al., Am J Pathol, 170 (3). 809-817, 2007).

Por tanto, la inhibición de catepsinas K y S ofrece un enfoque atractivo para evitar la destrucción de tejido subyacente que se produce en las enfermedades inflamatorias crónicas, tales como artritis reumatoide, artrosis, EPOC y cardiovascularopatía.

En la técnica anterior, el desarrollo de inhibidores de cisteína proteasas de uso humano ha sido recientemente un área de actividad intensa (véase, por ejemplo, Deaton, D. N. y Kumar, S., Prog. Med. Chem. 42, 245-375, 2004; Bromine, D. y Kaleta, J., Curr. Pharm. Des., 8, 1639-1658, 2002; Kim, W. y 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. y Roush, W. R., Curr. Opin. Chem. Biol., 6, 459-465, 2002; Link, J.O. y Zipfel, S. Curr. Opin. Drug Discov. Dev., 9(4), 471-482, 2006). Considerando los miembros de la familia de CAC1, se ha hecho un énfasis particular en el desarrollo de inhibidores de catepsinas humanas, principalmente catepsina K (osteoporosis) y catepsina S (trastornos autoinmunitarios) mediante el uso de nitrilos peptidomiméticos o peptídicos unidos covalentemente pero reversibles (véanse, por ejemplo, Bekkali, Y. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 17 (9), 2465-2469, 2007; documentos WO-A- 07137738, WO-A-07003056), cetonas peptidomiméticas y peptídicas lineales y cíclicas (véanse, por ejemplo, Veber, D. F. y 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 (véanse, por ejemplo, Palmer, J. T. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 16 (11), 2909-2914, 2006, documento WO-A-04000838), α -cetoamidas (véase, por ejemplo, el documento WO-A-O6102243), cianoamidas (documentos WO-A-01077073, WO-A-01068645) y arilnitrilos (véanse, por ejemplo, los documentos WO-A-07080191, WO-A-07039470, WO-A-06018284, WO-A-05121106, WO-A-04000843). La inhibición de CAC1 proteasas por compuestos unidos no covalentemente se ha descrito ampliamente en la literatura. Se ha hecho un énfasis particular en la inhibición de catepsina K y catepsina S por arilaminoetilamidas (véase, por ejemplo, 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 piperidinas o pirazoles sustituidos (véase, por ejemplo, Wei, J., et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 17 (20), 5525-5528, 2007; documentos US-2007117785, US-2003073672, WO-A-02020013).

Por lo tanto, la técnica anterior extensa describe inhibidores *in vitro* potentes de catepsina S o bien catepsina K e inhibidores que muestran eficacia en numerosos modelos animales de enfermedad. Sin embargo, puesto que parece que estas enzimas trabajan en tándem y ambas están presentes en muchas enfermedades inflamatorias crónicas, un compuesto individual que posee actividad inhibidora dual sería una ventaja definida. Actualmente no existen inhibidores duales terapéuticos humanos de catepsina K y S.

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

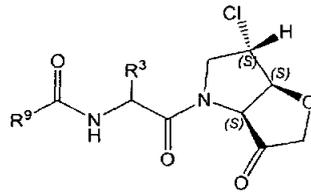


(1)

Basándose en este motivo, se descubrieron inhibidores altamente 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). Los presentes inventores han descubierto ahora un pequeño género de 6-(S)-clorotetrahidrofuro[3,2-b]pirrol-3-onas que muestran inhibición dual potente frente a catepsinas S y K humanas.

Exposición de la invención

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

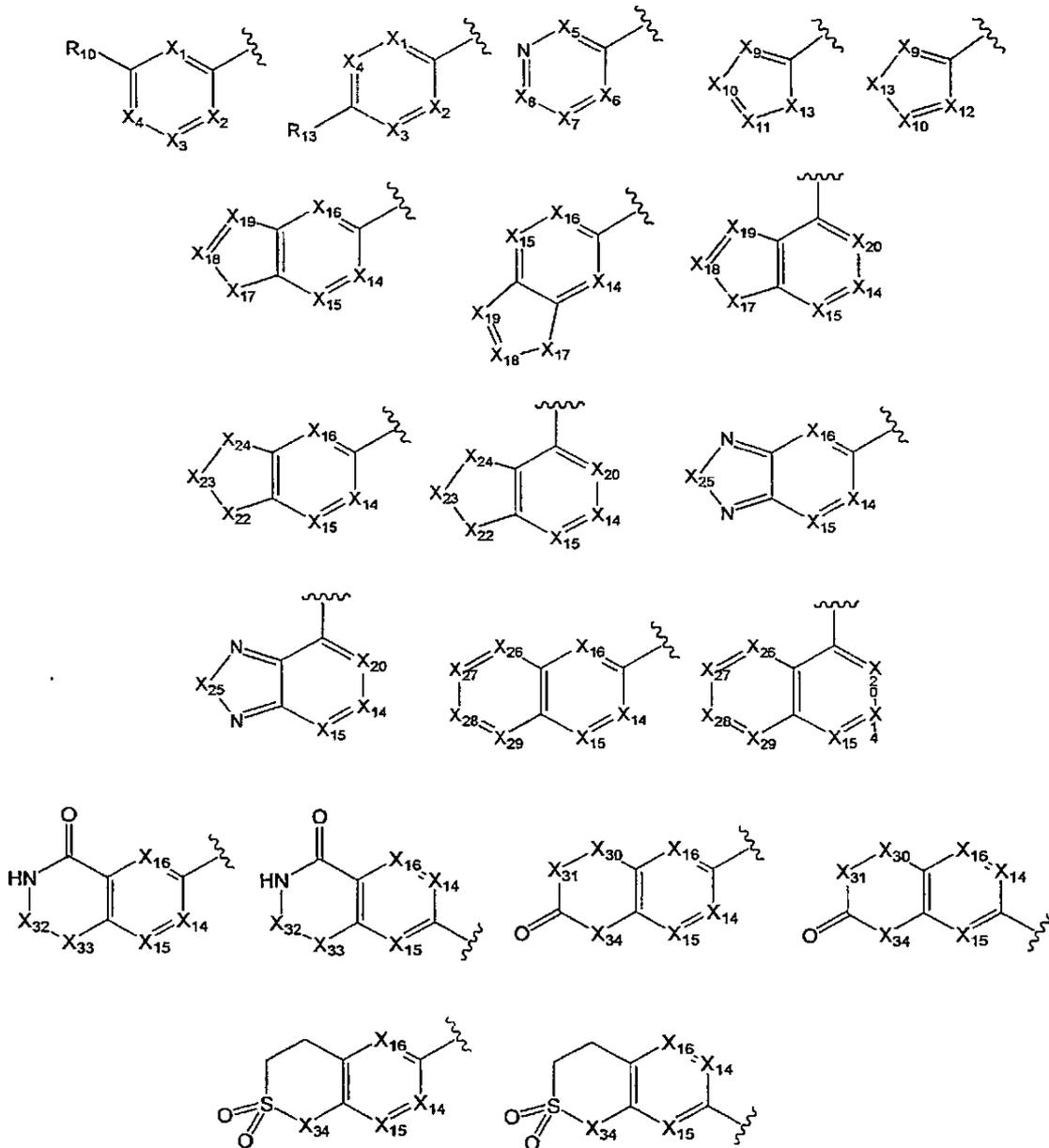


(I)

en el que:

5 R³ se selecciona de entre ciclopentilo y ciclohexilo,

R⁹ se selecciona de entre los siguientes:



10

en los que:

X₁, X₂, X₃, X₄, X₁₄, X₁₅, X₁₆ y X₂₀ se seleccionan cada uno independientemente de entre:

ES 2 393 050 T3

CH, C-(alquil-C₁₋₆), C-(alcoxi-C₁₋₆), C-halo y N;

de modo que un máximo de dos de X₁, X₂, X₃, X₄, X₁₄, X₁₅, X₁₆ y X₂₀ se seleccionen de entre N, C-halo y C-(alcoxi-C₁₋₆);

5 X₅, X₆, X₇ y X₈ se seleccionan cada uno independientemente de entre:

CH, C-(alquil-C₁₋₆), C-(alcoxi-C₁₋₆), C-halo, N y C-OH;

de modo que un máximo de uno de X₅, X₆, X₇ y X₈ sea N, C-halo, C-OH o C-(alcoxi-C₁₋₆);

10 X₉ y X₁₂ se seleccionan cada uno independientemente de entre:

CH, C-(alquil-C₁₋₆), C-(alcoxi-C₁₋₆), C-halo y N;

15 X₁₀ y X₁₁ se seleccionan cada uno independientemente de entre:

CH, C-(alquil-C₁₋₆), C-(alcoxi-C₁₋₆), C-halo, N y R₁₀;

X₁₉ se selecciona de entre:

20 CH, C-(alquil-C₁₋₆), C-(alcoxi-C₁₋₆), C-C(O)NH₂, C-C(O)NH(alquil-C₁₋₆), C-C(O)N(alquil-C₁₋₆)₂, C-halo y N;

X₁₈ se selecciona de entre:

25 CH, C-(alquil-C₁₋₆), C-(alcoxi-C₁₋₆), C-NH₂, C-N(alquil-C₁₋₆)₂, C-NH(alquil-C₁₋₆), C-NHC(O)-alquil-C₁₋₆, C-halo y N;

o cuando X₁₉ es CH, C-(alquil-C₁₋₆) o C-halo entonces X₁₈ se puede seleccionar adicionalmente de entre C-C(O)NH₂ y C-C(O)N(alquil-C₁₋₆)₂;

30 X₁₃ y X₁₇ se seleccionan cada uno independientemente de entre:

O, S, NH y N-(alquil-C₁₋₆);

X₂₂ y X₂₄ se seleccionan cada uno independientemente de entre:

35 CH₂, CH-(alquil-C₁₋₆), O, S, NH, NMe y >C=O;

X₂₃ se selecciona de entre:

40 CH₂, CH-(alquil-C₁₋₆), C-(alquil-C₁₋₆)₂, NH y NMe;

o cuando X₂₂ o bien X₂₄ son distintos de >C=O, entonces X₂₃ puede ser adicionalmente >C=O o S(O)₂;

X₂₅ se selecciona de entre:

45 O, S, NH y N(alquil-C₁₋₆);

X₂₆, X₂₇, X₂₈ y X₂₉ se seleccionan cada uno independientemente de entre:

50 CH, C-(alquil-C₁₋₆), C-(alcoxi-C₁₋₆), C-OH, C-halo y N;

de modo que un máximo de dos de X₂₆, X₂₇, X₂₈ y X₂₉ se seleccionan de entre C-(alcoxi-C₁₋₆), C-OH, C-halo y N;

X₃₀ se selecciona de entre:

55 CH₂, CH₂CH₂, NH, NMe, O, S y >C=O;

X₃₁ se selecciona de entre:

60 CH₂, NH y NMe;

o cuando X₃₀ es distinto de >C=O, O o S, entonces X₃₁ puede ser adicionalmente >C=O u O;

X₃₂ se selecciona de entre:

65 CH₂, CH₂CH₂, NH, NMe y >C=O;

X₃₃ se selecciona de entre:

CH₂, NH y NMe;

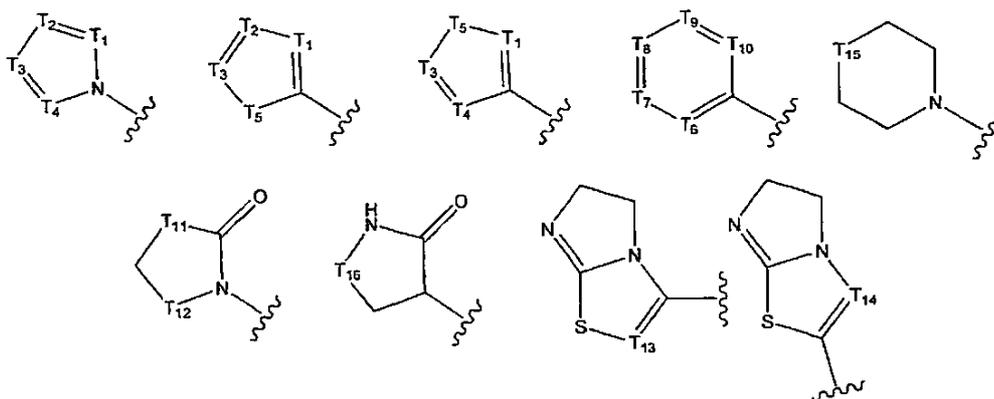
5

o cuando X₃₂ es distinto de >C=O, entonces X₃₃ puede ser adicionalmente >C=O u O;

X₃₄ se selecciona de entre:

10 NH y NMe;

R₁₀ se selecciona de entre:



15

en los que:

T₁, T₂, T₃ y T₄ se seleccionan cada uno independientemente de entre:

20 CH, C-(alquil-C₁₋₆), C-(alcoxi-C₁₋₆), C-NH₂, C-NH(alquil-C₁₋₆), C-N(alquil-C₁₋₆)₂, C-halo y N;

de modo que un máximo de uno de T₁, T₂, T₃ y T₄ sea C-(alcoxi-C₁₋₆), C-NH₂, C-NH(alquil-C₁₋₆), C-N(alquil-C₁₋₆)₂ o C-halo;

25 T₅ se selecciona de entre:

O, S, NH y N(alquil-C₁₋₆);

30 T₆, T₇, T₈, T₉ y T₁₀ se seleccionan cada uno independientemente de entre:

CH, C-(alquil-C₁₋₆), C-(alcoxi-C₁₋₆), C-NH₂, C-NH(alquil-C₁₋₆), C-N(alquil-C₁₋₆)₂, C-halo y N;

de modo que un máximo de dos de T₆, T₇, T₈, T₉ y T₁₀ se seleccionan de entre C-(alcoxi-C₁₋₆), C-NH₂, C-NH(alquil-C₁₋₆), C-N(alquil-C₁₋₆)₂, C-halo y N;

35

T₁₁ se selecciona de entre:

CH₂, NH y N(alquil-C₁₋₆);

40 T₁₂ se selecciona de entre:

CH₂, NH, N(alquil-C₁₋₆) y >C=O;

45 T₁₃ y T₁₄ se seleccionan cada uno independientemente de entre:

CH, C-(alquil-C₁₋₆) y C-halo;

T₁₅ se selecciona de entre:

50 O, NH y N(alquil-C₁₋₆);

T₁₆ se selecciona de entre:

CH₂ y >C=O;

o R₁₀ se selecciona de entre:

5 H, alquil-C₁₋₆, OH, alcoxi-C₁₋₆, NO₂, halo, CN, C(O)NH₂, C(O)NH(alquil-C₁₋₆), C(O)N(alquil-C₁₋₆)₂, C(O)NH(cicloalquil-C₃₋₆), S(O)₂NH₂, S(O)₂(alquil-C₁₋₆), S(O)₂NH(alquil-C₁₋₆), S(O)₂N(alquil-C₁₋₆)₂, S(O)₂NH(cicloalquil-C₃₋₆) y (CH₂)_n-NR¹¹R¹²;

10 en el que n es 0 ó 1;

15 y R¹¹ se selecciona de alquil-C₁₋₆, C(O)-alquil-C₁₋₆, C(O)(cicloalquil-C₃₋₆), C(O)(aril), C(O)NH₂, C(O)NH(alquil-C₁₋₆), C(O)N(alquil-C₁₋₆)₂, C(O)NH(cicloalquil-C₃₋₆), C(O)O(alquil-C₁₋₆), C(O)O(cicloalquil-C₃₋₆), C(O)O(aril), S(O)₂(alquil-C₁₋₆), S(O)₂(cicloalquil-C₃₋₆), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(alquil-C₁₋₆), S(O)₂N(alquil-C₁₋₆)₂, S(O)₂NH(cicloalquil-C₃₋₆) y S(O)₂(aril);

y R¹² se selecciona de entre H y alquil-C₁₋₆.

R₁₃ se selecciona de entre:

20 C(O)NH₂, C(O)NH(alquil-C₁₋₆), C(O)N(alquil-C₁₋₆)₂, C(O)NH(cicloalquil-C₃₋₆), S(O)₂NH₂, S(O)₂(alquil-C₁₋₆); S(O)₂NH(alquil-C₁₋₆), S(O)₂N(alquil-C₁₋₆)₂, S(O)₂NH(cicloalquil-C₃₋₆) y (CH₂)_n-NR¹⁴R¹⁵;

25 en el que n es 0 ó 1;

30 y R₁₄ se selecciona de entre H, alquil-C₁₋₆, C(O)-alquil-C₁₋₆, C(O)(cicloalquil-C₃₋₆), C(O)(aril), C(O)NH₂, C(O)NH(alquil-C₁₋₆), C(O)N(alquil-C₁₋₆)₂, C(O)NH(cicloalquil-C₃₋₆), C(O)O(alquil-C₁₋₆), C(O)O(cicloalquil-C₃₋₆), C(O)O(aril), S(O)₂(alquil-C₁₋₆), S(O)₂(cicloalquil-C₃₋₆), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(alquil-C₁₋₆), S(O)₂N(alquil-C₁₋₆)₂, S(O)₂NH(cicloalquil-C₃₋₆) y S(O)₂(aril);

y R¹⁵ se selecciona de entre H y alquil-C₁₋₆.

Los compuestos de fórmula (I) presentan una potencia doble sorprendentemente alta para catepsinas S y K humanas.

35 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 farmacéuticamente aceptable o veterinariamente aceptable.

40 Un tercer aspecto de la invención se refiere a un proceso para preparar una composición farmacéutica o veterinaria como se define anteriormente, comprendiendo dicho proceso mezclar un compuesto de la invención con un diluyente, excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable o veterinariamente aceptable.

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

45 Un quinto aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad seleccionada de entre artritis reumatoide, artrosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), aterosclerosis, cardiovasculopatías que presentan daño significativo y remodelación de la matriz extracelular (MEC) y dolor crónico.

50 Un sexto aspecto de la invención se refiere a un método de inhibición de catepsina S y catepsina K en una célula, comprendiendo dicho método poner en contacto dicha células con un compuesto de fórmula (I).

55 Un séptimo aspecto de la invención se refiere a un método de inhibición de catepsina S y catepsina K en un sujeto, comprendiendo dicho método administrar al sujeto una cantidad farmacológicamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

60 Un octavo aspecto de la invención se refiere a un método de tratamiento de una enfermedad seleccionada de entre artritis reumatoide, artrosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), aterosclerosis, cardiovasculopatías que presentan daño significativo y remodelación de la matriz extracelular (MEC) y dolor crónico, en un sujeto, comprendiendo dicho método administrar al sujeto una cantidad farmacológicamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

65 Un noveno aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la invención en un ensayo para identificar compuestos candidatos adicionales que pueden inhibir una o más cisteína proteasas.

Un décimo aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) en la validación de una cisteína

proteasa conocida o teórica como un objetivo terapéutico.

Un undécimo aspecto de la invención se refiere a un proceso de preparación de un compuesto de fórmula (I).

- 5 El duodécimo aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para tratar una enfermedad seleccionada de entre artritis reumatoide, artrosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), aterosclerosis, cardiovasculopatías que presentan daño significativo y remodelación de la matriz extracelular (MEC) y dolor crónico.

Descripción detallada

10 El término "alquilo" tal como se aplica en el presente documento incluye cadenas de carbono alifáticas de cadena lineal y ramificada estables que pueden estar opcionalmente sustituidas. Los ejemplos preferidos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, heptilo y cualquier isómero simple de los mismos. Los sustituyentes adecuados incluyen, por ejemplo, uno o más grupos alcoxi-C₁₋₆, OH, COOH, COOMe, NH₂, NMe, NHMe, NO₂, CN y/o CF₃. Adicionalmente, donde el grupo alquilo contenga dos o más átomos de carbono contiguos, puede estar presente un grupo alqueno (-CH=CH-) o un grupo alquino (-C≡C-). Además, el grupo alquilo puede contener opcionalmente uno o más heteroátomos, por ejemplo, para dar éteres, tioéteres, sulfonas, sulfonamidas, aminas sustituidas, amidinas, guanidinas, ácidos carboxílicos, carboxamidas. Si el heteroátomo se localiza en un extremo de la cadena, entonces se sustituye apropiadamente con uno o dos átomos de hidrógeno. Por ejemplo, el grupo CH₃-CH₂-O-CH₂-CH₂- se define dentro de "alquilo" como un alquilo-C₄ que contiene un heteroátomo centralmente posicionado, mientras que el grupo CH₃-CH₂-CH₂-CH₂- se define dentro de "alquilo" como un alquilo C₄ no sustituido. Preferentemente, el grupo alquilo es un grupo alquilo-C₁₋₆, más preferentemente un grupo C₁₋₄.

25 Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" se refiere a un grupo alquilo cíclico (es decir, un anillo carbocíclico) que puede estar sustituido (mono- o poli-) o no sustituido. Los sustituyentes adecuados incluyen, por ejemplo, uno o más grupos alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, OH, COOH, COOMe, NH₂, NMe₂, NHMe, NO₂, CN, CF₃ y/o halo. Preferentemente, el grupo cicloalquilo es un cicloalquilo-C₃₋₆, incluso más preferentemente un grupo cicloalquilo. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares. Además, el propio anillo carbocíclico puede contener opcionalmente uno o más heteroátomos, por ejemplo, para dar un grupo heterocicloalquilo, tal como terahidrofurano, pirrolidina, piperidina, piperazina o morfolina.

30 El término "alquiloxi" se refiere al grupo "O-alquilo" o "O-cicloalquilo", en el que alquilo y cicloalquilo son como se define anteriormente.

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

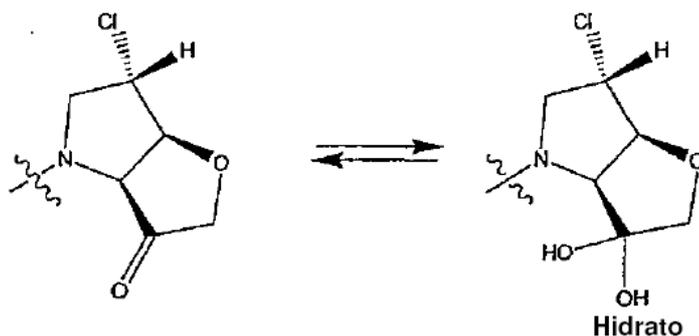
El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se define anteriormente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

40 Como se usa en el presente documento, el término "arilo" se refiere a un anillo monocíclico de 5 ó 6 miembros que es insaturado. 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 alquil-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, OH, COOH, COOMe, NH₂, NMe₂, NHMe, NO₂, CN, CF₃ y/o halo. Más preferentemente, el grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos Me, OMe, OEt, OiPr, NO₂, Cl o F.

45 El término "aralquilo" como se aplica en el presente documento incluye un grupo alquilo como se define anteriormente en combinación con un grupo arilo. El grupo arilo puede ser un anillo aromático, por ejemplo, un anillo monocíclico de 5 ó 6 miembros o un anillo bicíclico de 9 ó 10 miembros estable que es insaturado. El grupo arilo puede comprender opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de entre O, N y S. Además, el grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos alquil-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, OH, COOH, COOMe, NH₂, NMe₂, NHMe, NO₂, CN, CF₃ y/o halo. Preferentemente, el grupo aralquilo es un grupo alquil-C₁₋₈-aril-C₅₋₁₀, incluso más preferentemente un grupo alquil-C₁₋₈-fenil. Aún más preferentemente, el grupo alquil-aril se selecciona de entre CH₂Ph y CH₂OCH₂Ph.

55 La presente invención incluye todas las sales, hidratos y solvatos de los compuestos de esta invención. Se pretende que el término "compuesto" incluya todas estas sales, hidratos y solvatos, a menos que el contexto requiera otra cosa.

60 En particular, el experto apreciará que el grupo cetona del núcleo bicíclico de los 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 estas formas alternativas.

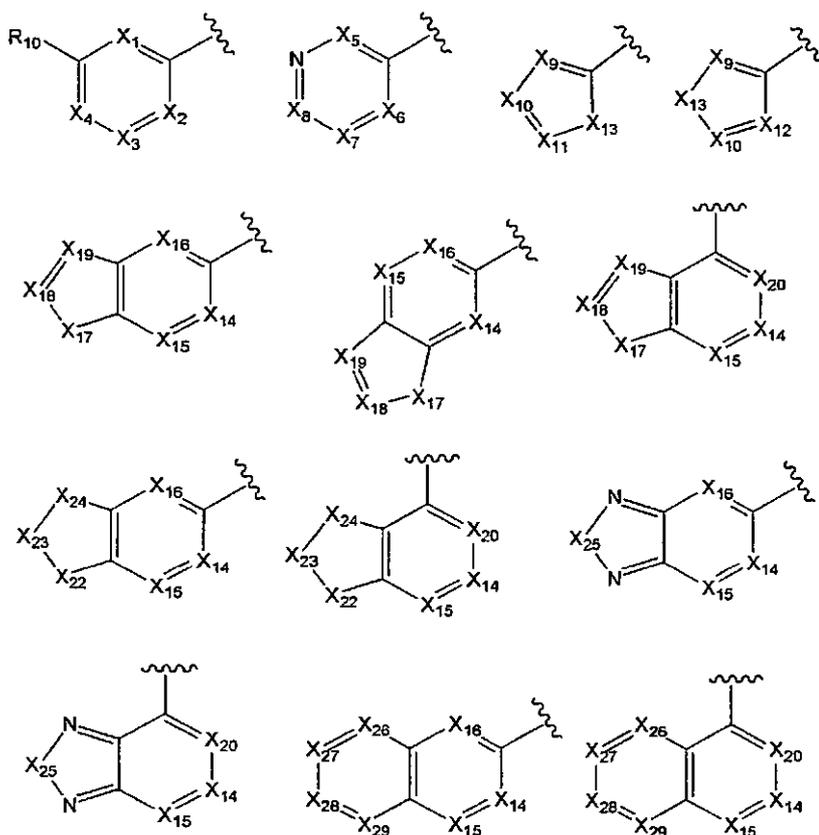


Las abreviaturas y símbolos usados comúnmente en las técnicas químicas y de péptidos se usan en el presente documento para describir compuestos de la presente invención, siguiendo las directrices generales presentadas por la Comisión Conjunta de Nomenclatura Bioquímica de la IUPAC-IUB como se describe en *Eur. J. Biochem.*, 158, 9-, 1984. Los compuestos de fórmula (I) y los intermedios y materiales de partida usados en su preparación se nombran de acuerdo con las normas de nomenclatura de la IUPAC en las que los grupos característicos tienen prioridad decreciente para citación según el grupo principal.

En una realización preferida de la invención:

R³ se selecciona de entre ciclopentilo o ciclohexilo;

R⁹ se selecciona de entre los siguientes:



en los que:

X₁, X₂, X₃, X₄, X₁₄, X₁₅, X₁₆ y X₂₀ se seleccionan cada uno independientemente de entre:

CH, C-(alquil-C₁₋₆), C-(alcoxi-C₁₋₆), C-halo y N;

de modo que un máximo de dos de X₁, X₂, X₃, X₄, X₁₄, X₁₅, X₁₆ y X₂₀ se seleccionen de entre N, C-halo y C-(alcoxi-C₁₋₆);

ES 2 393 050 T3

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

CH, C-(alquil- C_{1-6}), C-(alcoxi- C_{1-6}), C-halo, N y C-OH;
de modo que un máximo de uno de X_5 , X_6 , X_7 y X_8 sea N, C-halo, C-OH o C-(alcoxi- C_{1-6});

5

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

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

10

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

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

15

X_{19} se selecciona de entre:

CH, C-(alquil- C_{1-6}), C-(alcoxi- C_{1-6}), C-C(O)NH₂, C-C(O)NH(alquil- C_{1-6}), C-C(O)N(alquil- C_{1-6})₂, C-halo y N;

X_{18} se selecciona de entre:

20

CH, C-(alquil- C_{1-6}), C-(alcoxi- C_{1-6}), C-NH₂, C-N(alquil- C_{1-6})₂, C-NH(alquil- C_{1-6}), C-NHC(O)-alquil- C_{1-6} , C-halo y N;

o cuando X_{19} es CH, C-(alquil- C_{1-6}) o C-halo entonces X_{18} se puede seleccionar adicionalmente de entre C-C(O)NH₂ y C-C(O)N(alquil- C_{1-6})₂;

25

X_{13} y X_{17} se seleccionan cada uno independientemente de entre: O, S, NH y N-(alquil- C_{1-6});

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

30

CH₂, CH-(alquil- C_{1-6}), O, S, NH y >C=O;

X_{23} se selecciona de entre:

CH₂, CH-(alquil- C_{1-6}), C-(alquil- C_{1-6})₂ y NH;

35

o cuando X_{22} o bien X_{24} son distintos de >C=O, entonces X_{23} puede ser adicionalmente >C=O;

X_{25} se selecciona de entre:

40

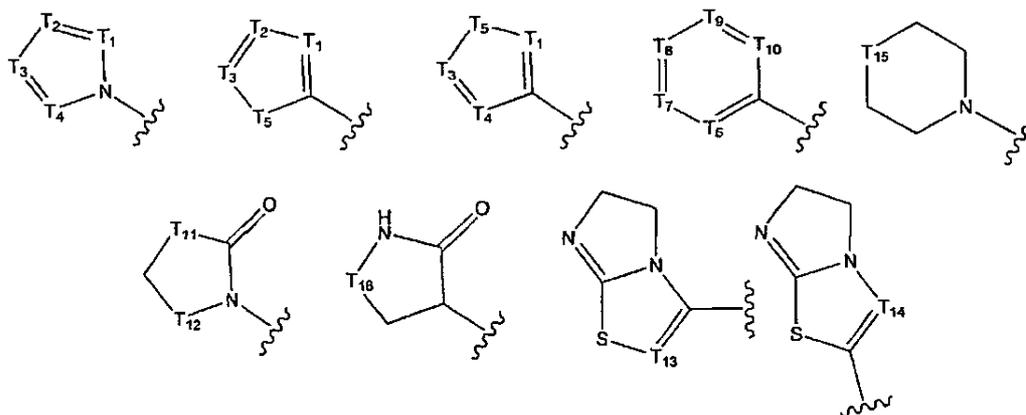
O, S, NH y N(alquil- C_{1-6});

X_{26} , X_{27} , X_{28} y X_{29} se seleccionan cada uno independientemente de entre:

45

CH, C-(alquil- C_{1-6}), C-(alcoxi- C_{1-6}), C-halo y N; de tal forma que un máximo de dos de X_{26} , X_{27} , X_{28} y X_{29} se seleccionan de C-(alcoxi- C_{1-6}), C-halo y N;

R_{10} se selecciona de entre:



50

en los que:

T_1 , T_2 , T_3 y T_4 se seleccionan cada uno independientemente de entre:

CH, C-(alquil-C₁₋₆), C-(alcoxi-C₁₋₆), C-NH₂, C-NH(alquil-C₁₋₆), C-N(alquil-C₁₋₆)₂, C-halo y N; de modo que un máximo de uno de T₁, T₂, T₃ y T₄ sea C-(alcoxi-C₁₋₆), C-NH₂, C-NH(alquil-C₁₋₆), C-N(alquil-C₁₋₆)₂ o C-halo;

5 T₅ se selecciona de entre:

O, S, NH y N(alquil-C₁₋₆);

T₆, T₇, T₈, T₉ y T₁₀ se seleccionan cada uno independientemente de entre:

10 CH, C-(alquil-C₁₋₆), C-(alcoxi-C₁₋₆), C-NH₂, C-NH(alquil-C₁₋₆), C-N(alquil-C₁₋₆)₂, C-halo y N; de modo que un máximo de dos de T₆, T₇, T₈, T₉ y T₁₀ se seleccionan de C-(alcoxi-C₁₋₆), C-NH₂, C-NH(alquil-C₁₋₆), C-N(alquil-C₁₋₆)₂, C-halo y N;

T₁₁ se selecciona de entre:

15 CH₂, NH y N(alquil-C₁₋₆);

T₁₂ se selecciona de entre:

20 CH₂, NH, N(alquil-C₁₋₆) y >C=O; T₁₃ y T₁₄ se seleccionan cada uno independientemente de entre:

CH, C-(alquil-C₁₋₆) y C-halo;

T₁₅ se selecciona de entre:

25 O, NH y N(alquil-C₁₋₆);

T₁₆ se selecciona de entre:

30 CH₂ y >C=O;

o R₁₀ se selecciona de entre:

35 H, alquil-C₁₋₆, OH, alcoxi-C₁₋₆, NO₂, halo, CN, C(O)NH₂, C(O)NH(alquil-C₁₋₆), C(O)N(alquil-C₁₋₆)₂ y (CH₂)_n-NR¹¹R¹²; en el que n es 0 ó 1

y R¹¹ se selecciona de H, alquil-C₁₋₆, acetil, C(O)NH₂, C(O)N(alquil-C₁₋₆)₂; y R¹² se selecciona de entre H y alquil-C₁₋₆.

En una realización preferida de la invención:

40 R³ se selecciona de entre ciclopentilo o ciclohexilo;

X₁, X₂, X₃, X₄, X₁₄, X₁₅, X₁₆ y X₂₀ se seleccionan independientemente de entre:

45 CH, CMe, C-OMe, C-F, C-Cl y N; de modo que un máximo de dos de X₁, X₂, X₃, X₄, X₁₄, X₁₅, X₁₆ y X₂₀ se eligen como N o C-Cl o C-OMe;

X₅, X₆, X₇ y X₈ se seleccionan independientemente de entre:

50 CH, CMe, C-OMe, C-F, C-Cl, N y OH; de tal forma que un máximo de uno de X₅, X₆, X₇ y X₈ se elige como N o C-Cl o C-OH o C-OMe;

X₉ y X₁₂ se seleccionan independientemente de entre:

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

X₁₀ y X₁₁ se seleccionan independientemente de entre:

CH, CMe, C-OMe, C-F, C-Cl, N y R₁₀;

60 X₁₉ se selecciona de entre:

CH, CMe, C-OMe, C-C(O)NH₂, C-C(O)NMe₂, C-F, C-Cl y N;

65 X₁₈ se selecciona de entre:

CH, CMe, C-OMe, C-NH₂, C-NMe₂, C-NHMe, C-NHC(O)Me, C-F, C-Cl y N;

o cuando X₁₉ es CH, CMe o C-F, entonces X₁₈ se puede seleccionar adicionalmente de entre C-C(O)NH₂ y C-C(O)NMe₂;

5

X₁₃ y X₁₇ se seleccionan independientemente de entre: O, S, NH y NMe.

X₂₂ y X₂₄ se seleccionan independientemente de entre:

10 CH₂, CHMe, O, S, NH, NMe y >C=O;

X₂₃ se selecciona de entre:

15 CH₂, CHMe, CMe₂, NH y NMe;

o cuando X₂₂ o bien X₂₄ son distintos de >C=O, entonces X₂₃ puede ser adicionalmente >C=O o >S(O)₂;

X₂₅ se selecciona de entre:

20 O, S, NH y NMe;

X₂₆, X₂₇, X₂₈ y X₂₉ se seleccionan independientemente de entre:

25 CH, CMe, C-OMe, C-F, C-Cl, C-Br y N; de tal forma que un máximo de dos de X₂₆, X₂₇, X₂₈ y X₂₉ se eligen como C-OMe, C-Cl, C-Br y N;

X₃₀ se selecciona de entre:

30 CH₂, CH₂CH₂, NH, NMe, O, S y >C=O;

X₃₁ se selecciona de entre:

CH₂, NH y NMe;

35 o cuando X₃₀ es distinto de >C=O, O o S, entonces X₃₁ puede ser adicionalmente >C=O o O;

X₃₂ se selecciona de entre:

40 CH₂, NH, NMe y >C=O;

X₃₃ se selecciona de entre:

CH₂, NH y NMe;

45 o cuando X₃₂ es distinto de >C=O, entonces X₃₃ puede ser adicionalmente >C=O u O;

X₃₄ se selecciona de entre:

50 NH y NMe;

T₁, T₂, T₃ y T₄ se seleccionan independientemente de entre:

55 CH, CMe, C-OMe, C-NH₂, C-NHMe, C-NMe₂, C-F, C-Cl y N; de modo que un máximo de uno de T₁, T₂, T₃ y T₄ se elige como C-OMe, C-NH₂, C-NHMe, C-NMe₂, C-F y C-Cl;

T₅ se selecciona de entre:

O, S, NH y NMe.

60 T₆, T₇, T₈, T₉ y T₁₀ se seleccionan independientemente de entre:

CH, CMe, C-OMe, C-NH₂, C-NHMe, C-NMe₂, C-F, C-Cl y N;

65 de modo que un máximo de dos de T₆, T₇, T₈, T₉ y T₁₀ se eligen como C-OMe, C-NH₂, C-NHMe, C-NMe₂, C-F, C-Cl y N;

T₁₁ se selecciona de entre:

CH₂, NH y NMe;

5 T₁₂ se selecciona de entre:

CH₂, NH, NMe y >C=O;

10 T₁₃ y T₁₄ se seleccionan independientemente de entre: CH, CMe, C-F y C-Cl;

T₁₅ se selecciona de entre:

O, NH y NMe;

15 T₁₆ se selecciona de entre:

CH₂ y >C=O;

20 o R₁₀ se selecciona de entre:

H, Me, OH, OMe, OEt, OiPr, NO₂, F, Cl, Br, CN, C(O)NH₂, C(O)NHMe, C(O)NMe₂ y (CH₂)_n-NR¹¹R¹²:

en el que n = 0 ó 1

25 y R¹¹ se selecciona de entre H, Me, acetyl, C(O)NH₂, C(O)NMe₂:

y R¹² se selecciona de entre H y Me;

30 R¹³ se selecciona de entre:

C(O)NH₂, C(O)NHMe, C(O)N(Me)₂, C(O)NH(ciclopropil), S(O)₂NH₂, S(O)₂(Me), S(O)₂NH(Me); S(O)₂N(Me)₂, S(O)₂NH(ciclopropil) y (CH₂)_n-NR¹⁴R¹⁵;

en el que n es 0 ó 1;

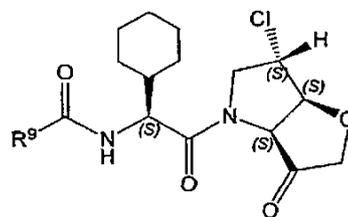
35 y R¹⁴ se selecciona de entre H, Me, C(O)Me, C(O)Et, C(O)(ciclopropil), C(O)Ph, C(O)NH₂, C(O)NH(Me), C(O)N(Me)₂, C(O)NH(ciclopropil), C(O)O(Me), C(O)O(ciclopropil), C(O)OPh, S(O)₂(Me), S(O)₂(ciclopropil), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(Me), S(O)₂N(Me)₂, S(O)₂NH(ciclopropil) y S(O)₂Ph;

40 y R¹⁵ se selecciona de entre H y Me.

En una realización preferida, R³ es ciclopentilo.

En otra realización preferida, R³ es ciclohexilo.

45 En una realización preferida, el compuesto de la invención es de fórmula Ia, de modo que el resto aminoacídico central se deriva de ácido (5)-2-amino-2-ciclohexilacético (CAS 14328-51-9).



(Ia)

50 en el que R⁹ es como se define anteriormente.

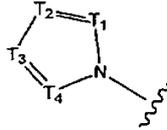
En otra realización preferida, el compuesto de la invención es de fórmula Ib, de modo que el resto aminoacídico central se deriva de ácido (5)-2-amino-2-ciclopentilacético (CAS 2521-84-8).

55



en el que T₁, T₂, T₃, T₄, T₆, T₇, T₈, T₉ y T₁₀ son como se define anteriormente.

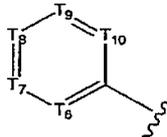
5 En una realización aún más preferida, R₁₀ es:



en el que uno, dos o tres de T₁, T₂, T₃ y T₄ son N y el resto son CH o CMe.

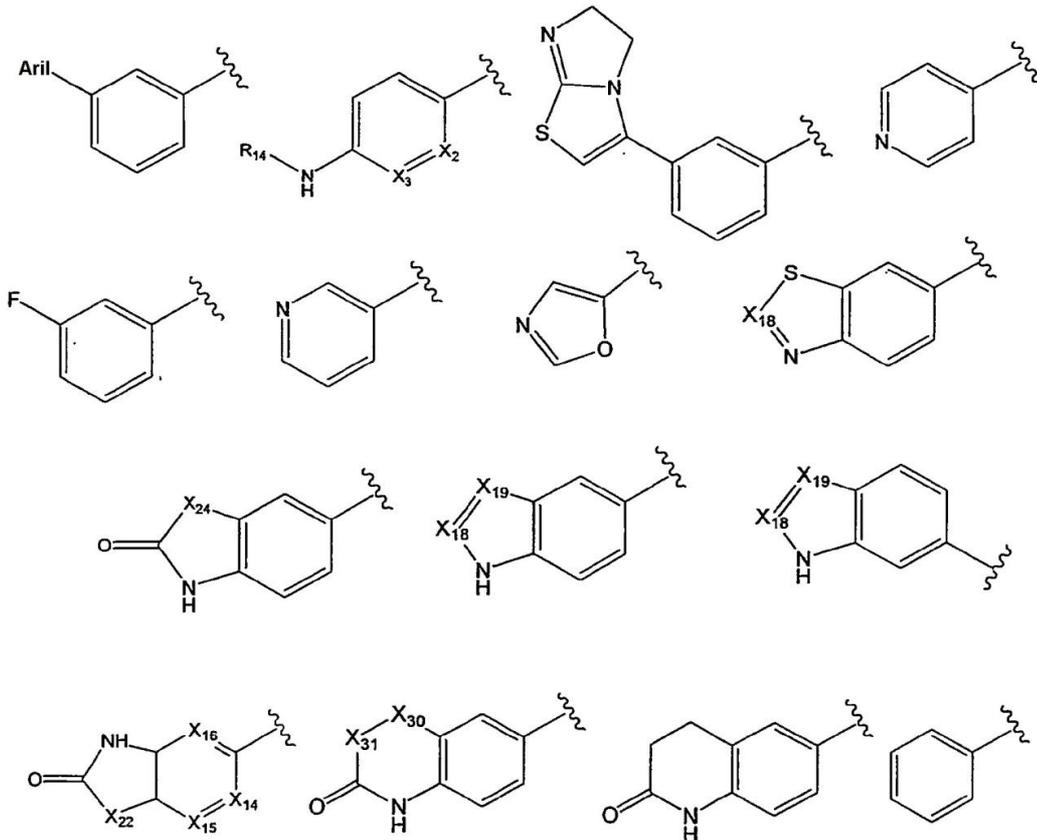
10

En otra realización preferida, R₁₀ se selecciona de:



15 en el que uno de T₆, T₇, T₈, T₉ y T₁₀ es N y el resto son CH o C-F.

En una realización preferida, R⁹ se selecciona de entre:



20

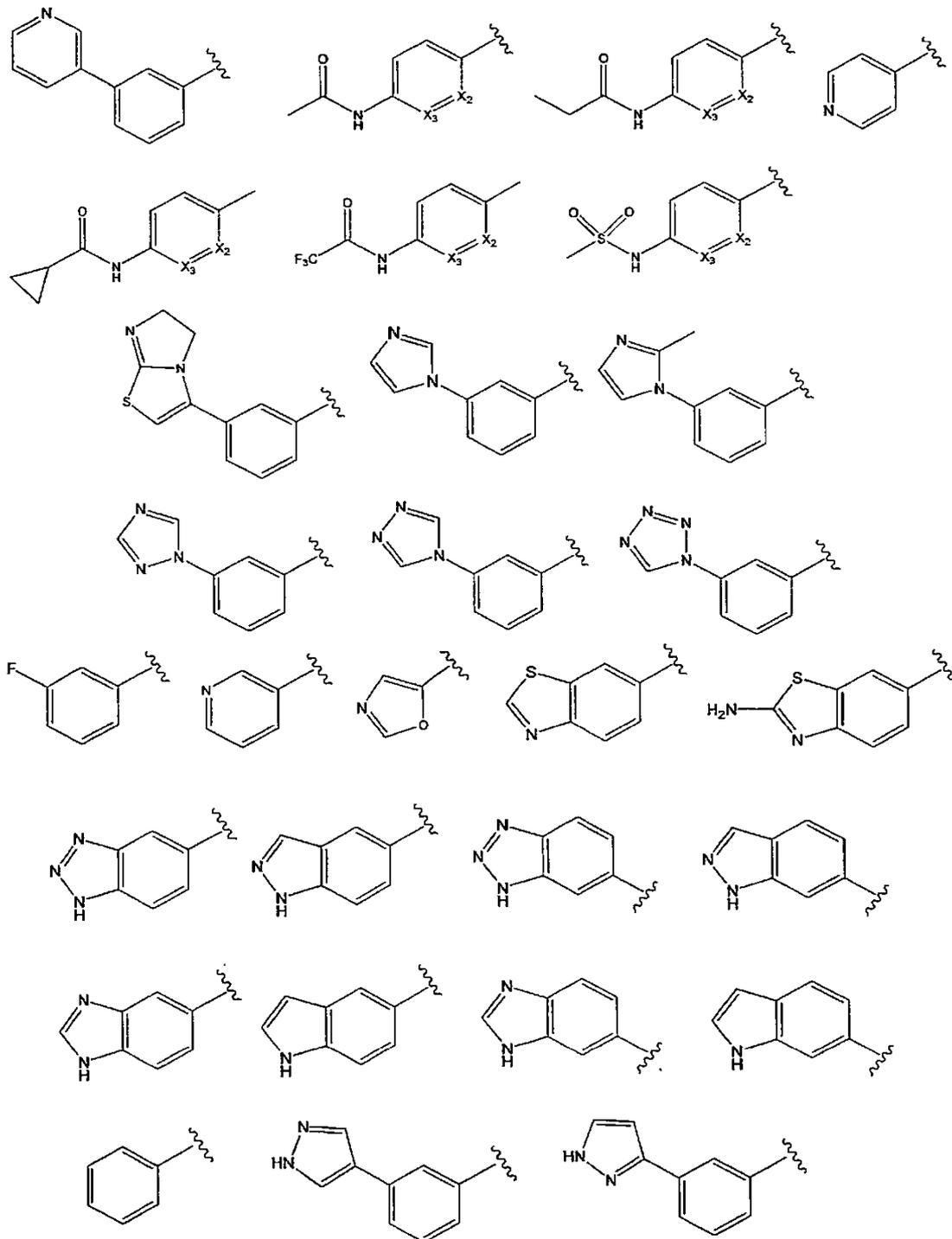
en el que aril, X₂, X₃, X₁₈, X₁₉, X₂₂, X₂₄, X₃₀ y X₃₁ son como se definen anteriormente y;

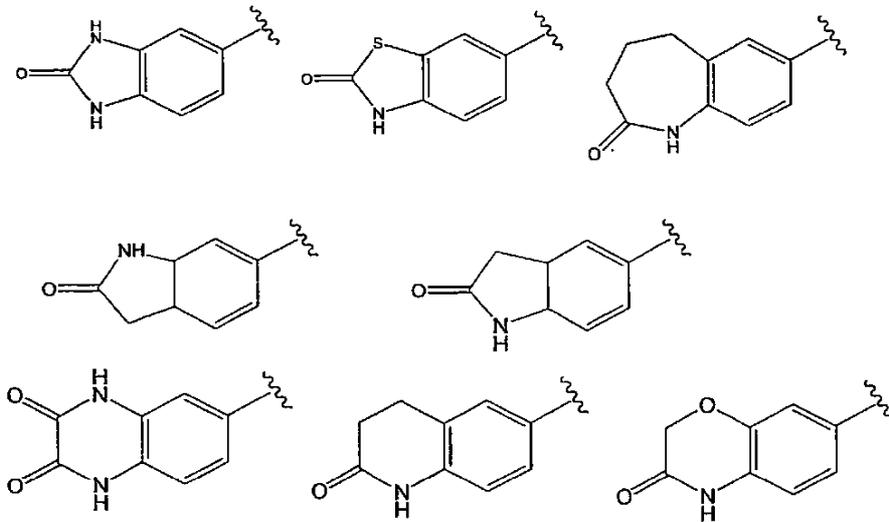
R¹⁴ se selecciona de entre C(O)Me, C(O)Et, C(O)(ciclopropil), C(O)NH₂, C(O)NH(Me), C(O)N(Me)₂,

C(O)NH(ciclopropil), C(O)O(Me), C(O)O(ciclopropil), S(O)₂(Me), S(O)₂(ciclopropil), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(Me), S(O)₂N(Me)₂, S(O)₂NH(ciclopropil) y S(O)₂Ph.

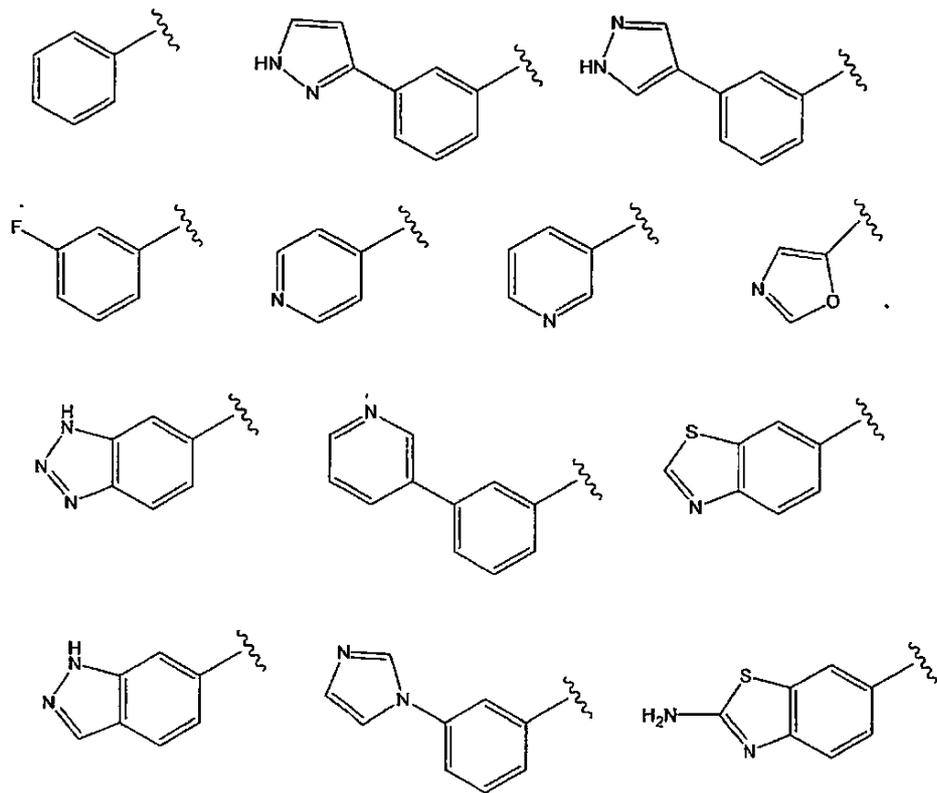
En una realización altamente preferida, R⁹ se selecciona de entre:

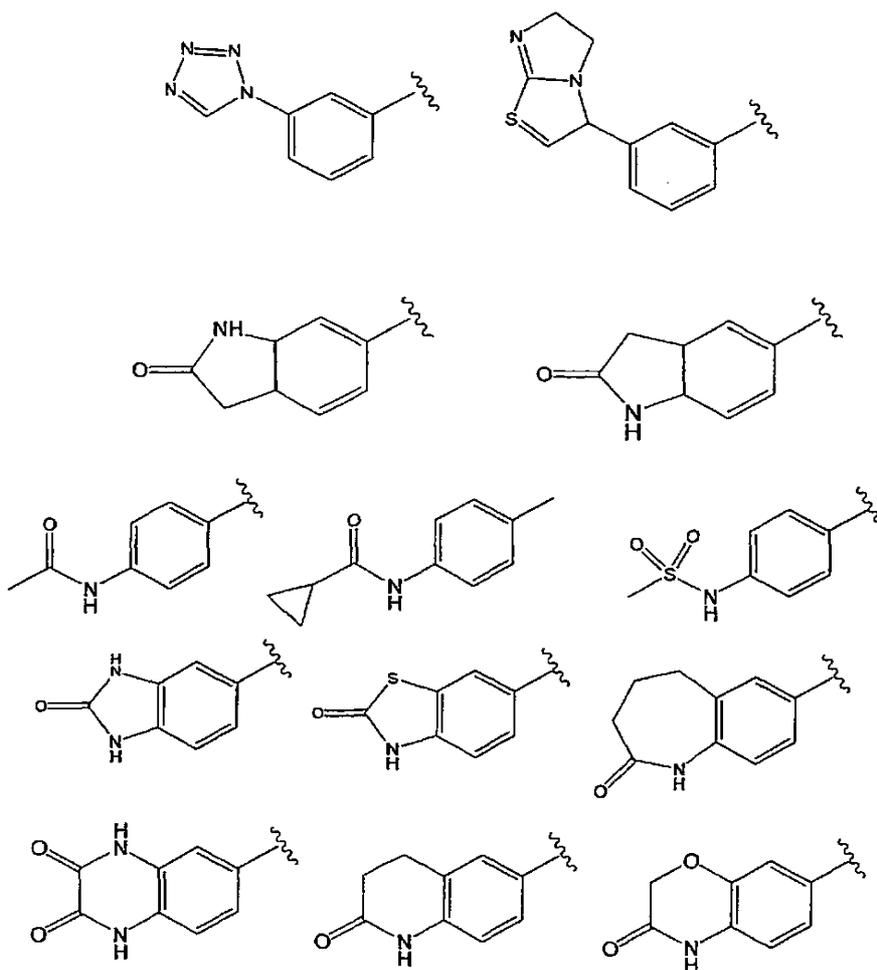
5





En una realización particularmente preferida, R⁹ se selecciona de entre:





5 En una realización altamente preferida, el compuesto de la invención se selecciona de los siguientes:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-3-(5,6-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-3-il)benzamida

ES 2 393 050 T3

- N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-1H-indol-5-carboxamida
- 5 N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-3-(1H-pirazol-4-il)benzamida
- N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-3-(1H-pirazol-3-il)benzamida
- 10 N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-carboxamida
- 15 2-Amino-N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)benzo[d]tiazol-6-carboxamida
- N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-1H-indazol-6-carboxamida
- 20 N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)oxazol-5-carboxamida
- N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-6-carboxamida
- 25 N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida
- 30 N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-2-oxoindolin-5-carboxamida
- N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-2-oxoindolin-6-carboxamida
- 35 4-Acetamido-N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)benzamida
- N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-4-(ciclopropanocarboxamido)benzamida
- 40 N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-4-(metilsulfonamido)benzamida
- 45 N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida
- N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-6-carboxamida
- 50 N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-carboxamida
- N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-carboxamida
- 55 N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil) nicotinamida
- N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-3-(1H-tetrazol-1-il)benzamida
- 60 N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)isonicotinamida
- 65 N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-3-fluorobenbamida

ES 2 393 050 T3

- N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-3-(1H-imidazol-1-il)benzamida
- 5 N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)benzamida
- N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil) benzamida
- 10 N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-3-(piridin-3-il)benzamida
- N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil) benzo[d]tiazol-6-carboxamida
- 15 N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-3-(5,6-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-3-il)benzamida
- N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-1H-indol-5-carboxamida
- 20 N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-3-(1H-pirazol-4-il)benzamida
- 25 N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-3-(1H-pirazol-3-il)benzamida
- N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-carboxamida
- 30 N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil) benzo[d]tiazol-6-carboxamida
- N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-1H-indazol-6-carboxamida
- 35 N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil) oxazol-5-carboxamida
- N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-6-carboxamida
- 40 N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida
- 45 N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-2-oxoindolin-5-carboxamida
- N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-2-oxoindolin-6-carboxamida
- 50 4-Acetamido-N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil) benzamida
- N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-4-(ciclopropanocarboxamido)benzamida
- 55 N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-4-(metilsulfonamido)benzamida
- 60 N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida
- N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-6-carboxamida
- 65 N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)

-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-carboxamida

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

5 En una realización particularmente preferida, el compuesto de la invención se selecciona de entre los ejemplos 1-39 descritos a continuación en el presente documento:

10 Aún más preferentemente, el compuesto de la invención se selecciona de entre los ejemplos 2, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 12, 14, 15, 16, 17 y 18-39 descritos a continuación en el presente documento.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

15 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 farmacéuticamente aceptables. También pueden estar presentes otros materiales activos, ya que se puede considerar apropiado o aconsejable para tratar o prevenir la enfermedad o afección.

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

25 Se pueden encontrar ejemplos de estos excipientes adecuados para las diferentes formas de composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento en el "Handbook of Pharmaceutical Excipients", 2ª edición, (1994), editado por A Wade y PJ Weller. El vehículo, o, si está presente más de uno, cada uno de los vehículos, debe ser aceptable en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el receptor.

30 Los vehículos o diluyentes aceptables para uso terapéutico se conocen bien en la técnica farmacéutica, y se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R Gennaro edit. 1985).

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.

35 La elección del vehículo, excipiente o diluyente farmacéutico se puede seleccionar con respecto a la vía de administración deseada y a la práctica farmacéutica estándar. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender como, o en adición al, vehículo, excipiente o diluyente cualquier aglutinante, lubricante, agente de suspensión, agente de recubrimiento, agente solubilizante.

40 Los ejemplos de aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa, lactosa anhidra, lactosa fluida, beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como goma arábiga, goma de tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa y polietilenglicol.

45 Los ejemplos de lubricantes adecuados incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares.

50 Se pueden proporcionar conservantes, estabilizantes, colorantes e incluso agentes aromatizantes en la composición farmacéutica. Los ejemplos de conservantes incluyen benzoato de sodio, 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 proceso para la preparación de una composición farmacéutica o veterinaria como se describe anteriormente, comprendiendo el proceso poner el/los compuesto(s) activo(s) en contacto con el vehículo, por ejemplo por mezcla.

55 En general, las formulaciones se preparan poniendo en contacto uniforme e íntimamente el agente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y después, si es necesario, dando forma al producto. La invención se extiende a métodos para preparar una composición farmacéutica que comprende poner un compuesto de fórmula general (I) junto o en contacto con un vehículo o transportador farmacéutica o veterinariamente aceptable.

60 SALES/ÉSTERES

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

65 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen sales de adición de ácidos o de

bases adecuadas de los mismos. Se puede encontrar una revisión de las sales farmacéuticas adecuadas 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 hidrohálidos tales como clorhidrato, bromhidrato y yodhidrato, ácido sulfúrico, sulfato de ácido fosfórico, bisulfato, hemisulfato, tiocianato, persulfato y ácidos sulfónicos; con ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, tales como ácidos alcanocarboxílicos de 1 a 4 átomos de carbono que están no sustituidos o sustituidos (por ejemplo, por halógeno), tales como ácido acético, con ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, por ejemplo oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, ftálico o tetraftálico; con ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo ácido ascórbico, glicólico, 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-(C₁-C₄)- o aril-sulfónicos que están no sustituidos o sustituidos (por ejemplo, por un halógeno) tal como ácido metano- o p-toluensulfónico. Las sales que no son farmacéutica o veterinariamente aceptables aún pueden ser valiosas como intermedios.

Las sales preferidas incluyen, por ejemplo acetato, trifluoroacetato, lactato, gluconato, citrato, tartrato, maleato, malato, pantotenato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, butirato, digluconato, ciclopentanoato, glucoheptanoato, 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-hidroxietanosulfonato, camforsulfonato, 2-naftalenosulfonato, benzenosulfonato, p-clorobenzenosulfonato y p-toluenosulfonato; y ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, bisulfato, hemisulfato, tiocianato, persulfato, ácidos fosfóricos y ácidos sulfónicos.

ENANTIÓMEROS/TAUTÓMEROS

En todos los aspectos de la presente invención analizados previamente, la invención incluye, si es apropiado, todos los enantiómeros, diastereoisómeros y tautómeros de los compuestos de la invención. El experto en la técnica reconocerá compuestos que poseen propiedades ópticas (uno o más átomos de carbono quirales) o características tautómeras. Los enantiómeros y/o tautómeros correspondientes se pueden aislar/preparar por métodos 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. Estas convenciones se conocen bien en la técnica (véase, por ejemplo, "Advanced Organic Chemistry", 3ª edición, ed. March, J., John Wiley and Sons, Nueva York, 1985).

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

ESTEREOISÓMEROS E ISÓMEROS GEOMÉTRICOS

Algunos de los compuestos de la invención pueden existir como estereoisómeros y/o como isómeros geométricos (por ejemplo, pueden poseer uno o más centros asimétricos y/o geométricos y de este modo pueden existir en dos o más formas estereoisómeras 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 abarcan estas formas, siempre que dichas formas mantengan la actividad funcional apropiada (aunque no necesariamente hasta el mismo grado).

La presente invención también incluye todas las variaciones isotópicas del agente o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una variación isotópica de un agente de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se define como una en la que al menos un átomo está sustituido con un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en el agente y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tales como ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F y ³⁶Cl, respectivamente. Determinadas variaciones isotópicas del agente y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, por ejemplo, aquellas en las que se incorpora un isótopo radiactivo, tal como ³H o ¹⁴C, son útiles en estudios de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Los isótopos tritados, es decir, ³H, y carbono-14, es decir, ¹⁴C, son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos tales como deuterio, es decir, ²H, puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una estabilidad metabólica mayor, por ejemplo, un incremento en la semivida *in vivo* o una disminución en los requerimientos de dosificación y, por lo tanto, se puede preferir en algunas circunstancias. Por ejemplo, la invención incluye compuestos de fórmula general (I) en los que se ha sustituido cualquier átomo de hidrógeno con un átomo de deuterio. En general, las variaciones isotópicas del agente de la presente invención y sales farmacéuticamente aceptables del mismo de esta invención se pueden preparar por procedimientos convencionales usando variaciones isotópicas apropiadas de reactivos adecuados.

SOLVATOS

La presente invención también incluye formas de solvatos de los compuestos de la presente invención. Los términos usados en las reivindicaciones abarcan estas formas.

POLIMORFOS

5 La invención se refiere además a los compuestos de la presente invención en sus diversas formas cristalinas, formas polimórficas y formas (an)hidro. Está bien establecido en la industria farmacéutica que los compuestos químicos se pueden aislar en cualquiera de estas formas variando ligeramente el método de purificación y o la forma de aislamiento de los disolventes usados en la preparación sintética de estos compuestos.

ENSAYOS

10 Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención como se define anteriormente en el presente documento para identificar otros compuestos candidatos que influyen en la actividad de una cisteína proteasa, en el que dicho ensayo es un ensayo de unión competitiva que comprende poner en contacto un compuesto de la invención con una cisteína proteasa en presencia de un sustrato conocido de dicha enzima y detectar cualquier cambio en la interacción entre dicha cisteína proteasa y dicho sustrato conocido.

15 Preferentemente, el ensayo puede identificar compuestos candidatos que pueden inhibir una o más cisteína proteasas CAC1.

20 Preferentemente, el compuesto candidato se genera por modificación de SAR convencional de un compuesto de la invención.

Como se usa en el presente documento, el término "modificación de SAR convencional" se refiere a métodos estándar conocidos en la técnica para variar un compuesto dado por medio de derivatización química.

25 Así, en un aspecto, el compuesto identificado puede actuar como un modelo (por ejemplo, una plantilla) para el desarrollo de otros compuestos. Los compuestos empleados en una prueba de este tipo pueden estar libres en solución, fijos en un soporte sólido, soportados sobre una superficie celular o localizados intracelularmente. Se puede medir la abolición de la actividad o la formación de complejos de unión entre el compuesto y el agente que se somete a prueba.

30 El ensayo de la presente invención puede ser un cribado, en el que se someten a prueba un número de agentes. En un aspecto, el método de ensayo de la presente invención es un cribado ultrarrápido.

35 La presente invención también contempla el uso de ensayos de cribado de fármacos competitivos en los que los anticuerpos neutralizantes que pueden unir un compuesto compiten específicamente con un compuesto de prueba para unirse a un compuesto.

40 Otra técnica para el cribado proporciona rastreo un cribado ultrarrápido (HTS) de agentes que tienen una afinidad de unión adecuada para las sustancias y se basa en el método descrito en detalle en el documento WO 84/03564.

Se espera que los métodos de ensayo de la presente invención sean adecuados para el cribado tanto a pequeña como a gran escala de los compuestos de prueba así como en ensayos cuantitativos.

45 Otro aspecto adicional de la invención proporciona un método de detección de la unión de un ligando a una cisteína proteasa, comprendiendo dicho método las etapas de:

(i) poner en contacto un ligando con cisteína proteasa en presencia de un sustrato conocido de dicha enzima;

50 (ii) detectar cualquier cambio en la interacción entre dicha enzima y dicho sustrato conocido;

y en el que dicho ligando es un compuesto de la invención.

Un aspecto de la invención se refiere a un proceso que comprende las etapas de:

55 (a) realizar un método de ensayo descrito anteriormente en el presente documento;

(b) identificar uno o más ligandos que puedan unirse a un dominio de unión a ligando; y

60 (c) preparar una cantidad de dichos uno o más ligandos.

Otro aspecto de la invención proporciona un proceso que comprende las etapas de:

65 (a) realizar un método de ensayo descrito anteriormente en el presente documento;

(b) identificar uno o más ligandos que puedan unirse a un dominio de unión a ligando; y

(c) preparar una composición farmacéutica que comprende dichos uno o más ligandos.

Otro aspecto de la invención proporciona un proceso que comprende las etapas de:

(a) realizar un método de ensayo descrito anteriormente en el presente documento;

(b) identificar uno o más ligandos que puedan unirse a un dominio de unión a ligando;

(c) modificar dichos uno o más ligandos que pueden unirse a un dominio de unión a ligando;

(d) realizar el método de ensayo descrito anteriormente en el presente documento;

(e) opcionalmente preparar una composición farmacéutica que comprende dichos uno o más ligandos.

La invención también se refiere a un ligando identificado por el método descrito anteriormente en el presente documento.

Aún otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un ligando identificado por el método descrito anteriormente en el presente documento.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un ligando identificado por el método descrito anteriormente en el presente documento en la preparación de una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de uno o más trastornos seleccionados de entre artritis reumatoide, artrosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), aterosclerosis, cardiovasculopatías que presentan daño significativo y remodelación de la matriz extracelular (MEC) y dolor crónico.

Los métodos anteriores se pueden usar para el cribado de un ligando útil como inhibidor de una o más cisteína proteasas.

Los compuestos de fórmula general (I) son útiles tanto como herramientas de laboratorio como agentes terapéuticos. En el laboratorio, determinados compuestos de la invención son útiles en el establecimiento de si una cisteína proteasa conocida o recién descubierta contribuye a una función bioquímica crítica o al menos significativa durante el establecimiento o la progresión de un estado de enfermedad, un proceso denominado comúnmente "validación de objetivo".

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un método de validación de una cisteína proteasa conocida o teórica como objetivo terapéutico, comprendiendo el método:

(a) evaluar la unión *in vitro* de un compuesto como se describe anteriormente para una cisteína proteasa conocida o teórica aislada, proporcionando una medida de potencia, y opcionalmente, una o más de las etapas de:

(b) evaluar la unión del compuesto a proteasas homólogas estrechamente relacionadas del objetivo y proteasas de mantenimiento general (por ejemplo, tripsina) para proporcionar una medida de la selectividad;

(c) monitorizar un marcador funcional basado en células de una actividad de cisteína proteasa particular, en presencia del compuesto; y

(d) monitorizar un marcador funcional basado en un modelo animal de una actividad de cisteína proteasa particular en presencia del compuesto.

Por lo tanto, la invención proporciona un método de validación de una cisteína proteasa conocida o teórica como objetivo terapéutico. Son apropiados diferentes enfoques y niveles de complejidad para la inhibición eficaz y la "validación" de un objetivo particular. En el primer ejemplo, el método comprende evaluar la unión *in vitro* de un compuesto de fórmula general (I) a una cisteína proteasa conocida o teórica aislada, proporcionando una medida de la "potencia". Una evaluación adicional de la unión de un compuesto de fórmula general (I) a proteasas homólogas estrechamente relacionadas del objetivo y proteasas de mantenimiento generales (por ejemplo tripsina) proporciona una medida de la "selectividad". Se puede evaluar un segundo nivel de complejidad monitorizando un marcador funcional basado en células de una actividad de cisteína proteasa particular, en presencia de un compuesto de fórmula general (I). Por ejemplo, se ha utilizado un "ensayo de resorción de osteoclastos" como sistema de prueba *in vitro* secundaria basado en células para monitorizar la actividad de catepsina K y el efecto bioquímico de los inhibidores de proteasa (véase, por ejemplo, el documento WO-A-9850533). Se ha utilizado un "ensayo de activación de linfocitos T de procesamiento de MHC-II" como sistema de pruebas *in vitro* secundario basado en células para monitorizar la actividad de catepsina S y el efecto bioquímico de inhibidores de proteasas (Shi, G-P., et al., Immunity, 10, 197-206, 1999). Cuando se investigan infecciones víricas o bacterianas, un marcador de este tipo podría ser simplemente una evaluación funcional de la carga vírica (por ejemplo, recuento de copias de ARNm) o bacteriana y una evaluación del

efecto bioquímico de los inhibidores de proteasas. Se puede evaluar un tercer nivel de complejidad monitorizando un marcador funcional basado en un modelo animal de una actividad de cisteína proteasa particular, en presencia de un compuesto de fórmula general (I). Por ejemplo, los modelos murinos de infección por *Leishmania*, infección por *P. vinckei*, malaria (inhibición de falciparína) e infección por *T. cruzi* (cruziparína), indican que la inhibición de cisteína proteasas que desempeñan un papel clave en la propagación de patógenos es eficaz en la detención de los síntomas de la enfermedad, "validando" dichos objetivos.

Por lo tanto, la invención se extiende al uso de un compuesto de fórmula general (I) en la validación de una cisteína proteasa conocida o teórica como objetivo terapéutico.

ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Los compuestos de la presente invención son estructuralmente distintos 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; el documento WO-A-05066180) en que un sustituyente 6-(S)-cloro y un resto ciclohexilglicilo o ciclopentilglicilo forman una parte integrante. Esta combinación de características proporciona compuestos con eficacias dobles sorprendentemente altas para catepsina S y catepsina K humanas que son propiedades importantes requeridas para el desarrollo de un tratamiento doble eficaz. Si se retira cualquiera de estos restos intrínsecos de los compuestos de fórmula I, entonces se observa una pérdida sorprendentemente grande de la potencia y/o una pérdida significativa. De hecho, todos los compuestos de la presente invención preparados hasta la fecha presentan una inhibición *in vitro* potente doble para catepsina S y catepsina K humanas con una $K_i < 50$ nM. En contraste, la mayoría de los ochenta y dos compuestos de la técnica anterior detallados en el documento WO-A-02057270 son inhibidores de catepsina S o bien de catepsina K y en la mayoría de los ejemplos, más de 100 veces menos potentes contra cada proteasa.

La técnica anterior más próxima, el compuesto (38) (véase el documento WO-A-02057270, p. 151), presenta una mejora de 65 veces en la potencia *in vitro* contra catepsina S humana y una mejora de más de 114 veces en la potencia *in vitro* contra catepsina K humana después de la adición de un sustituyente 6-(S)-cloro y la sustitución del resto (S)-ciclohexilalanilo con (S)-ciclohexilglicilo (ejemplo 1). La relación sorprendentemente sinérgica entre estos dos cambios intrínsecos, se observa claramente cuando se compara el compuesto (38) de la técnica anterior con los compuestos novedosos (1-2) 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 y una mejora de más de 13 veces en la potencia *in vitro* contra catepsina K humana después de la sustitución del resto (S)-ciclohexilalanilo con (S)-ciclohexilglicilo (compuesto 1), proporcionando un inhibidor doble que tiene una potencia sólo moderada contra catepsinas S y K. Otra adición de un sustituyente 6-(S)-fluoro para el compuesto 1 proporciona una mejora de 3,8 veces en la potencia *in vitro* contra catepsina S humana y una mejora de 3,2 veces en la potencia *in vitro* contra catepsina K humana (compuesto 2), proporcionando de nuevo un inhibidor doble que tiene una potencia sólo moderada contra catepsinas S y 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 y una mejora de 8,7 veces en la potencia *in vitro* contra catepsina K humana (ejemplo 1) proporcionando un inhibidor doble que tiene una potencia alta frente a catepsinas S y K.

A modo de comparación adicional, se consideran los compuestos novedosos (3-4) y el ejemplo 2. La adición de un sustituyente 6-(S)-fluoro al compuesto 3 proporciona una mejora de 3,4 veces en la potencia *in vitro* contra catepsina S humana y una mejora de 1,7 veces en la potencia *in vitro* contra catepsina K humana (compuesto 4), proporcionando un inhibidor doble que tiene una potencia sólo moderada frente a las catepsinas S y K. De forma alternativa, la adición de un sustituyente 6-(S)-cloro al compuesto 3 proporciona una mejora de 47 veces en la potencia *in vitro* contra catepsina S humana y una mejora de 20,5 veces en la potencia *in vitro* contra catepsina K humana (ejemplo 2), proporcionando un inhibidor doble que tiene una potencia alta frente a las catepsinas S y K.

Como comparación adicional, se considera el compuesto novedoso (5) con los ejemplos 3 y 4. El análogo 6-(S)-cloro (compuesto 5) tiene una K_i *in vitro* de 32 nM frente a la catepsina S y 230 nM frente a catepsina K. La importancia estereoquímica del sustituyente 6-(S)-cloro se observa claramente cuando se compara el compuesto (5) con el ejemplo 3 que tiene una K_i *in vitro* de 1,7 nM frente a la catepsina S y 23 nM frente a catepsina K. Considerando el ejemplo 3, la sustitución del resto (S)-ciclohexilglicilo por el resto (S)-ciclopentilglicilo proporciona el ejemplo 4, que tiene una K_i *in vitro* de 14,6 nM frente a catepsina S y 10,4 nM frente a catepsina K. Ambos ejemplos 3 y 4 son inhibidores dobles altamente potentes de catepsinas S y K.

Preferentemente, los compuestos presentan inhibición *in vitro* doble frente a catepsina S y catepsina K humanas con una $K_i < 50$ nM, más preferentemente < 25 nM y aún más preferentemente < 10 nM.

USO TERAPÉUTICO

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

Preferentemente, el compuesto de fórmula general I es un inhibidor doble de catepsina S y catepsina K. Como se usa

en el presente documento, el término "doble para catepsina S y K" significa que el inhibidor es un inhibidor potente tanto de catepsina S como de catepsina K. Preferentemente, el inhibidor presenta una proporción de selectividad para catepsina S y catepsina K sobre otras cisteinil proteasas CAC1 de mamífero de más de 2 veces, más preferentemente de más de 5 veces, más preferentemente de más de 10 veces, aún más preferentemente de más de 25 veces, aún más preferentemente, más de 50 veces o 100 veces.

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

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 proteasa.

Determinadas cisteína proteasas funcionan en los procesos fisiológicos normales de degradación de proteínas en animales, incluyendo seres humanos, por ejemplo, en la degradación de tejido conectivo. Sin embargo, los niveles elevados de estas enzimas en el cuerpo pueden dar como resultado afecciones patológicas que conducen a la enfermedad. Por tanto, las cisteína proteasas han estado implicadas en diversos estados de enfermedad, incluyendo pero sin limitarse a, infecciones por *Pneumocystis carinii*, *Trypsanoma cruzi*, *Trypsanoma brucei brucei* y *Crithidia fusciculata*; así como en osteoporosis, artrosis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, dolor crónico, autoinmunidad, esquistosomiasis, malaria, metástasis tumoral, leucodistrofia metacromática, distrofia muscular, amitrofia y similares (véanse los documentos WO-A-9404172 y EP-A-0603873 y referencias citadas en ellos). Adicionalmente, una cisteína proteasa bacteriana segregada de *S. Aureus* denominada estafilopaína ha estado implicada como un factor de virulencia bacteriana (Potempa, J., et al. J. Biol. Chem, 262(6), 2664-2667, 1998).

La invención es útil en la prevención y/o el tratamiento de cada uno de los estados de enfermedad mencionados o implicados anteriormente. La presente invención también es útil en un método de tratamiento o prevención de enfermedades provocadas por niveles patológicos de cisteína proteasas, en particular, cisteína proteasas de la superfamilia de papaína, métodos que comprenden administrar un compuesto de la presente invención a un animal, en particular, a un mamífero, lo más en particular a un ser humano, en necesidad del mismo. La presente invención proporciona en particular métodos para tratar enfermedades en las que están implicadas las cisteína proteasas, incluyendo infecciones por *Pneumocystis carinii*, *Trypsanoma cruzi*, *Trypsanoma brucei*, *Leishmania mexicana*, *Clostridium histolyticum*, *Staphylococcus aureus*, virus de la fiebre aftosa y *Crithidia fusciculata*; así como en artrosis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, dolor crónico, autoinmunidad, esquistosomiasis, malaria, metástasis tumoral, leucodistrofia metacromática, distrofia muscular, amitrofia.

Los inhibidores dobles de catepsina S y K son particularmente útiles para el tratamiento de artritis reumatoide, artrosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), aterosclerosis, cardiovasculopatías que presentan daño significativo y remodelación de la matriz extracelular (MEC) y dolor crónico. Los compuestos de la invención son particularmente útiles en el tratamiento de los trastornos anteriores.

Las características preferidas para cada aspecto de la invención son como para cada uno de los otros aspectos cambiando lo que haya que cambiar.

ADMINISTRACIÓN

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden adaptar 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 formulación administrada por vía oral. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria, es decir, en forma de partes discretas que contienen una dosis unitaria o una dosis múltiple o subunidad de dosis unitaria. A modo de ejemplo, las formulaciones pueden estar en forma de comprimidos y cápsulas de liberación sostenida, y se pueden preparar por cualquier método bien conocido en la técnica de farmacia.

Las formulaciones para administración oral en la presente invención se pueden presentar como: unidades discretas, tales como cápsulas, gélulas, gotas, sobres, píldoras o comprimidos conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del agente activo, como un polvo o gránulos, como una solución, emulsión o suspensión del agente activo en un líquido acuoso o en un líquido no acuoso, o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión de agua en aceite, o como un bolo, etc. Preferentemente, estas composiciones contienen desde 1 hasta 250 mg y más preferentemente desde 1 hasta 100 mg, de ingrediente activo por dosis.

Para composiciones para administración oral (por ejemplo, comprimidos y cápsulas), el término "vehículo aceptable" incluye transportadores tales como excipientes comunes, por ejemplo, agentes de unión, por ejemplo, jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto, polivinilpirrolidona (povidona), 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 de sodio y ácido algínico y

5 lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de sodio y otros estearatos metálicos, estearato de glicerol, ácido esteárico, fluido de silicona, ceras de talco, aceites y sílice coloidal. También se pueden usar agentes aromatizantes tales como menta, aceite de gaulteria, aromatizante de cereza y similares. Puede ser deseable añadir un agente colorante para fabricar la forma de dosificación fácilmente identificable. Los comprimidos también se pueden revestir por métodos bien conocidos en la técnica.

10 Un comprimido se puede fabricar por compresión o moldeado, opcionalmente con uno o más ingredientes secundarios. Los comprimidos sometidos a compresión se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el agente activo en una forma fluida tal como polvo o gránulos; opcionalmente mezclada con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, agente activo de superficie o agente dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden fabricar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos se pueden recubrir o marcar opcionalmente y se pueden formular para proporcionar una liberación lenta o controlada del agente activo.

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

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

25 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden estar en forma de supositorios, pesarios, suspensiones, emulsiones, lociones, pomadas, cremas, geles, pulverizaciones, soluciones o polvos espolvoreables.

30 Un medio alternativo de administración transdérmica es por el uso de un parche dérmico. 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 entre un 1 y un 10 % en peso, dentro de una pomada que consiste en una base de cera blanca o de vaselina blanca junto con tales estabilizadores y conservantes según se requiera.

35 DOSIFICACIÓN

Un experto en la técnica puede determinar fácilmente una dosis apropiada de una de las composiciones actuales para administrar a un sujeto sin experimentación indebida. Normalmente, un médico determinará la dosificación real que será más adecuada para un paciente individual y dependerá de una diversidad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, peso corporal, estado de salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular y el tratamiento a que está sometido el individuo. Las dosificaciones dadas a conocer en el presente documento son ejemplares del caso promedio. Puede haber por supuesto ejemplos individuales en los que se requieran dosis más altas o más bajas y estos están dentro del alcance de esta invención.

45 De acuerdo con esta invención, se puede administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula general (I) para inhibir la proteasa implicada con una afección o enfermedad particular. Por supuesto, esta cantidad de dosificación se modificará adicionalmente de acuerdo con el tipo de administración del compuesto. Por ejemplo, para lograr una "cantidad efectiva" para tratamiento agudo, se prefiere una administración parenteral de un compuesto de fórmula general (I). Una infusión intravenosa del compuesto en dextrosa al 5 % en agua o solución salina normal, o una formulación similar con excipientes adecuados, es la más efectiva, aunque también es útil una inyección de bolo intramuscular. Normalmente, la dosis parenteral será de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg; preferentemente entre 0,1 y 20 mg/kg, de manera que se mantenga la concentración de fármaco en el plasma a una concentración eficaz para inhibir una cisteína proteasa. Los compuestos se pueden administrar de una a cuatro veces diariamente a un nivel para lograr una dosis diaria total de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 400 mg/kg/día. La cantidad precisa de un compuesto de la invención que sea terapéuticamente eficaz y la vía por la que este compuesto se administra mejor se determinan fácilmente por un experto en la técnica comparando el nivel en sangre del agente a la concentración requerida para tener un efecto terapéutico. Los profármacos de compuestos de la presente invención se pueden preparar por cualquier método adecuado. Para aquellos compuestos en los que el resto de profármaco es una funcionalidad de cetona, específicamente cetales o hemicetales, la conversión se puede llevar a cabo de acuerdo con métodos convencionales.

65 Los compuestos de esta invención también se pueden administrar por vía oral al paciente, de manera tal que la concentración de fármaco sea suficiente para inhibir la resorción ósea o para lograr cualquier otra indicación terapéutica, tal como se da a conocer en el presente documento. Normalmente, una composición farmacéutica que contiene el compuesto se administra a una dosis oral de entre aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg de una manera consistente con la afección del paciente. Preferentemente, la dosis oral sería de aproximadamente 0,5 a

aproximadamente 20 mg/kg.

No se esperan efectos toxicológicos inaceptables cuando se administran los compuestos de la presente invención de acuerdo con la presente invención. Los compuestos de esta invención, que pueden tener buena biodisponibilidad, se pueden someter a prueba en uno de varios ensayos biológicos para determinar la concentración de un compuesto que se requiere para tener un efecto farmacológico dado.

COMBINACIONES

En una realización particularmente preferida, los uno o más compuestos de la invención se administran en combinación con uno o más de otros agentes activos, por ejemplo, fármacos existentes disponibles en el mercado. En estos casos, los compuestos de la invención se pueden administrar consecutiva, simultánea o secuencialmente con los uno o más de otros agentes activos.

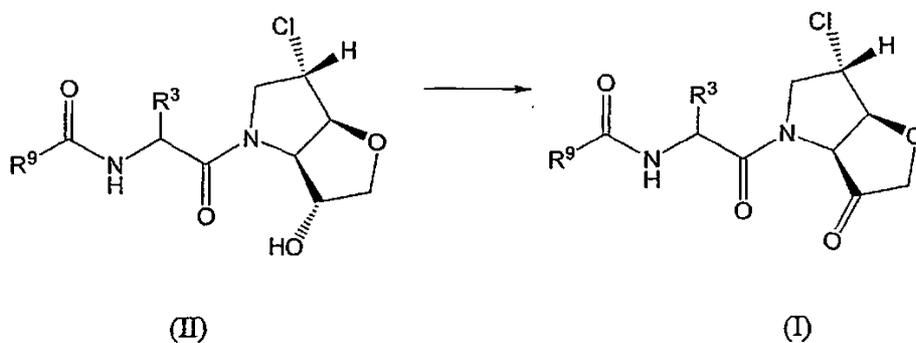
Los fármacos, en general, son más eficaces cuando se usan en combinación. En particular, es deseable el tratamiento de combinación para evitar un solapamiento de toxicidades principales, mecanismo de acción y mecanismo(s) de resistencia. Además, también es deseable administrar la mayoría de los fármacos en sus dosis toleradas máximas con intervalos de tiempo mínimos entre tales dosis. Las ventajas principales de combinar fármacos quimioterapéuticos son que pueden promover efectos aditivos o sinérgicos posibles a través de interacciones bioquímicas y también pueden disminuir el surgimiento de resistencia.

Se pueden sugerir combinaciones beneficiosas estudiando la actividad inhibidora de los compuestos de prueba con agentes conocidos o sospechosos de ser validos 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, simultáneamente, o después de la administración. Esta programación puede ser una característica de todos los agentes activos identificados en el presente documento.

SÍNTESIS

Síntesis de núcleo 5,5-bicíclico

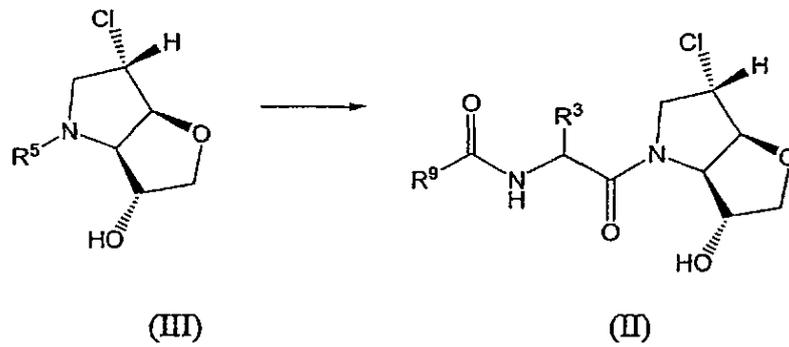
Un aspecto de la invención se refiere a un proceso de preparación de un compuesto de fórmula (I) como se definen anteriormente, comprendiendo dicho proceso la oxidación de un compuesto de fórmula (II).



Se puede usar cualquier agente oxidante adecuado para convertir el grupo alcohol secundario de (II) en la correspondiente cetona (I). Los agentes oxidantes adecuados serán familiares para el experto. A modo de ejemplo, se puede llevar a cabo la oxidación por medio de una reacción de peryodinano 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 por medio de una oxidación de Swern [Mancuso, A. J. et al, J. Org. Chem. 1978, 43, 2480]. De forma alternativa, se puede llevar a cabo la oxidación usando SO₃/piridina/Et₃N/DMSO [Parith, J. R. et al, J. Am. Chem. Soc. 1967, 5505; US 3,444,216, Parith, J. R. et al.], P₂O₅/DMSO o P₂O₅/Ac₂O [Christensen, S. M. et al, Organic Process Research and Development, 2004, 8, 777]. Otros reactivos de oxidación alternativos incluyen dimetilsulfóxido 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, 6^a Edición].

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

En una realización preferida, el proceso de la invención comprende la etapa de convertir un compuesto de fórmula (III) en un compuesto de fórmula (II) a través de la formación de enlaces amida estándar entre R⁹CONHCH(R³)COOH y el compuesto de fórmula (III; R⁵ = H) con un agente de activación de ácido carboxílico adecuado.



en el que R⁵ es un grupo protector o hidrógeno.

- 5 En una realización preferida, el grupo protector R⁵ se selecciona de entre benciloxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, fluoren-9-ilmetoxicarbonilo, 1-(bifenil-4-il)-1-metiletoxicarbonilo, α,α-dimetil-3,5-dimetoxilbenciloxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, aliloxicarbonilo y tricloroetoxicarbonilo.

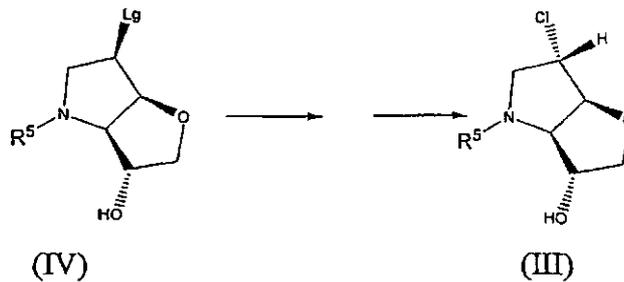
Más preferentemente, R⁵ es benciloxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo (Boc) o fluoren-9-ilmetoxicarbonilo (Fmoc).

10

En otra realización preferida, R⁵ es H.

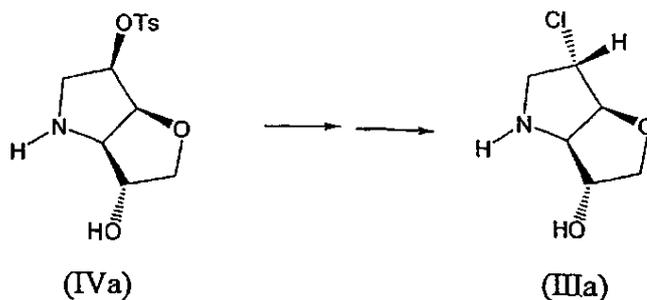
En una realización más preferida, el proceso de la invención comprende la etapa de convertir un compuesto de fórmula (IV) en un compuesto de fórmula (III; R⁵ = H)

15

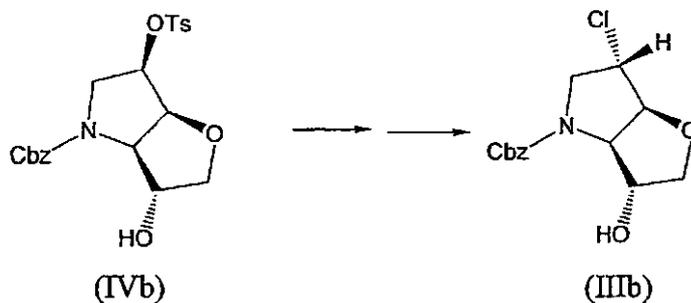


en el que Lg es un grupo saliente tal como tosilato o mesilato y R⁵ es como se define previamente.

- 20 En una realización aún más preferida, el proceso de la invención comprende la etapa de convertir un compuesto de fórmula (IVa; R⁵ = H) en un compuesto de fórmula (IIIa) o un compuesto de fórmula (IVb; R⁵ = Cbz) en un compuesto de fórmula (IIIb)

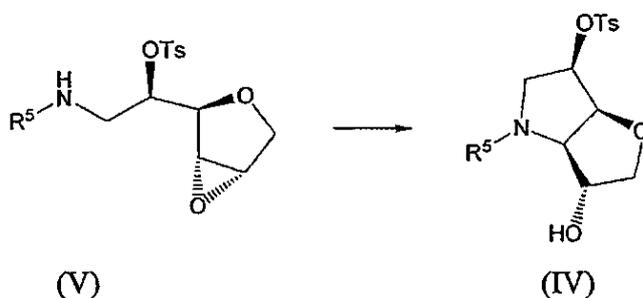


25



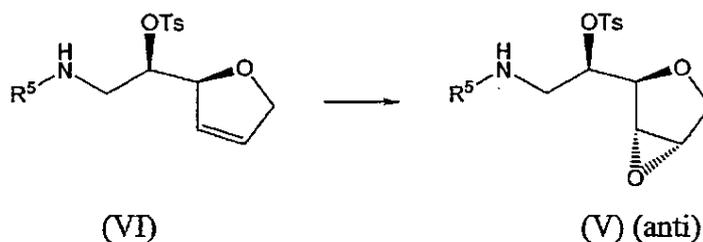
Para los compuestos de fórmulas (IIIa) y (IIIb), el desplazamiento de tosilato se lleva a cabo normalmente usando un exceso de cloruro de litio en DMF a 130°C. El desplazamiento procede con inversión de la configuración.

5 En una realización preferida, el proceso de la invención comprende la etapa de convertir un compuesto de fórmula (V) en un compuesto de fórmula (IV)



10 Más preferentemente, la ciclación intramolecular del compuesto (V) se induce por la retirada del grupo protector R⁵. Preferentemente, para esta realización, R⁵ es benciloxicarbonilo (Cbz), y el proceso comprende hidrogenar un compuesto de fórmula (V) en presencia de un catalizador de paladio.

15 En una realización preferida, el proceso de la invención comprende la etapa de convertir un compuesto de fórmula (VI) en un compuesto de fórmula (V)



20 En una realización preferida, el agente oxidante es mCPBA.

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

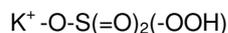
25 El uso de dioxiranos como agentes oxidantes está bien documentado en la literatura [véanse, (a) Hodgson, D. M. et al, Synlett, 310 (2002); (b) Adam, W. et al, Acc. Chem. Res. 22, 205, (1989); (c) Yang, D. et al, J. Org. Chem., 60, 3887, (1995); (d) Mello, R. et al, J. Org. Chem., 53, 3890, (1988);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

30 Preferentemente, el dioxirano se genera in situ por la reacción de KHSO₅ con una cetona. Sin embargo, la etapa de oxidación también se puede llevar a cabo usando un dioxirano aislado, por ejemplo, una solución madre del dioxirano formada a partir de acetona.

Más preferentemente, el dioxirano se genera in situ usando Oxone®, que es un agente oxidante comercialmente disponible que contiene KHSO₅ como ingrediente activo.

35 Así, en una realización preferida, el proceso reivindicado implica la epoxidación in situ de un compuesto de fórmula (VI) usando Oxone® (2KHSO₅·KHSO₄·K₂SO₄) y un co-reactivo de cetona.

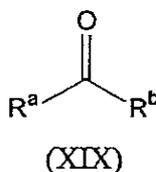
Como se menciona anteriormente, el ingrediente activo de Oxone® es peroximonosulfato de potasio, KHSO_5 [CAS-RN10058-23-8], comúnmente conocido como monopersulfato de potasio, que está presente como un componente de una sal triple con la fórmula $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ [potasio hidrógeno peroximonosulfato sulfato (5:3:2:2), CAS-RN 70693-62-8; comercialmente disponible de DuPont]. El potencial de oxidación de Oxone® se deriva de su química de perácido; es la primera sal de neutralización de ácido peroximonosulfúrico H_2SO_5 (también conocido como ácido de Caro).



Monopersulfato de potasio

En condiciones ligeramente básicas (pH 7,5-8,0), el persulfato reacciona con el reactivo de cetona para formar un peróxido cíclico de tres miembros (un dioxirano) en el que ambos oxígenos están enlazados al carbono de carbonilo de la cetona. El peróxido cíclico así formado epoxidiza después el compuesto de fórmula VI por transferencia de oxígeno específica sin al enlace alqueno.

Preferentemente, la cetona es de fórmula (XIX)



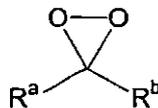
en la que R^a y R^b son cada uno independientemente alquilo, arilo, haloalquilo o haloarilo.

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 un C_{1-15} , aún más preferentemente un grupo alquilo C_{1-12} , aún más preferentemente, un grupo alquilo C_{1-8} o C_{1-6} , más preferentemente un grupo alquilo C_{1-4} . Los grupos alquilo particularmente preferidos incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo y hexilo.

Como se usa en el presente documento, el término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se describe anteriormente en el que uno o dos hidrógenos están reemplazados por halo.

Cuando R^a y/o R^b son arilo, el grupo arilo es normalmente un grupo aromático C_{6-12} . Los ejemplos preferidos incluyen fenilo y naftilo, etc.

Como se usa en el presente documento, el término "haloarilo" se refiere a un grupo arilo como se describe anteriormente 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 el que R^a y R^b son como se define anteriormente.

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

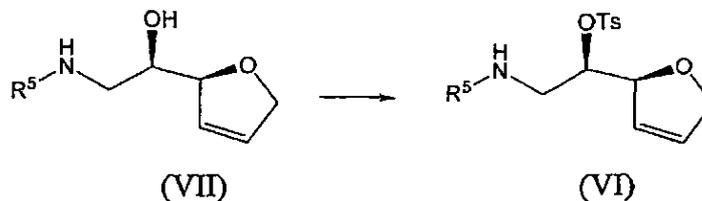
En una realización altamente preferida, al menos uno de R^a y R^b es haloalquilo, más preferentemente, CF_3 o CF_2CF_3 .

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

En una realización preferida de la invención, la cetona se selecciona de acetona y 1,1,1-trifluoroalquilcetona.

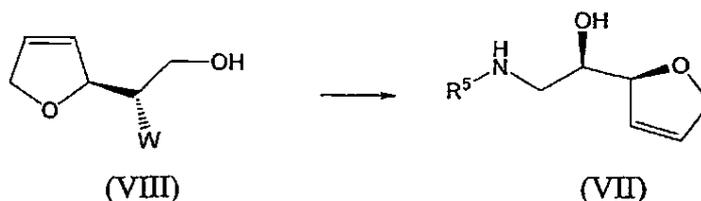
En una realización más preferida de la invención, la trifluoroalquilcetona es 1,1,1-trifluoroacetona o 1,1,1-trifluoro-2-butanona, más preferentemente 1,1,1-trifluoro-2-butanona.

En una realización preferida, el proceso de la invención comprende la etapa de convertir un compuesto de fórmula (VII) en un compuesto de fórmula (VI)



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

En una realización preferida, el proceso de la invención comprende la etapa de convertir un compuesto de fórmula (VIII) en un compuesto de fórmula (VII)



10 en el que W es halógeno o tosilo.

Preferentemente, esta etapa comprende las etapas de:

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

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

Preferentemente, las etapas (a) y (b) del proceso anterior son un proceso en un único recipiente.

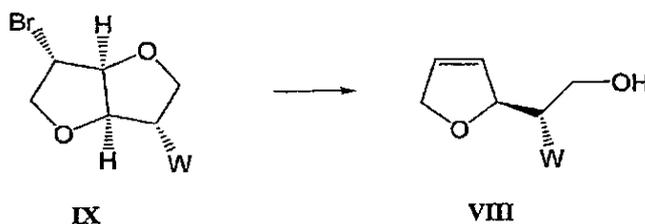
En una realización particularmente preferida, R⁵ es benciloxicarbonilo, y la etapa (b)

25 comprende tratar la mezcla formada en la etapa (a) con cloruro de benciloxicarbonilo.

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

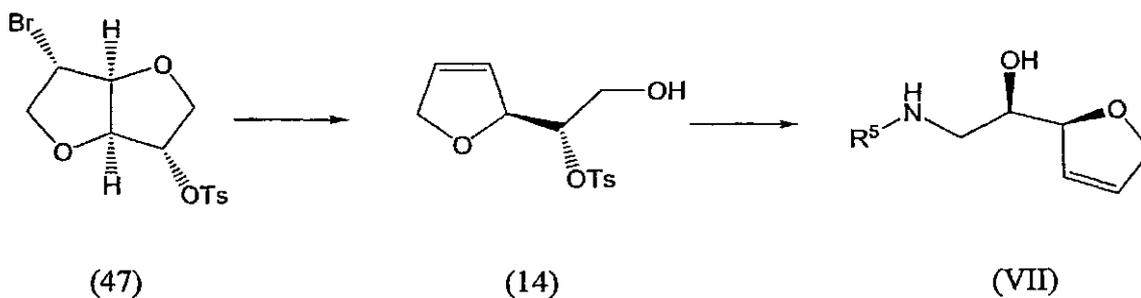
30 Preferentemente, el alcohol es alcohol isopropílico o etanol.

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

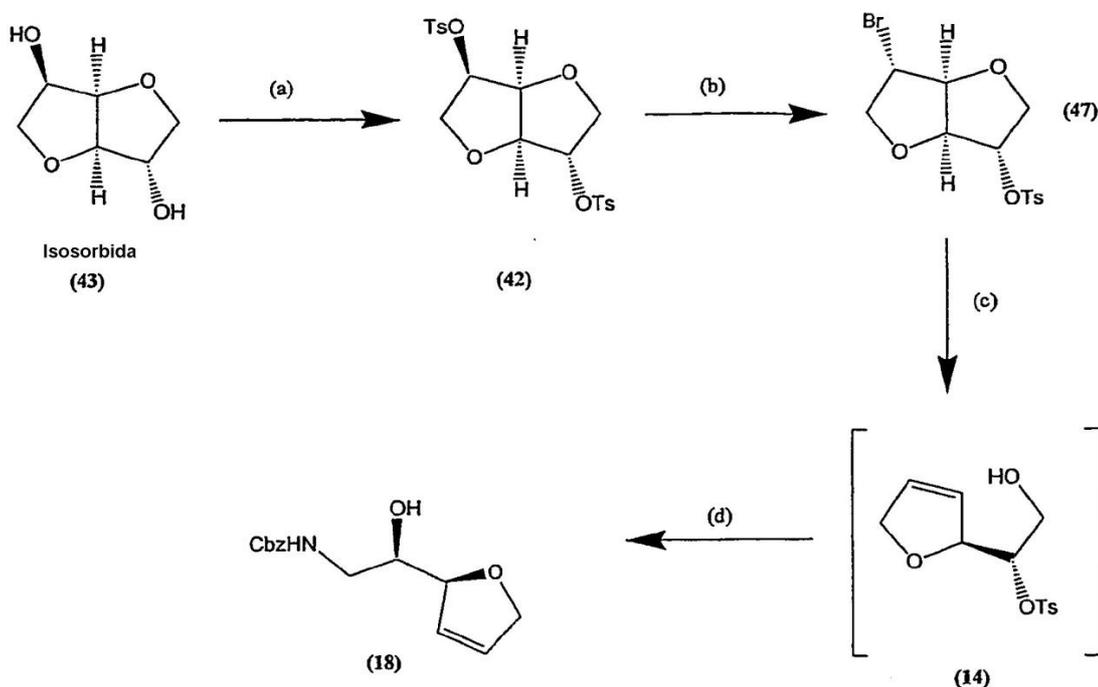


35 Preferentemente, el proceso anterior comprende tratar dicho compuesto de fórmula IX con metil litio.

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



5 Comenzando a partir del azúcar comercialmente disponible isosorbida, la presente invención también proporciona una preparación fácil de monobromotositato 47. A continuación se muestra una preparación altamente preferida en el esquema 15.



10 Esquema 15: (a) TsCl, trietilamina, DCM, 25°C 50°C, 20 h bajo Ar; (b) LiBr, DMSO, 110°C → 120°C, 10 h bajo Ar; (c) Zn, ⁱPrOH, THF, H₂O, NH₄Cl, ta, 16 h; (d) (i) NH₄OH, NH₃ en ⁱPrOH, 75°C, 16 h; (ii) Cbz-Cl, Na₂CO₃, dioxano, agua.

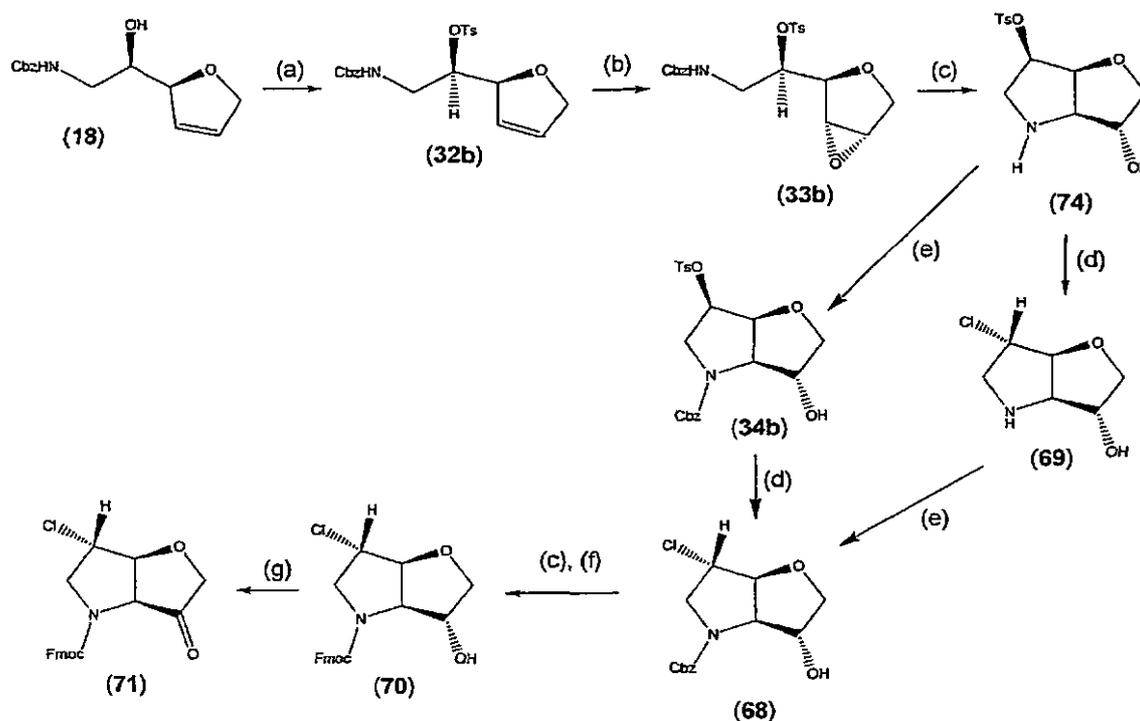
15 Isosorbida (43) se convierte al ditosilato (42) que se obtiene después de recristalización a partir de metanol con un rendimiento de un 97 %. La monobrominación se efectúa por 2,5 eq de bromuro de litio en DMSO (o DMF) con control de la temperatura 110°C → 120°C. El bromuro del producto se aísla después de tratamiento extractivo y purificación por cromatografía en columna (74%) o bien atractivo a gran escala por recristalización a partir de metanol para dar una primera tanda de un 55% más licores madre que contienen material de buena calidad que se puede almacenar de un proceso por lotes y purificarse después. Así, la preparación de monobromotositato (47) con estereoquímica definida por métodos en el esquema 15 es atractiva para aplicaciones a gran escala. El tratamiento de monobromotositato (47) con polvo de cinc a temperatura ambiente en mezclas orgánicas/acuosas (más preferentemente una mezcla de isopropanol, tetrahidrofurano, agua, cloruro de amonio) proporciona alcohol (14) que se derivatiza como el compuesto Cbz (18) por una conversión en un único recipiente.

25 En una realización altamente preferida de la invención, el núcleo 6-Cl-5,5-bicíclico se prepara de acuerdo con las etapas establecidas en el esquema 1 a continuación:

30 La funcionalidad de alcohol de (18) se puede derivatizar como el para-toluensulfonato (Ts) dando (R)-2-(benciloxycarbonilamino)-1-((S)-2,5-dihidrofuran-2-il)etil-4-metilbencenosulfonato (32b) que se lleva a cabo a través del anti-epóxido 4-metilbencenosulfonato de (R)-2-(benciloxycarbonilamino)-1-((1S, 2S, 5S)-3,6-dioxabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)etilo (33b). La hidrogenación del tosilato (33 b) proporciona la amina libre que experimenta una ciclación intramolecular para proporcionar el intermedio (74). El intermedio (74) sufre el desplazamiento con un exceso de cloruro de litio en DMF a 130°C, para dar el análogo 6-cloro con inversión de

configuración. La protección del uretano de la amina secundaria del intermedio bicíclico (69) seguido de la oxidación de cetona proporciona el intermedio (71) que es particularmente útil para la síntesis en fase sólida de compuestos de fórmula general I.

- 5 Ventajosamente, la epoxidación para dar el anti-epóxido deseado está dirigida por la presencia del grupo tosilo.



- 10 Esquema 1: (a) TsCl, piridina; (b) (i) mCPBA, DCM o (ii) OXONE®, NaHCO₃, 1,1,1-trifluoroacetona, CH₃CN, H₂O, Na₂-EDTA 0 °C o (iii) 30% H₂O₂, CH₃CN, MeOH, NaHCO₃; (c) Pd-C, H₂, etanol; (d) LiCl, DMF; 130 °C; (e) Cbz-Cl, Na₂CO₃, dioxano, H₂O; (f) Fmoc-Cl, Na₂CO₃, dioxano, H₂O; (g) peryodinano de Dess-Martin, DCM anhidro, ta.

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

15

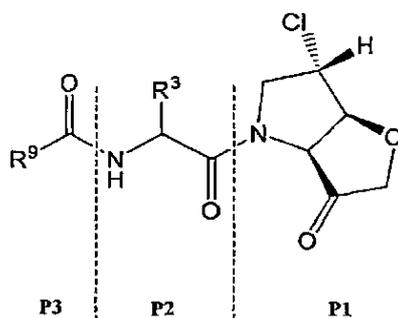
Síntesis de compuestos de fórmula (I)

Para los expertos en las prácticas de química orgánica, los compuestos de fórmula general (I) se pueden sintetizar fácilmente por un número de estrategias químicas, realizadas en solución o bien sobre la fase sólida (véase, Atherton, E. y Sheppard, R. C. en "Solid Phase Peptide Synthesis: A Practical Approach", Oxford University Press, Oxford, Reino Unido 1989, para una revisión general de los principios de la síntesis en fase sólida), o una combinación de las mismas.

20

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

30



Después, se puede preparar un bloque de construcción adecuadamente protegido y/o activado y posteriormente enlazarse químicamente (acoplarse) junto con otros bloques de construcción para proporcionar compuestos de fórmula general (I).

Se pueden preparar compuestos de fórmula (I): (1) por la adición etapa a etapa de P3 y P2 al núcleo de 6-(S)-clorotetrahydrofuro[3,2-b]pirrol-3-ona bicyclico; o (2) por reacción del núcleo de 6-(S)-clorotetrahydrofuro[6-b]pirrol-3-ona bicyclico con una molécula precursora P3-P2; o (3) por introducción del grupo P3-P2 antes de la formación del núcleo de 6-(S)-clorotetrahydrofuro[3,2-b]pirrol-3-ona bicyclico, es decir, antes de la etapa de oxidación o antes de la etapa de ciclación intramolecular.

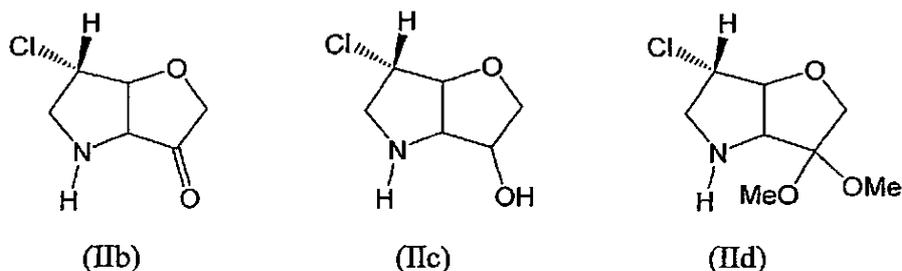
Así, son posibles órdenes de acoplamiento alternativos de los bloques de construcción, por ejemplo P2 + P1 → P2-P1 después adición de P3 → P3-P2-P o P3 + P2 → P3-P2 después adición a P1 → P3-P2-P1. Dentro de cada una de estas combinaciones, cada uno de los bloques de construcción P1, P2 o P3 pueden contener funcionalidades alternativas adicionales que se transforman adicionalmente después del acoplamiento para dar el compuesto final. Por ejemplo, se puede proteger la funcionalidad de cetona del bloque de construcción P1 como un cetol durante el acoplamiento de los bloques de construcción y transformarse a la cetona final por hidrólisis después de la finalización de las reacciones de acoplamiento. De forma alternativa, se puede introducir inicialmente la funcionalidad cetona del bloque de construcción P1 por medio de un estado de oxidación menor, tal como el alcohol correspondiente y después de la finalización de las reacciones de acoplamiento reintroducirse por oxidación del alcohol. De forma alternativa, se puede proteger la funcionalidad de cetona del bloque de construcción P1 a través de una semicarbazona adecuada para la síntesis en fase sólida (véase, por ejemplo, el documento WO 02/057270 y las referencias citadas en él) y después de la finalización de 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 y secundaria respectivamente. Están disponibles muchos métodos para la activación de un ácido carboxílico antes del acoplamiento a una amina y en principio, se puede usar en el presente documento cualquiera de estos métodos. Los métodos de activación de ácidos carboxílicos típicos se ejemplifican por, pero no se restringen al método azida, método anhídrido mixto (por ejemplo, por medio de cloroformiato de isobutilo), métodos de carbodiimida (por ejemplo, por medio de dicitlohexilcarbodiimida, diisopropilcarbodiimida, 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida), método de éster activo (por ejemplo, por medio de éster p-nitro-fenílico, éster imido N-hidroxisuccínico, éster pentafluorofenílico), método de uronio (por ejemplo, por medio de adición de HBTU, PyBop, BOP), método de carbonilidimidazol o por medio de pre-formación de fluoruros de acilo o cloruros de acilo. En algunos ejemplos, la reacción de acoplamiento se puede potenciar por la adición de un catalizador de activación adicional, tal como 1-hidroxibenzotriazol, o 4-dimetilaminopiridina. Una descripción general de las técnicas de activación de ácido carboxílico y el uso de aditivos de activación se puede encontrar en Bodanszky, M. "Principles of Peptide Synthesis", 2ª ed. rev., Springer-Verlag, Berlín, 1993 y referencias citadas en el mismo.

Normalmente, el grupo α -amino del bloque de construcción aminoacídico P2 se protege durante las reacciones de acoplamiento al bloque de construcción P1 para evitar la formación de productos de autocondensación no deseados. La técnica de protección de α -amino se conoce bien en química de péptidos (véase, Bodanszky, M. "Principles of Peptide Synthesis", 2ª rev. ed., Springer-Verlag, Berlín, 1993 y referencias citadas en el mismo) y grupos de protección de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), terc-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), aliloxicarbonilo (Alloc) y tricloroetoxicarbonilo (Treoc). El grupo Fmoc es particularmente muy adecuado para las síntesis en fase sólida (véase, por ejemplo, Atherton, E.; Sheppard, R. C. en "Solid Phase Peptide Synthesis A Practical Approach", IRL Press, Oxford, Reino Unido, 1989) retirándose normalmente 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 es particularmente muy adecuado para las síntesis en fase de solución retirándose normalmente por tratamiento con mezclas basadas en ácido trifluoroacético o HCl en dioxano o en acetato de etilo. El grupo Cbz también es particularmente muy adecuado para las síntesis en fase de solución retirándose normalmente por hidrogenación catalítica con catálisis de hidrógeno y paladio o por tratamiento con HBr en ácido acético. Una vez se completa la secuencia de acoplamiento, se retira cualquier grupo protector de cualquier manera que esté dictada por la elección de los grupos protectores (para una descripción general de grupos protectores y sus estabildades y métodos

respectivos de retirada, véase Greene, T. W. y Wuts, P. G. M. "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Nueva York, 1991 y referencias en el mismo).

5 En el ejemplo más simple, toda la parte del lado izquierdo de un compuesto de fórmula general (I) (es decir, P3-P2) como el ácido carboxílico, se puede preparar en solución por métodos químicos orgánicos tradicionales y acoplarse a intermedios de cetona, alcohol o cetal, tales como compuestos (IIb), (IIc) y (IId). Después, la oxidación del intermedio de alcohol (por ejemplo, peryodinano de Dess-Martin en DCM) o la escisión acidolítica del intermedio de cetal proporciona compuestos de fórmula general (I). La vía de oxidación de alcohol es particularmente útil cuando el compuesto de fórmula general (I) contiene un sustituyente que es lábil a ácido trifluoroacético, siendo éste el reactivo final usado en cada una de las síntesis en fase sólida.



15 Previamente se han descrito ejemplos de estas diferentes tácticas de acoplamiento (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 vía sintética óptima es dependiente de las combinaciones de sustituyentes específicas del compuesto objetivo de fórmula general (I).

20 Con más detalle, una estrategia preferida para la síntesis de compuestos de fórmula general (I) comprende:

- (a) Preparación de un bloque de construcción de alcohol bicíclico o cetona bicíclica apropiadamente funcionalizado y protegido en solución;
- (b) Unión del bloque de construcción (a) a la fase sólida a través de un engarce que sea estable en las condiciones de síntesis, pero fácilmente lábil para la escisión al final de una síntesis (véase, James, I. W., *Tetrahedron*, 55 (N.º de informe 489), 4855-4946, 1999, para ejemplos de la función de "engarce" como se aplica a la síntesis en fase sólida);
- (c) Química orgánica de fase sólida (véase, Brown, R. D. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 19, 3293-3320, 1998), para construir el resto de la molécula;
- (d) Escisión de compuestos de la fase sólida en solución; y
- (e) Tratamiento de escisión y análisis de compuesto.

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

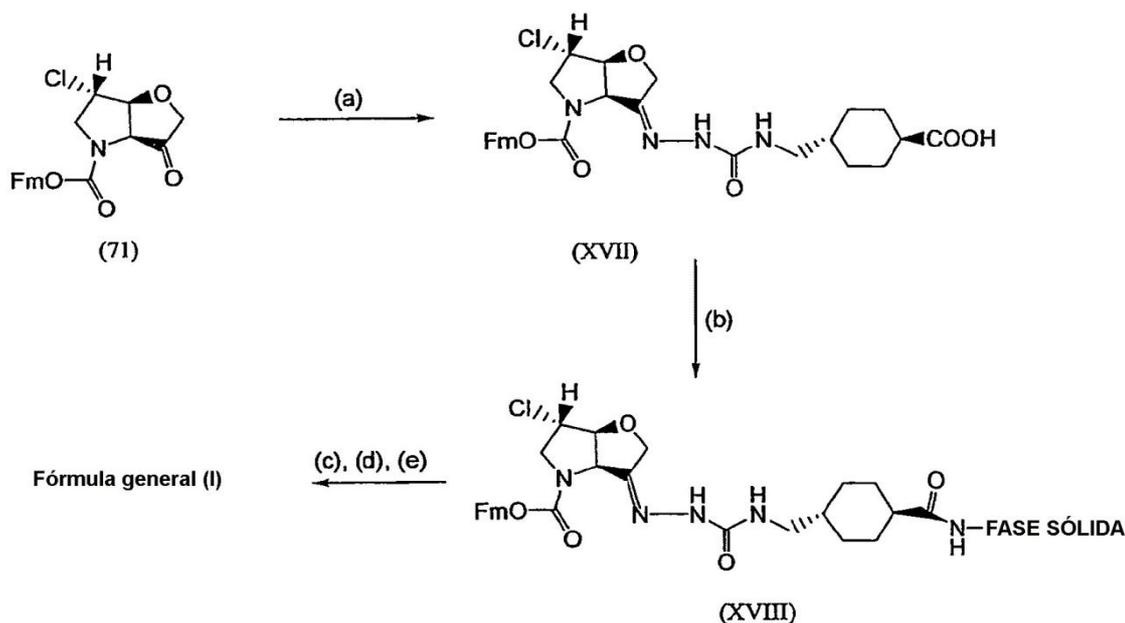
- (a) Preparación de un bloque de construcción de intermedio bicíclico apropiadamente funcionalizado y protegido en solución. Los grupos protectores preferidos para química en fase de solución son el grupo 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), N α -terc-butoxi-carbonilo (Boc), N α -benciloxicarbonilo (Cbz) y N α -aliloxicarbonilo (Alloc).
- (b) Métodos de química orgánica estándar para la conversión del bloque de construcción obtenido en la etapa (a) a compuestos de fórmula general (I).

45 Como se menciona anteriormente, en una realización preferida 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 (véanse en particular, los esquemas 3 y 4). La estrategia en fase de solución es atractiva porque puede generar cantidades más grandes de análogos preferidos, normalmente en una escala de multi-gramos a multi-kilogramos.

50 En una realización preferida alternativa de la invención, se pueden preparar los compuestos de fórmula (I) usando química en fase sólida convencional, por ejemplo, como se describe en Quibell M, et al., *Bioorg. Med. Chem.* 12, 5689-5710, 2004, véanse en particular, el esquema 3 y la sección 3.2 y referencias citadas en el mismo; y *Bioorg. Med. Chem.* 13, 609-625, véanse el esquema 5 y la sección 2,2 y referencias citadas en el mismo). La estrategia en fase sólida es atractiva porque puede generar muchos miles de análogos, normalmente en una escala de 5-100 mg, a través de metodologías de síntesis paralelas establecidas (véase, por ejemplo, (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 por medio de un enlace de engarce de hidrazida usando técnicas Multipin generales descritas previamente 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 inhibitoras (I). El enlace en fase sólida de un aldehído o cetona, se ha descrito previamente por una variedad de métodos (véase, por ejemplo, (a) James, I. C., 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 método adecuado susceptible para el enlace reversible de una funcionalidad alquilcetona es a través de una combinación de los métodos químicos previamente descritos. La semicarbazida, trifluoroacetato de ácido 4-[[[hidrazinocarbonil]amino]metil]ciclohexanocarboxílico (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 el enlace de la 6-(S)-clorotetrahidrofuro[3,2-b]pirrol-3-ona (71).



Esquema 3: (a) (71) en 90% EtOH / H₂O / 1,5 eq NaOAc / trifluoroacetato del ácido 4-[[[hidrazinocarbonil]-amino]metil]-ciclohexanocarboxílico, 2 h reflujo, (b) 3 eq construcción (XVII) / 3 eq HBTU / 3 eq HOBT / 6 eq NMM, NH₂-fase sólida, DMF, ta, o/n. (c) 20% piperidina / DMF, 30 min. (d) Gama de métodos químicos para introducir P3- P2 (e) TFA / H₂O (95:5, v/v), ta, 2 h.

La construcción (XVII) se prepara a través de reacción de la molécula de engarce y la 6-(S)-clorotetrahidrofuro[3,2-b]pirrol-3-ona (71) por reflujo en etanol acuoso/acetato de sodio. Se usan técnicas de fase sólida estándar (véase, por ejemplo, Atherton, E. y Sheppard, R. C, 1989) para anclar la construcción a una fase sólida amino-funcionalizada a través de la funcionalidad de ácido carboxílico libre de (XVII), que proporciona la construcción cargada (XVIII). La construcción cargada (XVIII) se hace reaccionar con una amplia gama de ácidos carboxílicos disponibles comercialmente o en la literatura, para introducir la parte del lado izquierdo "P3-P2".

Los ácidos carboxílicos preferidos para la introducción del sintón [R^3 -CO] se conocen en la literatura con los siguientes ejemplos representativos; ácido furan-2-carboxílico, ácido 5-clorofuran-2-carboxílico, ácido tiofen-2-carboxílico, ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico, ácido furan-3-carboxílico, ácido 5-clorofuran-3-carboxílico, ácido tiofen-3-carboxílico, ácido 5-clorotiofen-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-fluoronicotínico, 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 (23814-12-2), ácido benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-carboxílico (19155-88-5), ácido 6-hidroxicolinico (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 adicionalmente a modo de ejemplo.

Ejemplos

25 Procedimientos generales

Los disolventes se adquirieron de ROMIL Ltd, Reino Unido, en grado SpS o Hi-Dry a menos que se establezca de otro modo. Se obtuvieron ¹H RMN y ¹³C RMN en un Bruker DPX400 (frecuencia de ¹H de 400 MHz y frecuencia de ¹³C de 100 MHz; sonda QXI) o un Bruker Avance 500MHz (sonda TXI con ATM) en los disolventes indicados. Los cambios químicos se expresan en partes por millón (δ) y hacen referencia a las señales residuales del disolvente. Las constantes de acoplamiento (*J*) se expresan en Hz. Se obtuvieron todas las HPLC analíticas en Phenomenex Jupiter C₄, 5 μ , 300 Å, 250 x 4,6 mm, usando mezclas de disolvente A (0,1% de ácido trifluoroacético (TFA) y disolvente B (90% de acetonitrilo/10% de disolvente A) sobre sistemas de Agilent automáticos con detección UV de 215 y/o 254 nm. A menos que se establezca de otro modo, se realizó un gradiente de un 10 a un 90% de B en A durante 25 min. a 1,5 ml/min para HPLC analítica completa. Se realizó un análisis de HPLC-EM sobre una LC/MSD de Agilent serie 1100, usando sistemas de HPLC de Agilent automáticos, con un gradiente de un 10 a un 90% de B en A durante 10 min. sobre una Phenomenex Luna C₈, 5 μ , 300 Å, 50 x 2,0 mm en 0,6 ml/min. Se realizó una purificación de HPLC semi-preparativa sobre una Phenomenex Jupiter C₄, 5 μ , 300 Å, 250 x 10 mm, usando un gradiente de un 10 a un 90% de B en A durante 25 min. a 4 ml/min sobre sistemas de Agilent automatizados con detección UV de 215 y/o 254 nm. Se realizó la purificación en columna ultrarrápida en gel de sílice 60 (Merck 9385) o usando columnas de sílice ultrarrápidas SPE (Biotage, Hengoes, Reino Unido).

Preparación de (R)-2-((S)-2,5-dihidrofuran-2-il)-2-hidroxi-etil-carbamato de bencilo (18).

45 **(i) Preparación de bis(4-metilbencenosulfonato) de (3R, 3aS, 6S, 6aS)-hexahidrofuro[3,2-b]-furan-3,6-diilo (42).** Se calentó una solución agitada de cloruro de p-toluensulfonilo (57,4 g, 301 mmol) e isosorbida (43) (20 g, 137 mmol) en piridina (315 ml) a 95 °C durante 4,5 horas bajo una atmósfera de argón, después se mantuvo a temperatura ambiente durante 16 horas antes de verterse sobre agua helada (1 l). Se extrajo la capa acuosa con diclorometano (2 x 500 ml), después se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2 x 500 ml), después se secó (Na₂SO₄), se filtró, después se redujo a vacío hasta dejar un aceite viscoso (65,22 g). Se cristalizó el aceite a partir de metanol caliente (350 ml). Se recogió el sólido blanco por filtración a vacío, después se lavó con metanol (100 ml) y se secó a vacío para obtener el ditosilato (42) como un sólido blanco (45,87 g, 74%). TLC (*R*_f = 0,30, EtOAc : heptano 2 : 3), pico principal individual de HPLC analítica, *R*_t = 20,219 min., HPLC-EM 455,1 [M + H]⁺, 931,2 [2M + Na]⁺, [α]_D²⁰ +57,2° (c = 10,2, CHCl₃); δ _H (500 MHz, CDCl₃) 2,44 (6H, s, CH₃), 3,68 (1H, dd, *J* = 9,80 y 6,46 Hz, CH₂), 3,82-3,87 (2H, m, CH₂), 3,94 (1H, d, *J* = 11,28 Hz, CH₂), 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, CH₃CCH aromático), 7,74-7,80 (4H, m, OSO₂CCH aromático).

60 **(ii) Preparación de 4-metilbencenosulfonato de (3R, 3aS, 6S, 6aS)-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. Se calentó la mezcla a 110 °C durante 5 horas, después se mantuvo a temperatura ambiente durante 3 días, después se calentó a 90 °C durante 3,5 horas. Se diluyó la mezcla con agua (250 ml), se extrajo con éter metil-terc-butílico (4 x 125 ml), después se lavó la fase orgánica con agua (3 x 125 ml), salmuera (125 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se redujo a vacío hasta dejar un aceite marrón (16,8 g). La cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con mezclas de acetato de etilo : heptano, 0 : 100 a 30 : 70 dio el bromotolisato (47) (11,88 g, 74%) como un sólido amarillo pálido. TLC (*R*_f = 0,20, EtOAc : heptano 1 : 3); pico principal de HPLC analítica, *R*_t = 18,050 min; HPLC-EM 381,0 / 383,0 [M + H₂O + H]⁺, 385,0 / 387,0 [M + Na]⁺; [α]_D¹⁸ +51,0° (c =

5,0, CHCl₃); 5H (500 MHz, CDCl₃) 2,45 (3H, s, CH₃), 3,84 (1H, dd, J= 11,19 y 3,51 Hz, CH₂), 4,05-4,15 (3H, m, CH₂), 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.a., J= 7,98 Hz, CH₃CCH aromático), 7,79 (2H, d.a., J= 8,32 Hz, OSO₂CCH aromático).

5 **(iii) Preparación de 4-metil-bencenosulfonato de (S)-1-((S))-2,5-dihidrofuran-2-il)-2-hidroxi-etilo (14).** Se añadieron cloruro de amonio (20 mg, 0,37 mmol), después, 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. Se agitó la mezcla durante 16 horas antes de filtrar la suspensión a través de celite a vacío. Se lavó la torta del filtro con etanol (20 ml), después se redujo el filtrado a vacío hasta dejar un residuo (111 mg). La cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con mezclas de acetato de etilo : heptano, 20 : 80 a 40 : 60 dio el alcohol (14) (53 mg, 68%) como un sólido blanco. TLC (R_f= 0,15, EtOAc : heptano 1 : 2); pico principal de HPLC analítica, R_t = 12,543 min; HPLC-EM 285,1 [M + H]⁺, 302,1, 591,2 [2M + Na]⁺; [α]_D¹⁵ -86,8° (c = 5,3, CHCl₃); δ_H (500 MHz, CDCl₃) 2,12 (1H, s.a., OH), 2,44 (3H, s, aril-CH₃), 3,77 (2H, d, J= 4,85 Hz, CH₂OH), 4,54-4,58 (3H, m, CH₂OCH), 4,94-4,98 (1H, m, CHOTs), 5,64-5,67 y 5,97-6,00 (2H total, m, CH₂CH=CH), 7,33 (2H, s.a., J= 8,23 Hz, CH₃CCH aromático), 7,79 (2H, s.a., J = 8,31 Hz, OSO₂CCH aromático); 5C (125 MHz, CDCl₃) 21,660 (CH₃), 62,303 (CH₂OH), 75,940 (OCH₂CH=CH), 82,720 y 85,221 (OCHCHOTs), 124,792, 127,977, 129,479 y 129,749 (OCH₂CH=CH y CH aromático), 133,496 (CHOSO₂C cuaternario), 144,973 (CH₃C cuaternario).

20 **(iv) Preparación alternativa de 4-metil-bencenosulfonato de (S)-1-((S))-2,5-dihidrofuran-2-il)-2-hidroxi-etilo (14).** Se añadió una solución de cloruro de amonio (200 mg, 3,7 mmol) en agua (2,5 ml), después, 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. Se agitó la mezcla durante 16 horas antes de filtrar la suspensión a través de celite a vacío. Se lavó la torta del filtro con éter dietílico (20 ml). Se añadió ácido clorhídrico (1 M, 20 ml) al filtrado, después se separó la fase orgánica. Se extrajo la capa acuosa con éter dietílico (20 ml), después, se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (20 ml), después se secó (MgSO₄), se filtró y se redujo a vacío hasta dejar un residuo (1,06 g). La cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con mezclas de acetato de etilo : heptano, 20 : 80 a 50 : 50 dio el alcohol (14) (528 mg, 68%) como un sólido blanco, [α]_D¹⁶ -82,7° (c = 11,3, CHCl₃).

30 **(v) Preparación de (R)-2-((S)-2,5-dihidrofuran-2-il)-2-hidroxi-etilcarbamato de bencilo (18).** Procedimiento de cinc y de un único recipiente. Se añadió una solución de cloruro de amonio (600 mg, 11,2 mmol) en agua (7,5 ml) a una solución de bromotosilato (47) (3,0 g, 8,26 mmol) en propan-2-ol (15 ml) bajo argón. Después se añadió polvo de cinc (600 mg, 9,2 mmol) en porciones durante 4 minutos y se agitó la mezcla durante 16 horas antes de filtrar la suspensión a través de celite a vacío. Se lavó la torta del filtro con éter dietílico (60 ml). Se añadió ácido clorhídrico (1 M, 60 ml) al filtrado, después se separó la fase orgánica. Se extrajo la capa acuosa con éter dietílico (60 ml), después, se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (60 ml), después se secó (MgSO₄), se filtró y se redujo a vacío. Se disolvió el residuo en hidróxido de amonio (18 ml) y una solución de amoníaco en propan-2-ol (12 ml, 2,0 M, 24 mmol), después se dividió en dos porciones iguales y se calentó en tubos sellados a 75 °C durante 16 horas. Se combinaron las mezclas usando metanol, después se retiraron los disolventes a vacío. Se sometió a destilación azeotrópica el residuo con éter dietílico (3x10 ml) para obtener (R)-2-amino-1-((S)-2,5-dihidrofuran-2-il)etanol que se usó sin purificación adicional.

40 Se añadió una solución de carbonato de sodio (1,84 g, 17,4 mmol) en agua (16 ml) con agitación a una suspensión de (R)-2-amino-1-((S)-2,5-dihidrofuran-2-il)etanol (se asumió de 8,26 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml). Se enfrió la mezcla hasta 0 °C, después, se añadió gota a gota cloroformiato de bencilo (1,77 ml, 12,4 mmol) durante 5 minutos. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 55 minutos, después se añadió diclorometano (75 ml) y agua (100 ml). Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2 x 50 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (50 ml), después se secó (Na₂SO₄), se filtró y se redujo a vacío hasta dejar un residuo (3,7 g). La cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con mezclas de acetato de etilo : heptano, 20 : 80 a 70 : 30 dio el alcohol (18) (1,26 g, 58%). [α]_D¹⁶ -62,0° (c = 5,0, CHCl₃).

50 **Preparación de 4-metil-bencenosulfonato de (R)-2-(benciloxicarbonilamino)-1-((S)-2,5-dihidrofuran-2-il)etilo (32b).** Se añadió una solución de cloruro de p-toluensulfonilo (368 mg, 2,03 mmol) en piridina (1,5 ml) al alcohol (18) (333 mg, 1,27 mmol). Se agitó la mezcla a 14 °C durante 16 horas y a 24 °C durante 3,5 horas, después se diluyó con éter terc-butil-metilico (35 ml). Se lavó la capa orgánica con agua (15 ml), salmuera (15 ml), después se secó (MgSO₄), se filtró y se redujo a vacío hasta dejar a un aceite amarillo pálido (0,712 g). La cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con mezclas de acetato de etilo : heptano, 15 : 85 a 30 : 70 dio el tosilato (32b) (429 mg, 81%) como un sólido blanco. TLC (R_f= 0,75, EtOAc : heptano 3 : 1), pico principal individual de HPLC analítica, R_t = 18,93 min., HPLC-EM 374,2, 418,2 [M + H]⁺, 857,3 [2M + Na]⁺; [α]_D^{18,5} -30,2° (c = 1,326, CHCl₃); δ_H (500 MHz, CDCl₃) 2,39 (3H, s, aril-CH₃), 3,29-3,37 y 3,53-3,62 (2H total, m, CH₂NH), 4,44-4,50 y 4,52-4,57 (2H total, m, OCH₂CH=CH), 4,59-4,65 (1H, m, OCHCH=CH), 4,87-4,92 (1H, m, CHOTs), 5,05 (2H, m, OCH₂Ph), 5,03 (1H, s.a., NH), 5,69-5,73 y 5,94-5,98 (2H total, m, CH₂CH=CH), 7,28 (2H, d, J= 8,10 Hz, CH₃CCH aromático), 7,29-7,37 (5H, fenil CH), 7,77 (2H, d, J = 8,10 Hz, OSO₂CCH aromático); 5C (125 MHz, CDCl₃) 21,627 (aril-CH₃), 41,119 (CH₂NHCbz), 66,856 (CH₂Ph), 75,987 (OCH₂CH=CH), 82,352 (CHOTs), 85,622 (OCHCH=CH), 124,792, 127,825, 128,027, 128,126, 128,504, 129,357 y 129,537 (OCH₂CH=CH y CH aromático), 133,674 (CHOSO₂C cuaternario), 136,348 (Cbz cuaternario), 144,941 (CH₃C cuaternario), 156,273 (Cbz C=O).

65 Estudios de epoxidación con 4-metil-bencenosulfonato de (R)-2-(benciloxicarbonilamino)-1-((S)-2,5-dihidro-

furano-2-il)etilo (32b).

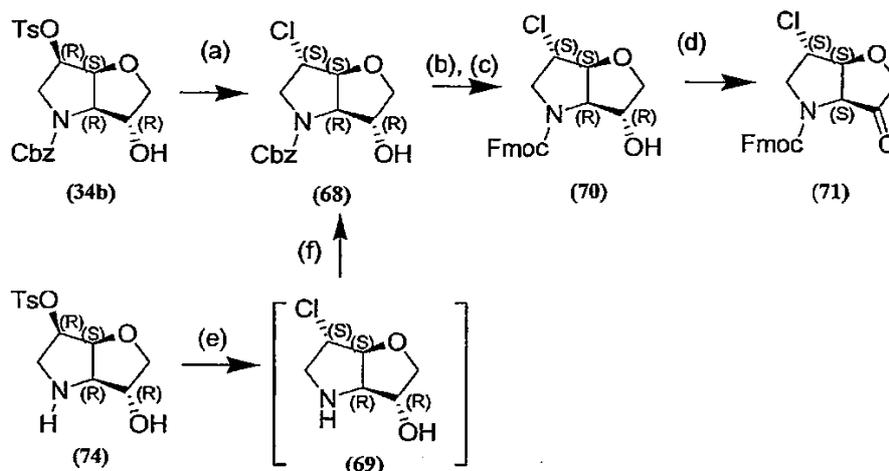
- (a) Se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (97 mg, $\leq 77\%$, 0,43 mmol) a una solución agitada de alqueno (32b) (36 mg, 0,086 mmol) en diclorometano (1,5 ml). Se agitó la mezcla durante 20 horas a temperatura ambiente, después se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (97 mg, $\leq 77\%$, 0,43 mmol) y se continuó agitando durante 1 día a 24 °C, después se diluyó con diclorometano (15 ml). Se lavó la fase orgánica con solución de hidróxido de sodio acuoso (5%, 10 ml), agua (10 ml), después se secó (Na_2SO_4), se filtró y se redujo a vacío hasta dejar un residuo (0,038 mg). La cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con mezclas de acetato de etilo : heptano, 10 : 90 a 50 : 50 dio (para elución) anti-(33b) (16 mg, 43%) como un aceite viscoso incoloro y sin-epóxido (9 mg, 24%) como un sólido blanco. Datos para anti-(33b); TLC ($R_f = 0,50$, EtOAc : heptano 1 : 1), pico principal individual de HPLC analítica, $R_t = 17,999$ min., HPLC-EM 434,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 456,1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 889,2 $[2\text{M} + \text{Na}]^+$; $[\alpha]_D^{17} +25,6^\circ$ ($c = 2,54$, CHCl_3); δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 2,41 (3H, s, aril- CH_3), 3,31-3,38 y 3,60-3,66 (2H total, m, CH_2NH), 3,67 (1H, d, $J = 10,46$ Hz, OCH_2CH), 3,75 y 3,81 (cada 1H, d, $J = 2,50$ y 2,75 Hz respectivamente, OCH_2CHCH), 3,94 (1H, d, $J = 10,57$ Hz, OCH_2CH), 4,07 (1H, d, $J = 6,90$ Hz, OCHCHOTs), 4,60-4,64 (1H, m, CHOTs), 4,97-5,01 (1H t.a., NH), 5,08 (2H, s.a., CH_2Ph), 7,29-7,37 (7H, CH_3CCH aromático y fenil CH), 7,78 (2H, d, $J = 8,18$ Hz, OSO_2CCH aromático); 5C (125 MHz, CDCl_3) 21,665 (aryl- CH_3), 42,054 (CH_2NHCbz), 56,175 y 57,048 (OCH_2CHCH), 67,031 (CH_2Ph), 67,672 (OCH_2CH), 76,732 (OCHCHOTs), 79,388 (CHOTs), 127,776, 128,108, 128,222, 128,544 and 130,043 (CH aromático), 133,249 (CHOSO_2C cuaternario), 136,192 (Cbz cuaternario), 145,487 (CH_3C cuaternario), 156,224 (Cbz C=O).
- (b) A una solución de alqueno (32b) (262 mg, 0,63 mmol) en acetonitrilo (4 ml) y Na_2EDTA acuoso (4 ml, 0,4 mmol, solución) a 0 °C se le añadió 1,1,1-trifluoroacetona (0,67 ml, 7,54 mmol) por medio de una jeringuilla previamente refrigerada. A esta solución se le añadió en porciones una mezcla de bicarbonato de sodio (0,44 g, 5,28 mmol) y OXONE® (1,20 g, 1,95 mmol) durante un periodo de 55 minutos. Se agitó la mezcla durante 2,5 horas, después se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo el producto en diclorometano (2 x 25 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (12,5 ml), después se secó (Na_2SO_4), se filtró y se redujo a vacío hasta dejar un residuo (310 mg). La cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con mezclas de acetato de etilo : heptano, 15 : 85 a 50 : 50 dio anti-(33b) como un aceite blanco viscoso (216 mg, 79%).

- Preparación de 4-metil-bencenosulfonato de (3R, 3aR, 6R, 6aS)-3-hidroxihexahidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-6-ilo (74).** Se añadió gota a gota etanol (1,5 ml) a una mezcla de 10% de paladio sobre carbono (20 mg) y anti-(33b) (100 mg, 0,25 mmol) bajo una atmósfera de argón. Se sustituyó el argón con hidrógeno, después se agitó la suspensión durante 4,5 horas antes de filtrar la mezcla a través de celite a vacío. Se lavó la torta del filtro con etanol (10 ml), después se retiró el disolvente a vacío del filtrado. Se sometió a destilación azeotrópica el residuo con tolueno (2x3 ml) para obtener 4-metil-bencenosulfonato de (3R, 3aR, 6R, 6aS)-3-hidroxihexahidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-6-ilo (74) que se usó sin purificación adicional. TLC ($R_f = 0,01$, EtOAc : heptano 1 : 1), HPLC-EM 300,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 621,2 $[2\text{M} + \text{Na}]^+$.

- Preparación de 3-hidroxi-6-(tosiloxi)tetrahidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H)-carboxilato de (3R, 3aR, 6R, 6aS)-bencilo (34b).** Se añadió una solución de carbonato de sodio (6,2 mg, 0,058 mmol) en agua (0,15 ml) con agitación a una solución de aminoalcohol (74) en 1,4-dioxano (0,3 ml). Se añadió cloroformiato de bencilo (5,9 μl , 0,042 mmol), después se agitó la mezcla durante 2 horas. Se añadió agua (5 ml), y se extrajo el producto en diclorometano (2x5 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera (5 ml), después se secó (Na_2SO_4), se filtró y se redujo a vacío hasta dejar un residuo (10,6 mg). La cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con mezclas de acetato de etilo : heptano, 20 : 80 a 50 : 50 dio alcohol bicíclico (34b) (6,6 mg, 54%) como un sólido blanco. TLC ($R_f = 0,20$, EtOAc : heptano 1 : 1), pico principal individual de HPLC analítica, $R_t = 17,32$ min., HPLC-EM 434,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 889,2 $[2\text{M} + \text{Na}]^+$; $[\alpha]_D^{20} -25,7^\circ$ ($c = 2,53$, CHCl_3); 5H (500 MHz, CDCl_3) mezcla de rotámeros mayor : menor 2 : 1; 2,01 (0,33H, s.a., OH menor), 2,43 (3H, s, aril- CH_3), 2,77 (0,66H, s.a., OH mayor), 3,18-3,24 (0,33H, m, CbzNCH_2 , menor), 3,33-3,38 (0,66H, m, CbzNCH_2 mayor), 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 menor), 3,96-4,01 (0,66H, m, OCH_2CHOH mayor), 4,13-4,16 (1H, m, CbzNCH), 4,35 (0,33H, m, OCH_2CHOH menor), 4,45 (0,66H, m, OCH_2CHOH mayor), 4,56 (0,33H, t, $J = 4,64$ Hz, TsOCHCH , menor), 4,64 (0,66H, t, $J = 4,36$ Hz, TsOCHCH , mayor), 4,71-4,78 (1H, m, TsOCHCH), 5,06-5,17 (2H, m, CH_2Ph), 7,31-7,38 (7H, m, fenil CH y CH_3CCH aromático), 7,80 (2H, d, $J = 8,33$ Hz, OSO_2CCH aromático); 5C (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 6-cloro-3-oxotetrahydro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4 (5H)-carboxilato de (3aS, 6S, 6aS)-(9H-fluoren-9-il)metilo (71).** Siguiendo el esquema 17.

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



Esquema 17: (a) LiCl, DMF, 130 °C; (b) Pd-C, H₂, etanol; (c) Fmoc-Cl, Na₂CO₃, dioxano, H₂O; (d) peryodinato de Dess-Martin, DCM anhidro; (e) LiCl, DMF, 130 °C; (f) Cbz-Cl, Na₂CO₃, dioxano, H₂O.

5

Se añadió cloruro de litio (2,38 g, 56,2 mmol) a una solución agitada de 3-hidroxi-6-(tosiloxi)tetrahydro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H)-carboxilato de (3R, 3aR, 6R, 6aS)-bencilo (34b) (2,435g, 5,62 mmol) en dimetilformamida (75 ml) bajo una atmósfera de argón. Se calentó la mezcla a 130 °C durante 7 horas, después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con diclorometano (100 ml), después se añadió agua (50 ml) y se filtró la mezcla a través de celite (se lavó la torta del filtro con diclorometano). Se separó el filtrado, después se lavó la fase orgánica con agua (2 x 50 ml), después se secó (Na₂SO₄), se filtró y se redujo a vacío hasta dejar un residuo (1,54 g). La cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con mezclas de acetato de etilo : heptano, 20 : 80 a 60 : 40 dio el alcohol (68) (1,28 g, 77%) como un sólido naranja-marrón. TLC (R_f = 0,40, EtOAc : heptano 2:1), pico principal individual de HPLC analítica, R_t = 11,47 min., HPLC-EM 298,1 / 300,1 [M + H]⁺, 617,1 [2M + Na]⁺; [α]_D^{23,0} -72,8° (c = 2,61, CHCl₃); δ_H (500 MHz, CDCl₃) mezcla de rotámeros mayor : menor 2 : 1; 1,78 y 2,24 (aprox. 1H total, cada s.a., OH), 3,58-3,63 (1H, m, 1 x CbzNCH₂), 3,83-3,88 (2H, m, OCH₂CHOH), 3,91 (0,66H, d, J = 13,08 Hz, 1 x CbzNCH₂, mayor), 4,02 (0,33H, J = 13,09 Hz, 1 x CbzNCH₂, menor), 4,24-4,26 (1H, m, CHCl), 4,39-4,42 (0,66H, m, CbzNCH menor y OCH₂CHOH menor), 4,43 (0,66H, d, J = 4,33 Hz, CbzNCH mayor), 4,52 (0,66H, s.a., OCH₂CHOH mayor), 4,72-4,75 (1H, m, CHCHCl), 5,11-5,16 (1,66H, m, 2 x CH₂Ph mayor y 1 x CH₂Ph menor), 5,24 (0,33H, d, J = 12,29 Hz 1 x CH₂Ph menor), 7,29-7,37 (5H, m, fenil CH); 5C (125 MHz, CDCl₃) 53,57 / 53,74 (CbzNCH₂), 57,91 / 58,38 (CHCl), 67,53 / 67,58 (CH₂Ph), 67,69 / 68,64 (CbzNCH), 75,06 / 75,93 (OCH₂CHOH), 75,12 / 75,18 (OCH₂CHOH), 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) **6-cloro-3-hidroxitetrahydro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H)-carboxilato de (3R, 3aR, 6S, 6aS)-(9H-fluoren-9-il)metilo (70)**. Se añadió etanol (8,5 ml) gota a gota a una mezcla de 10% de paladio sobre carbono (55 mg) y alcohol (68) (550 mg, 1,85 mmol) bajo una atmósfera de argón. Se sustituyó el argón con hidrógeno, después se agitó la suspensión durante 1 hora 35 minutos antes de filtrar la mezcla a través de celite a vacío. Se lavó la torta del filtro con etanol (45 ml), después se retiró el disolvente a vacío del filtrado. Se sometió a destilación azeotrópica el residuo con tolueno (3x5 ml), para obtener (3R, 3aR, 6S, 6aS)-6-clorohexahidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-3-ol (69) que se usó sin purificación adicional.

Se añadió una solución de carbonato de sodio (0,49 g, 4,63 mmol) en agua (7,5 ml) seguido de una solución de cloruro de 9-fluorenilmetoxicarbonilo (0,55 g, 2,13 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 ml) gota a gota durante 15 minutos con agitación a una solución de aminoalcohol (69) en 1,4-dioxano (5 ml). Se agitó la mezcla durante 60 minutos, después se añadió agua (50 ml) y se extrajo el producto en diclorometano (3 x 25 ml), después se secó (Na₂SO₄), se filtró y se redujo a vacío hasta dejar a un aceite incoloro. La cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con mezclas de acetato de etilo : heptano, 10 : 90 a 45 : 55 dio el alcohol (70) (623 mg, 87%) como un sólido blanco. TLC (R_f = 0,45, EtOAc : heptano 1 : 1), pico principal individual de HPLC analítica, R_t = 16,54 min., HPLC-EM 386,1 / 388,1 [M + H]⁺, 408,1 / 410,1 [M + Na]⁺; [α]_D^{27,5} -51,9° (c = 2,31, CHCl₃); (complejo de protón) δ_C (125 MHz, CDCl₃) 47,21 / 47,41 (Fmoc CH), 53,30 / 53,43 (FmocNCH₂), 57,74 / 58,36 (CHCl), 66,04 / 67,42 (Fmoc CH₂), 67,87 / 68,52 (FmocNCH), 74,81 / 75,09 (OCH₂CHOH), 74,92 / 75,51 (OCH₂CHOH), 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).

45

(iii) **6-cloro-3-oxotetrahydro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H)-carboxilato de (3aS, 6S, 6aS)-(9H-fluoren-9-il)metilo (71)**. Se añadió peryodinato de Dess-Martin (1,32 g, 3,11 mmol) a una solución agitada de alcohol (70) (600 g, 1,56 mmol) en diclorometano (15 ml) bajo una atmósfera de argón. Se agitó la mezcla durante 19 horas, después se diluyó con diclorometano (50 ml), después se lavó con una mezcla de bicarbonato de sodio acuoso saturada y una solución de

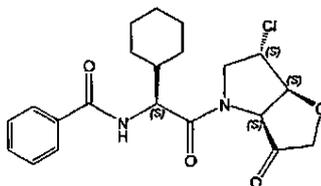
tiosulfato de sodio 0,25 M (1 : 1, 30 ml), bicarbonato de sodio acuoso saturado (25 ml), salmuera (25 ml), después se secó (Na_2SO_4), se filtró y se redujo a vacío para obtener un sólido blanco (935 mg). La cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con mezclas de acetato de etilo : heptano, 15 : 85 a 100 : 0 dio el alcohol (71) (506 mg, 85%) como un sólido blanco contaminado con ácido 2-yodosilbenzoico (< 5%). TLC ($R_f = 0,35$, EtOAc : heptano 1 : 1), pico principal individual de HPLC analítica, $R_t = 15,81$ min., HPLC-EM 384,1 / 386,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 406,1 / 408,1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 424,1 / 426,1 $[\text{M} + \text{H}_2\text{O} + \text{Na}]^+$, 789,1 / 791,2 $[2\text{M} + \text{Na}]^+$; $[\alpha]_D^{25,5} -144,6^\circ$ ($c = 2,18$, CHCl_3); 5H (500 MHz, CDCl_3) mezcla de rotámeros mayor : menor 0,55 : 0,45; 3,75-3,89 (1H, m, 1 x FmocNCH₂), 3,93-4,03 (1,55H, m, 1 x OCH₂C=O y 1 x FmocNCH₂ mayor), 4,12- 4,22 (1,45H, m, 1 x OCH₂C=O y 1 x FmocNCH₂ menor), 4,25 (0,55H, t.a., J= 6,72 Hz, Fmoc CH mayor), 4,30-4,44 (2,45H, m, CHCl, 1 x FmocNCH₂ y Fmoc CH menor), 4,45 (0,45H, d, J= 4,46 Hz, FmocNCH menor), 4,50-4,58 (1,55H, m, 1 x Fmoc CH₂ y FmocNCH mayor), 4,85 (0,55H, d, J= 4,44 Hz, CHCHCl mayor), 4,90 (0,45H, d, J= 4,41 Hz, CHCHCl menor), 7,27-7,76 (8H, CH aromático); 8C (125 MHz, CDCl_3) 47,09 / 47,13 (Fmoc CH), 53,43 / 53,66 (FmocNCH₂), 57,60 / 58,09 (CHCl), 60,47 / 60,87 (FmocNCH), 67,86 / 68,56 (Fmoc CH₂), 70,75 (OCH₂C=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 (OCH₂C=O).

Preparación alternativa de 6-cloro-3-oxotetrahidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H)-carboxilato de (3R, 3aR, 6S, 6aS)-bencilo (68). Se añadió cloruro de litio (142 mg, 3,34 mmol) una solución agitada de 4-metil-bencenosulfonato de (3R, 3aR, 6R, 6aS)-3-hidroxihexahidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-6-ilo (74) (100 mg, 0,33 mmol) en dimetilformamida (3 ml) bajo una atmósfera de argón. Se calentó la mezcla a 130 °C durante 2,75 horas, después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente para dar una solución que contenía el 6-cloroaminoalcohol (69). Se añadió una solución de carbonato de sodio (89 mg, 0,84 mmol) en agua (1,5 ml) seguido de cloroformato de bencilo (0,105 ml, 0,74 mmol). Se agitó la mezcla durante 35 minutos después se añadió diclorometano (10 ml) y agua (15 ml). Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2 x 5 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (5 ml), después se secó (Na_2SO_4), se filtró y se redujo a vacío hasta dejar un residuo negro (97 mg). La cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con mezclas de acetato de etilo : heptano, 5 : 95 a 50 : 50 dio 6-cloroalcohol (68) (48 mg, 48%) como un aceite amarillo pálido. TLC ($R_f = 0,30$, EtOAc : heptano 3 : 2), pico principal individual de HPLC analítica, $R_t = 11,47$ min., HPLC-EM 298,0 / 300,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 617,1 / 619,1 $[2\text{M} + \text{Na}]^+$; $[\alpha]_D^{22} = -76,9^\circ$ ($c = 4,81$, CHCl_3).

30 Química de fase sólida

Se puede utilizar el bloque de construcción de Fmoc-cetona (71) en una síntesis en fase sólida de inhibidores de ejemplo (1-39) de la fórmula general I. Los métodos usados fueron directamente análogos a los descritos en detalle en el documento WO02057270, utilizando engarce basado en trifluoroacetato del ácido el 4-[[hidrazinocarbonil]amino]metil]ciclohexano-carboxílico, linternas en fase sólida (por ejemplo, ex Mimotopos), química de Fmoc estándar y escisión acidolítica seguida de purificación de HPLC semi-preparativa (véase el documento WO02057270, p. 124-127 para detalles genéricos completos). Los compuestos novedosos (1-5) o el compuesto de la técnica anterior (38) se detallan para su comparación y se pueden preparar fácilmente por los métodos generales detallados en el documento WO02057270 o en el documento WO0807127 por medio del uso de bloques de construcción de Fmoc-cetona apropiados (por ejemplo, bicicleta 6-insustituída (documento WO02057270), compuesto 19, p. 134; biciclo 6(S)-fluoro (documento WO0807127, compuesto 63, p. 88); biciclo 6(S)-cloro (documento WO0807127, compuesto 71, p. 94); biciclo 6(R)-cloro (documento WO0807127, compuesto 79, p. 98)). Después, los bloques de construcción Fmoc-cetona se derivatizan según sea apropiado con un ácido carboxílico R⁹-COOH por medio de técnicas de activación de uronio estándar.

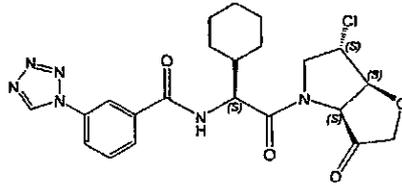
Ejemplo 1. N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2,b]pirrol- 4(5H,6H,6aH)-il)-1 -ciclohexil-2-oxoetil) benzamida



50 HPLC-EM $R_t = 2,82$ min, 405,1/407,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 423,2/425,2 $[\text{M} + \text{H} + 18]^+$.

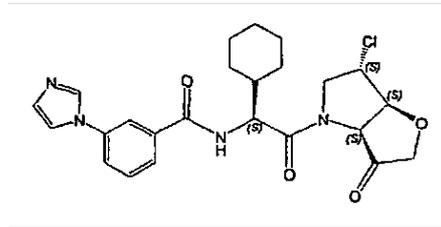
Ejemplo 2. N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2,b]pirrol- 4(5H,6H,6aH)-il)-1 -ciclohexil-2-oxoetil)-3 -(1H-tetrazol-1-il) benzamida

55



HPLC-EM $R_t = 2,65$ min, 473,2/475,2 [M + H]⁺, 491,2/493,2 [M + H + 18]⁺.

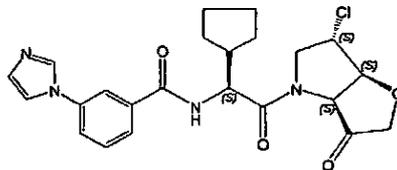
- 5 **Ejemplo 3.** N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2,b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-3-(1H-imidazol-1-il) benzamida



10 HPLC-EM $R_t = 2,37$ min, 471,2/473,2 [M + H]⁺, 489,2/491,2 [M + H + 18]⁺.

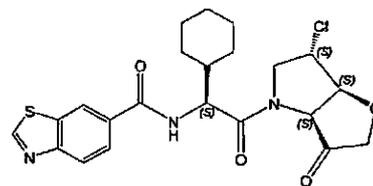
- Ejemplo 4.** N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2,b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-3-(1H-imidazol-1-il) benzamida

15



HPLC-EM $R_t = 2,12$ min, 457,1/459,1 [M + H]⁺, 475,2/477,2 [M + H + 18]⁺.

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

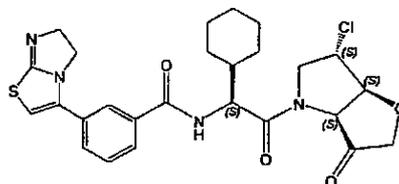


25

HPLC-EM $R_t = 2,68$ min, 462,1/464,1 [M + H]⁺, 480,1/482,1 [M + H + 18]⁺.

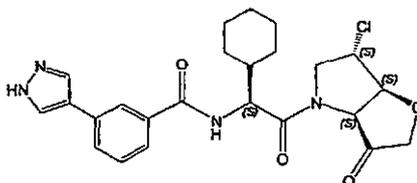
- Ejemplo 6.** N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2,b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-3-(5,6-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-3-il)benzamida

30



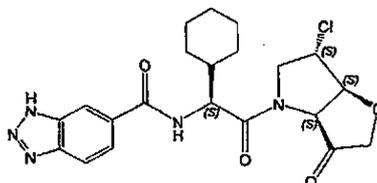
HPLC-EM $R_t = 2,49$ min, 529,2/531,2 [M + H]⁺, 547,2/549,2 [M + H + 18]⁺.

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



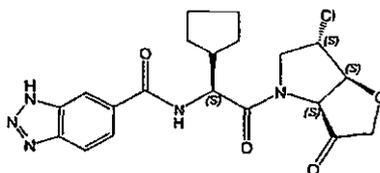
10 HPLC-EM $R_t = 2,75$ min, 457,2/459,2 [M + H]⁺, 475,2/477,2 [M + H + 18]⁺.

10 **Ejemplo 8.** N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2,b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-carboxamida



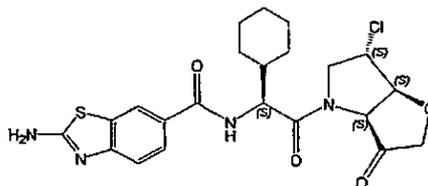
15 HPLC-EM $R_t = 2,72$ min, 446,2/448,2 [M + H]⁺, 464,2/466,2 [M + H + 18]⁺.

20 **Ejemplo 9.** N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2,b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-carboxamida



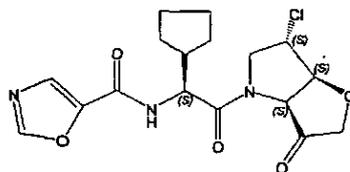
25 HPLC-EM $R_t = 2,48$ min, 432,1/434,1 [M + H]⁺, 450,1/452,1 [M + H + 18]⁺.

25 **Ejemplo 10.** 2-amino-N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2,b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)benzo[d]tiazol-6-carboxamida



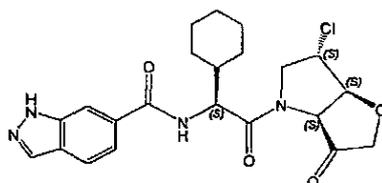
30 HPLC-EM $R_t = 2,10$ min, 477,2/479,2 [M + H]⁺, 495,2/497,2 [M + H + 18]⁺.

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



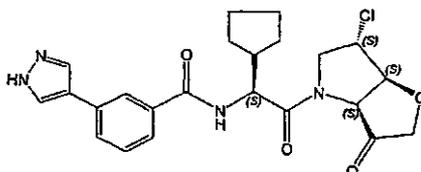
HPLC-EM $R_t = 2,29$ min, 382,1/384,1 $[M + H]^+$, 400,1/402,1 $[M + H + 18]^+$.

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



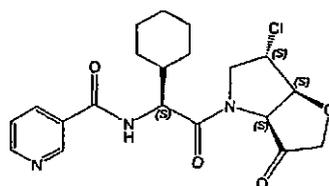
- 10 HPLC-EM $R_t = 2,16$ min, 445,2/447,2 $[M + H]^+$, 463,2/465,2 $[M + H + 18]^+$.

- Ejemplo 13.** N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2,b]pirrol- 4(5H,6H,6aH)-il)-1 -ciclohexil-2-oxoetil)-3-(1H-pirazol-4-il)benzamida



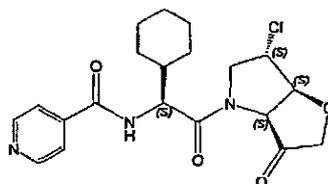
- 15 HPLC-EM $R_t = 2,47$ min, 457,2/459,2 $[M + H]^+$, 415,2/477,2 $[M + H + 18]^+$.

- 20 **Ejemplo 14.** N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2,b]pirrol- 4(5H,6H,6aH)-il)-1 -ciclohexil-2-oxoetil)nicotinamida



- 25 HPLC-EM $R_t = 2,19$ min, 406,1/408,1 $[M + H]^+$, 424,2/426,2 $[M + H + 18]^+$.

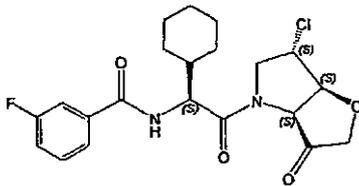
- Ejemplo 15.** N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2,b]pirrol- 4(5H,6H,6aH)-il)-1 -ciclohexil-2-oxoetil)isonicotinamida



- 30 HPLC-EM $R_t = 2,15$ min, 406,2/408,1 $[M + H]^+$, 424,2/426,2 $[M + H + 18]^+$.

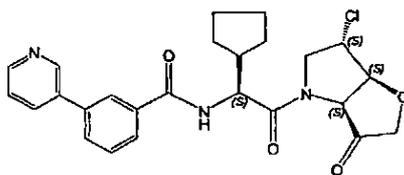
- Ejemplo 16:** N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2,b]pirrol- 4(5H,6H,6aH)-il)-1 -ciclohexil-2-oxoetil)

-3 -fluorobenzamida



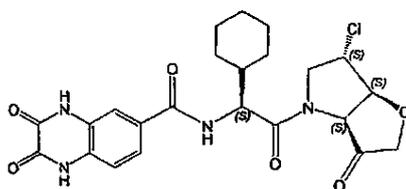
5 HPLC-EM $R_t = 2,96$ min, 423,2/425,2 [M + H]⁺, 441,2/443,2 [M + H + 18]⁺.

Ejemplo 17: N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2,b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-3-(piridin-3-il)benzamida



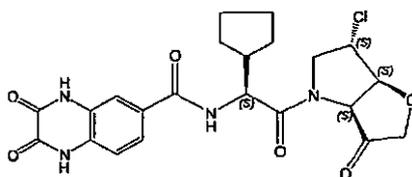
10 HPLC-EM $R_t = 2,26$ min, 468,2/470,2 [M + H]⁺, 486,2/488,2 [M + H + 18]⁺.

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



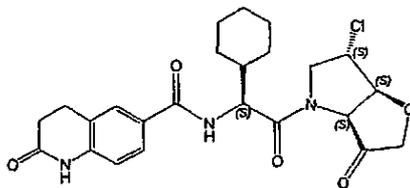
20 HPLC-EM $R_t = 2,16$ min, 489,2/491,2 [M + H]⁺, 507,2/509,2 [M + H + 18]⁺.

Ejemplo 19: N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2,b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-6-carboxamida



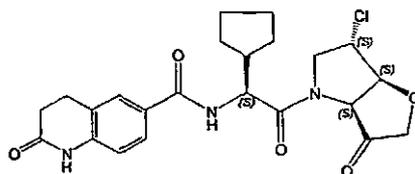
25 HPLC-EM $R_t = 1,97$ min, 475,2/477,2 [M + H]⁺, 493,2/495,2 [M + H + 18]⁺.

30 **Ejemplo 20:** N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2,b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida



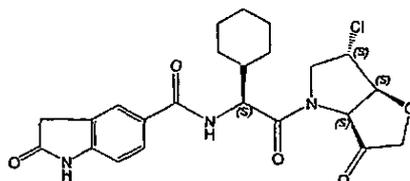
HPLC-EM $R_t = 2,04$ min, 474,2/476,2 [M + H]⁺, 492,2/494,2 [M + H + 18]⁺.

- 5 **Ejemplo 21.** N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2,b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-6-carboxamida



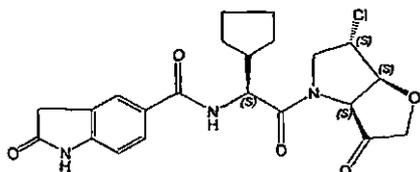
10 HPLC-EM $R_t = 1,84$ min, 460,2/462,2 [M + H]⁺, 478,2/480,2 [M + H + 18]⁺.

- Ejemplo 22.** N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2,b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-2-oxoindolin-5-carboxamida



15 HPLC-EM $R_t = 1-93$ min, 460,2/462,2 [M + H]⁺, 478,2/480,2 [M + H + 18]⁺.

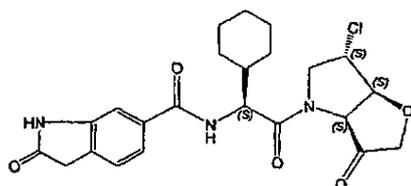
- 20 **Ejemplo 23.** N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2,b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-2-oxoindolin-5-carboxamida



t

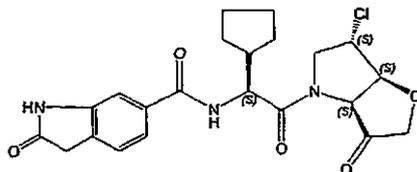
25 HPLC-EM $R_t = 1,58$ min, 446,2/448,2 [M + H]⁺, 464,2/466,2 [M + H + 18]⁺.

- Ejemplo 24.** N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2,b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-2-oxoindolin-6-carboxamida



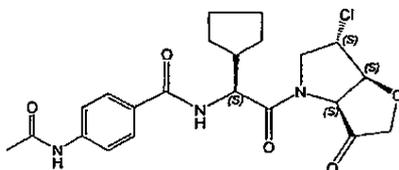
HPLC-EM $R_t = 1,98 \text{ min}$, 460,2/462,2 $[M + H]^+$, 478,2/480,2 $[M + H + 18]^+$.

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



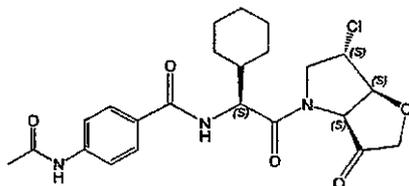
HPLC-EM $R_t = 1,65 \text{ min}$, 446,2/448,2 $[M + H]^+$, 464,2/466,2 $[M + H + 18]^+$.

10 **Ejemplo 26.** 4-Acetamido-N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2,b]pirrol- 4(5H,6H,6aH)-il)-1 -ciclohexil-2-oxoetil)benzamida



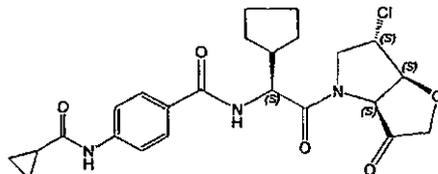
15 HPLC-EM $R_t = 1,92 \text{ min}$, 448,2/450,2 $[M + H]^+$, 466,2/468,2 $[M + H + 18]^+$.

20 **Ejemplo 27.** 4-Acetamido-N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2,b]pirrol- 4(5H,6H,6aH)-il)-1 -ciclohexil-2-oxoetil)-benzamida



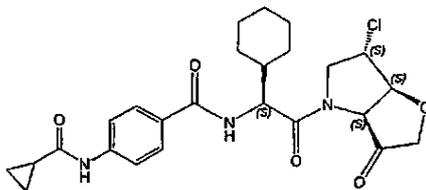
HPLC-EM $R_t = 2,05 \text{ min}$, 462,2/464,2 $[M + H]^+$, 480,2/482,2 $[M + H + 18]^+$.

25 **Ejemplo 28.** N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2,b]pirrol- 4(5H,6H,6aH)-il)-1 -ciclohexil-2-oxoetil)-4-(ciclopropanocarboxamido)benzamida



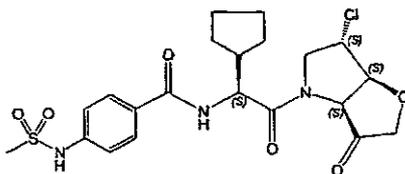
30 HPLC-EM $R_t = 2,20 \text{ min}$, 474,2/476,2 $[M + H]^+$, 492,2/494,2 $[M + H + 18]^+$.

Ejemplo 29. N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2,b]pirrol- 4(5H,6H,6aH)-il)-1 -ciclohexil-2-oxoetil)-4-(ciclopropanocarboxamido)benzamida



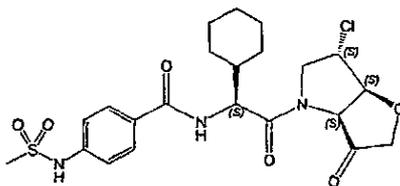
HPLC-EM $R_t = 2,35$ min, 488,3/490,3 $[M + H]^+$, 506,3/508,3 $[M + H + 18]^+$.

- 5 **Ejemplo 30.** N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2,b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-4-(metilsulfonamido)benzamida



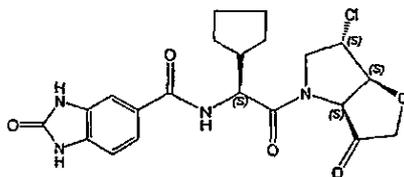
10 HPLC-EM $R_t = 2,01$ min, 484,1/486,1 $[M + H]^+$, 505,2/504,2 $[M + H + 18]^+$.

- Ejemplo 31.** N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2,b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-4-(metilsulfonamido)benzamida



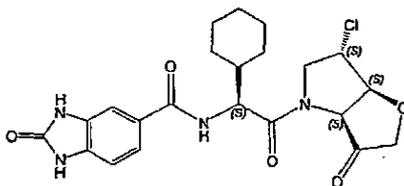
15 HPLC-EM $R_t = 2,20$ min, 498,2/500,2 $[M + H]^+$, 516,2/518,2 $[M + H + 18]^+$.

- 20 **Ejemplo 32.** N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2,b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



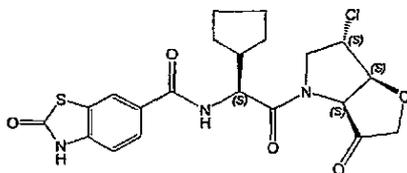
25 HPLC-EM $R_t = 1,83$ min, 447,1/449,1 $[M + H]^+$, 465,2/467,2 $[M + H + 18]^+$.

- Ejemplo 33.** N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2,b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida



30 HPLC-EM $R_t = 1,94$ min, 461,2/463,2 $[M + H]^+$, 479,2/481,2 $[M + H + 18]^+$.

Ejemplo 34. N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2,b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-6-carboxamida

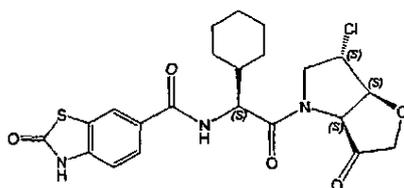


5

HPLC-EM $R_t = 2,03$ min, 464,1/466,1 [M + H]⁺, 482,2/484,2 [M + H + 18]⁺.

Ejemplo 35. N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2,b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-6-carboxamida

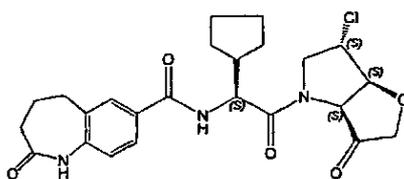
10



HPLC-EM $R_t = 2,22$ min, 478,1/480,1 [M + H]⁺, 496,2/498,2 [M + H + 18]⁺.

Ejemplo 36. N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2,b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-carboxamida

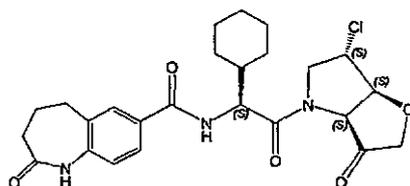
15



HPLC-EM $R_t = 1,99$ min, 474,2/476,2 [M + H]⁺, 492,2/494,2 [M + H + 18]⁺.

20

Ejemplo 37. N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2,b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-carboxamida

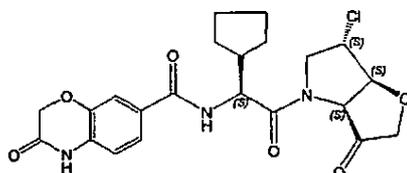


25

HPLC-EM $R_t = 2,13$ min, 488,2/490,2 [M + H]⁺, 506,2/508,2 [M + H + 18]⁺.

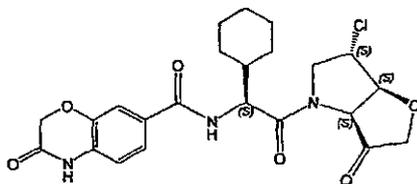
Ejemplo 38. N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2,b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-carboxamida

30



HPLC-EM $R_t = 1,90$ min, 462,2/464,2 [M + H]⁺, 480,2/482,2 [M + H + 18]⁺.

Ejemplo 39. N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2,b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-carboxamida



5

HPLC-EM $R_t = 2,08$ min, 476,2/478,2 $[M + H]^+$, 494,2/496,2 $[M + H + 18]^+$.

Síntesis en fase de solución

10

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

15

Formación de sal clorhidrato de ejemplo

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

20

Ejemplo A. Ensayos para determinar la actividad de cisteína proteasas

25

Se pueden someter a prueba los compuestos de esta invención en uno de un número de ensayos bioquímicos basados en la literatura que se diseñan para dilucidar las características de inhibición de compuestos. Los datos a partir de estos tipos de ensayos permiten que se midan y cuantifiquen la potencia del compuesto y las velocidades de reacción. Esta información, sola o bien en combinación con otra información, permitiría que se determine la cantidad de compuesto requerida para producir un efecto farmacológico dado.

30

Medidas de inhibición de K_i de Catepsina *in vitro*

35

Las soluciones madre de sustrato o inhibidor se compusieron de dimetilsulfóxido (DMSO) al 100% 10 mM (Rathburns, Glasgow, R.U.) y se diluyeron apropiadamente según se requirió. En todos los casos, la concentración de DMSO en los ensayos se mantuvo a menos de un 1 % (vol./vol.). Se midieron las constantes de inhibición en el equilibrio (K_i^{SS}) para cada compuesto en condiciones de estado estacionario, monitorizando la actividad enzimática en función de la concentración del inhibidor. Se calcularon los valores sobre la suposición de un comportamiento competitivo puro (Cornish-Bowden, A. Fundamentals of enzyme kinetics Portland Press; 1995, 93-128.).

40

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

45

Se sometió a ensayo de forma rutinaria la catepsina S (0,25 nM final, Merck, N.º cat. E. Coli 219343) en Bis-Tris-propano 10 mM; pH 6,5 que contenía EDTA 1 mM, β -mercaptoetanol 5 mM, $CaCl_2$ 1 mM y Boc-Val-leu-Lys-AMC 45 μ M ($[S]=K_M$) (Sigma Chemical Company, Poole, Reino Unido).

50

Se sometió a ensayo de forma rutinaria la 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, $CaCl_2$ 1 mM y Z-Phe-Arg-AMC 60 μ M ($[S]=K_M$)(Bachem, Weil, am Rhein, Alemania).

55

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

Se sometió a ensayo de forma rutinaria la catepsina L hepática humana (0,25 nM final; Athens Research and Technology, GA, EE. UU.) en bis-tris propano 10 mM ; pH 6,5 que contenía EDTA 1 mM, 2-mercaptoetanol 5 mM, $CaCl_2$ 1 mM y Ac-Phe-Arg-AMC 4 μ M ($[S]=K_M$) (Bachem).

Medida de las constantes de unión macroscópica aparentes (Michaelis) (K_M^{app}) para sustratos

Se calculó la constante de unión macroscópica aparente (K_M^{app}) para cada sustrato, a partir de la dependencia de la actividad enzimática en función de la concentración de sustrato. Se representaron las velocidades observadas en el eje de ordenadas frente a la concentración de sustrato relacionada en el eje de abcisas y se ajustaron los datos por análisis de regresión directa (Prism v 3.02; GraphPad, San Diego, EE.UU.) usando la ecuación 1 (Cornish-Bowden, A. Fundamentals of enzyme kinetics Portland Press; 1995, 93-128.).

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

En la ecuación 1, " v_i " es la velocidad inicial observada, " V_{max}^{app} " es la actividad máxima observada a la concentración de sustrato de saturación, " K_M^{app} " es la constante de unión macroscópica aparente (Michaelis) para el sustrato, " $[S_0]$ " es la concentración de sustrato inicial.

Medida de las constantes de inhibición

Se determinó la constante de inhibición aparente (K_i) para cada compuesto basándose en que la inhibición era reversible y se producía por un mecanismo competitivo puro. Se calcularon los valores de K_i a partir de la dependencia de la actividad enzimática en función de la concentración del 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 de sustrato inicial, " K_i " es la constante de disociación aparente y " $[I]$ " es la concentración del inhibidor.

En situaciones en las que la constante de disociación aparente (K_i^{app}) se aproximó a las concentraciones de enzima, se calcularon los valores de K_i^{apa} usando una solución cuadrática en la forma descrita en 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 enzimática máxima, " E_o " es la concentración total de enzima, " K_i^{app} " es la constante de disociación aparente e " I_o " es la concentración del inhibidor. Se ajustaron las curvas por análisis de regresión no lineal (Prism) usando un valor fijo para la concentración enzimática. Se usó la ecuación 4 para explicar la cinética del sustrato, en la que " K_i " es la constante de inhibición, " $[S_0]$ " es la concentración de sustrato inicial y " K_i^{app} " es la constante de unión macroscópica aparente (Michaelis) para el sustrato (Morrison, 1982).

La velocidad de reacción de segundo orden de inhibidor con enzima

Donde fue aplicable, se analizó la dependencia de la concentración de la velocidad de reacción observada (k_{obs}) de cada compuesto con enzima determinando la velocidad de inactivación enzimática bajo condiciones de pseudo-primer orden en presencia de sustrato (Morrison, J.F., TIBS, 102-105, 1982; Tian, W.X. y Tsou, C.L., Biochemistry, 21, 1028-1032, 1982; Morrison, J.F. y Walsh, C.T., de Meister (Ed.), Advances in Enzymology, 61, 201-301, 1988; Tsou, C.L., de Meister (Ed.), Advances in Enzymology, 61, 381-436, 1988;). Se llevaron a cabo ensayos por adición de diversas concentraciones de inhibidor al tampón de ensayo que contenía sustrato. Se iniciaron los ensayos por la adición de enzima a la mezcla de reacción y se monitorizó el cambio en la fluorescencia con el tiempo. Durante el transcurso del

ensayo, se consumió menos de un 10 % del sustrato.

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

5 Se ajustaron las curvas de progreso de fluorescencia de actividad por análisis de regresión no lineal (Prism) usando la ec. 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 de estado estacionario en el equilibrio, "k_{obs}" es la constante de velocidad de pseudo-primer orden observada y "D" es la intersección a tiempo cero (es decir, el desplazamiento en el eje de ordenadas de la curva). Se obtuvo la constante de velocidad de segundo orden a partir de la pendiente de la línea de una curva de k_{obs} frente a la concentración de inhibidor (es decir, k_{obs}/[I]). Para corregir la cinética del sustrato, se usó la ec. 6, en la que "[S_o]" es la concentración de sustrato inicial y "K_M^{app}" es la constante de unión macroscópica aparente (Michaelis) para el sustrato.

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

15 Los compuestos de la invención, cuando se sometieron a prueba por los ensayos descritos anteriormente, presentan actividad inhibitoria de catepsina K con una constante de inhibición K_i *in vitro* de menos de o igual a 100 nM.

Incubaciones microsómicas hepáticas:

20 Se compraron microsomas de hígado de rata y humano de BD Gentest (Woburn, MA, EE. UU.) y se adquirió sal tetrasódica de β-nicotinamida-adenina-dinucleótido-2'-fosfato, forma reducida (NADPH) de Sigma-Aldrich (Poole, Dorset, Reino Unido). Se llevaron a cabo todas las incubaciones de microsomas de hígado en tampón fosfato de potasio 50 mM a pH 7,4, con una concentración de proteína microsómica final de 0,5 mg/ml. Se tomaron los compuestos a partir de soluciones madre de DMSO 5 mM y se diluyó en tampón de incubación para dar una concentración final de 25 μM, con una concentración final de DMSO de un 0,5% v/v. En resumen, se añadieron los compuestos al tampón de incubación junto con los microsomas de hígado y se incubó a 37°C durante 10 minutos. Después, se inició la reacción por la adición de NADPH, previamente disuelto en tampón de incubación, para dar una concentración final de 1 mM y volvió a incubar a 37°C. Se retiraron las alícuotas a 2 y 60 minutos y se desactivaron con un volumen igual de acetonitrilo frío. Después de mezclar vigorosamente, se retiró el material de proteína precipitado por filtración (placas de filtro Multiscreen Solvinert, Millipore, Bedford, MA, EE. UU.) y se analizó el filtrado por HPLC de fase inversa con detección espectrométrica de masas, usando monitorización de ión individual de las especies [M+H]⁺. Se determinó el recambio metabólico por comparación de áreas de picos de los cromatogramas iónicos del compuesto original a 2 y a 60 minutos y se expresó como porcentaje que queda en 1 hora.

Incubaciones de plasma:

35 Se adquirió plasma humano y de rata de Innovative Research Inc. (Southfield, MI, EE. UU.). Se tomaron los compuestos a partir de soluciones madre de DMSO 5 mM y se añadieron al plasma, que se había incubado previamente a 37 °C, para dar una concentración final de 25 mM y se volvió a incubar. Se retiraron las alícuotas a 2 y 60 minutos y se desactivaron con un volumen igual de acetonitrilo frío. Después de mezclar vigorosamente, se retiró el material de proteína precipitado por filtración (placas de filtro Multiscreen Solvinert, Millipore, Bedford, MA, EE. UU.) y se analizó el filtrado por HPLC de fase inversa con detección espectrométrica de masas, usando monitorización de ión individual de las especies [M+H]⁺. Se determinó el recambio metabólico por comparación de áreas de picos de los cromatogramas iónicos del compuesto original a 2 y a 60 minutos y se expresó como porcentaje que queda en 1 hora.

Determinaciones de logD:

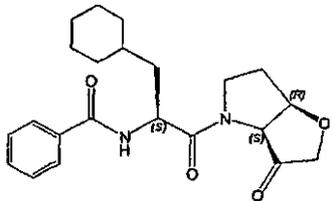
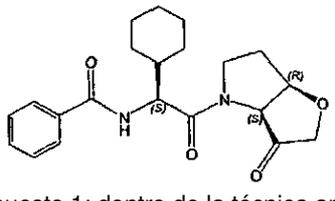
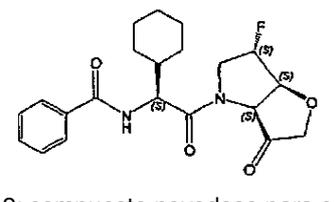
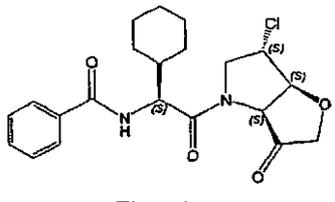
50 Se realizaron determinaciones de logD_(PBS) en placas de microvaloración de 96 pocillos usando un método de "matraz de agitación" miniaturizado. En resumen, se tomaron los compuestos a partir de soluciones madre de DMSO 10 mM y se añadieron a pocillos que contenían volúmenes iguales de solución salina tamponada con fosfato (10 mM; pH 7,4) (PBS) y 1-octanol (Sigma-Aldrich, Poole, Dorset, Reino Unido) para dar una concentración final de 50 μM. Después, se taparon las placas y se mezcló vigorosamente durante 1 hora sobre un agitador de placa de microvaloración, después de lo cual se dejó reposar, permitiendo que se separaran las fases de octanol y el PBS. Se analizó la capa de PBS por HPLC de fase inversa con detección espectrométrica de masas, usando monitorización de ión individual de la especie [M+H]⁺. Se determinó el logD_(PBS) por comparación del área de pico del cromatograma iónico del compuesto en la fase de PBS con la de un estándar 50 μM del mismo compuesto disuelto en acetonitrilo/agua (50:50) y se calculó usando la siguiente fórmula:

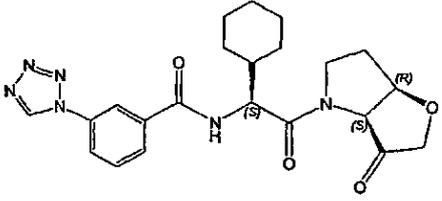
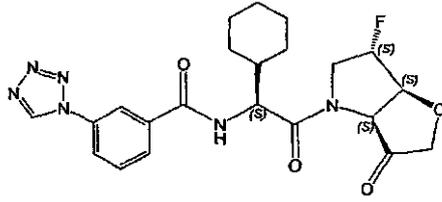
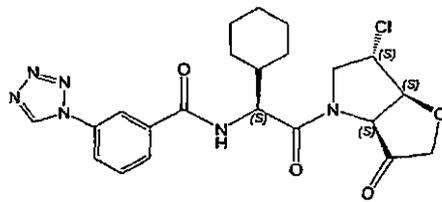
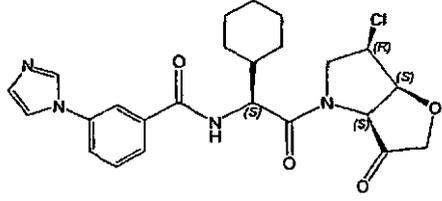
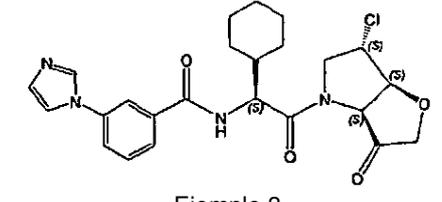
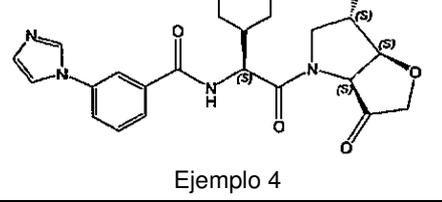
$$\text{LogD} = \text{Log} \left[\frac{\text{AUCstd} - \text{AUCpbs}}{\text{AUCpbs}} \right]$$

5 En la que AUCstd y AUCpbs son las áreas de pico de los cromatogramas iónicos de estándar y de prueba, respectivamente. También se realizaron determinaciones de $\text{LogD}_{(\text{PBS})}$ usando PBS at pH 6,9 y 5,5 ajustando el pH del tampón antes del comienzo del ensayo, con HCl 0,1 M.

10 Diversas modificaciones y variaciones de los aspectos descritos de la invención serán evidentes para los en la técnica sin apartarse del alcance ni del espíritu de la invención. Aunque se ha descrito la invención junto con las realizaciones preferidas específicas, se debe entender que la invención según se reivindica no se debe limitar indebidamente a estas realizaciones específicas. De hecho, se pretende que diversas modificaciones de los modos descritos de llevar a cabo la invención, que son obvias para los expertos en los campos relevantes estén dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

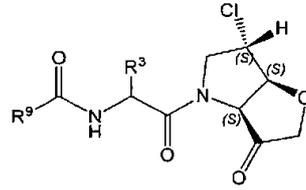
15 Tabla 1: Propiedades biológicas para compuestos de ejemplo, compuesto de la técnica anterior (38) (documento WO-A-02057270, p. 151) y compuestos 1-5 novedosos.

Compuesto	Ki (nM) frente a Cat. S <i>in vitro</i>	Ki (nM) frente a Cat. K <i>in vitro</i>
 <p>Compuesto de la técnica anterior 38 (documento WO-A- 02057270, p. 151)</p>	555	> 4000
 <p>Compuesto 1; dentro de la técnica anterior (pero no específicamente ejemplificado en ella) (Quibell, M. et al. documento WO 02057270)</p>	225	305
 <p>Compuesto 2; compuesto novedoso para comparación.</p>	59	95
 <p>Ejemplo 1</p>	8,5	35

 <p>Compuesto 3; dentro de la técnica anterior (pero no específicamente ejemplificado en ella) (Quibell, M. et. al documento WO 02057270).</p>	<p>170</p>	<p>560</p>
 <p>Compuesto 4; compuesto novedoso para comparación.</p>	<p>50</p>	<p>340</p>
 <p>Ejemplo 2</p>	<p>3,6</p>	<p>27</p>
 <p>Compuesto 5; compuesto novedoso para comparación.</p>	<p>32</p>	<p>230</p>
 <p>Ejemplo 3</p>	<p>1,7</p>	<p>23</p>
 <p>Ejemplo 4</p>	<p>10,4</p>	<p>14,6</p>

REIVINDICACIONES

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



(I)

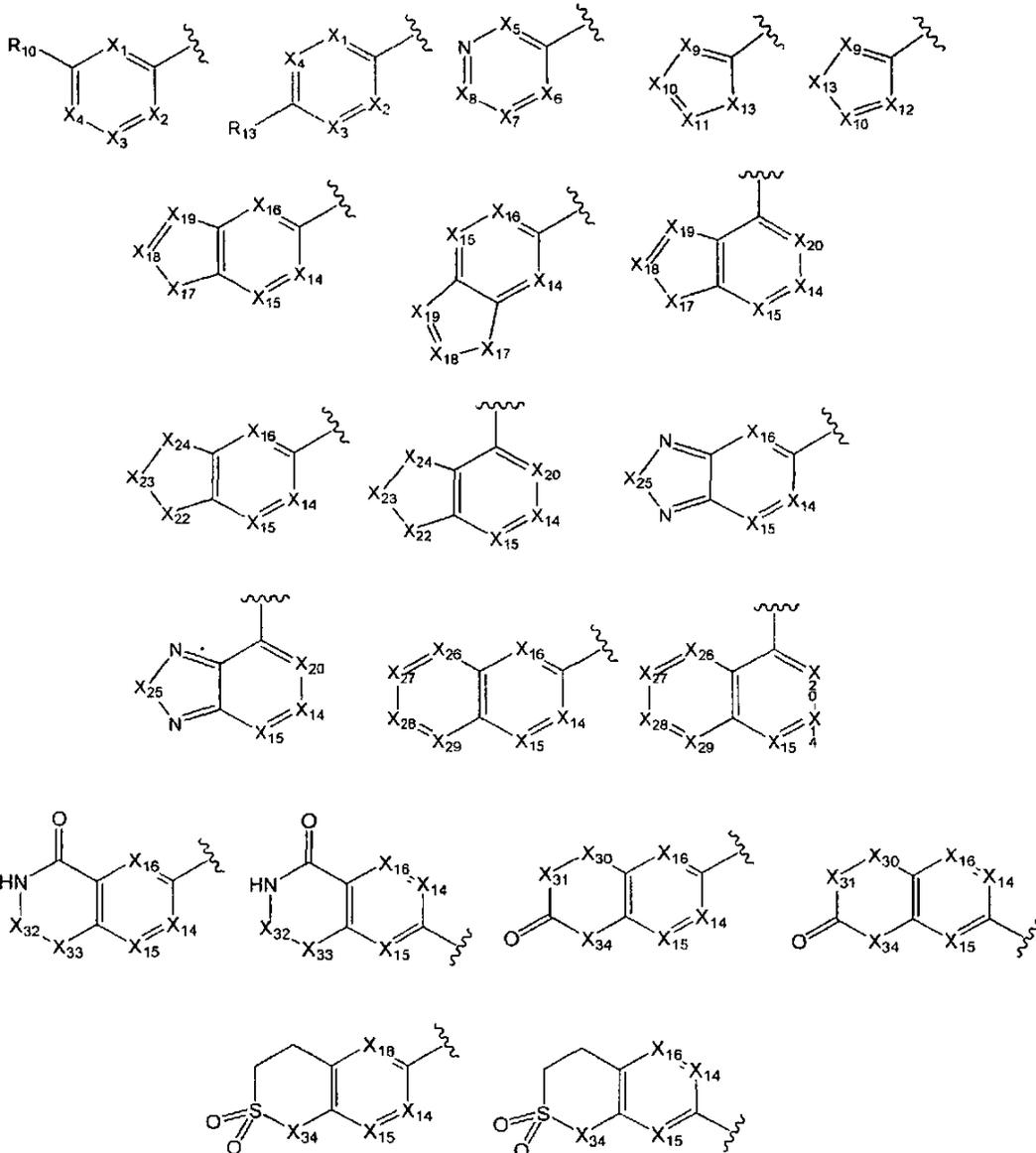
5

en el que:

R³ se selecciona de entre ciclopentilo y ciclohexilo,

10

R⁹ se selecciona de entre los siguientes:



15

en los que:

X₁, X₂, X₃, X₄, X₁₄, X₁₅, X₁₆ y X₂₀ se seleccionan cada uno independientemente de entre:

- CH, C-(alquil-C₁₋₆), C-(alcoxi-C₁₋₆), C-halo y N;
- 5 de modo que un máximo de dos de X₁, X₂, X₃, X₄, X₁₄, X₁₅, X₁₆ and X₂₀ se seleccionen de entre N, C-halo y C-(alcoxi-C₁₋₆);
- X₅, X₆, X₇ y X₈ se seleccionan cada uno independientemente de entre:
- 10 CH, C-(alquil-C₁₋₆), C-(alcoxi-C₁₋₆), C-halo, N y C-OH;
- de modo que un máximo de uno de X₅, X₆, X₇ y X₈ sea N, C-halo, C-OH o C-(alcoxi-C₁₋₆);
- X₉ y X₁₂ se seleccionan cada uno independientemente de entre:
- 15 CH, C-(alquil-C₁₋₆), C-(alcoxi-C₁₋₆), C-halo y N;
- X₁₀ y X₁₁ se seleccionan cada uno independientemente de entre:
- 20 CH, C-(alquil-C₁₋₆), C-(alcoxi-C₁₋₆), C-halo, N y R₁₀;
- X₁₉ se selecciona de entre:
- 25 CH, C-(alquil-C₁₋₆), C-(alcoxi-C₁₋₆), C-C(O)NH₂, C-C(O)NH(alquil-C₁₋₆), C-C(O)N(alquil-C₁₋₆)₂, C-halo y N;
- X₁₈ se selecciona de entre:
- 30 CH, C-(alquil-C₁₋₆), C-(alcoxi-C₁₋₆), C-NH₂, C-N(alquil-C₁₋₆)₂, C-NH(alquil-C₁₋₆), C-NHC(O)-alquil-C₁₋₆, C-halo y N;
- o cuando X₁₉ es CH, C-(alquil-C₁₋₆) o C-halo entonces X₁₈ se puede seleccionar adicionalmente de entre C-C(O)NH₂ y C-C(O)N(alquil-C₁₋₆)₂;
- X₁₃ y X₁₇ se seleccionan cada uno independientemente de entre:
- 35 O, S, NH y N-(alquil-C₁₋₆);
- X₂₂ y X₂₄ se seleccionan cada uno independientemente de entre:
- 40 CH₂, CH-(alquil-C₁₋₆), O, S, NH, NMe y >C=O;
- R₂₃ se selecciona de entre:
- 45 CH₂, CH-(alquil-C₁₋₆), C-(alquil-C₁₋₆)₂, NH y NMe;
- o cuando X₂₂ o bien X₂₄ son distintos de >C=O, entonces X₂₃ puede ser adicionalmente >C=O o S(O)₂;
- R₂₅ se selecciona de entre:
- 50 O, S, NH y N(alquil-C₁₋₆);
- X₂₆, X₂₇, X₂₈ y X₂₉ se seleccionan cada uno independientemente de entre:
- 55 CH, C-(alquil-C₁₋₆), C-(alcoxi-C₁₋₆), C-OH, C-halo y N;
- de modo que un máximo de dos de X₂₆, X₂₇, X₂₈ y X₂₉ se seleccionan de entre C-(alcoxi-C₁₋₆), C-OH, C-halo y N;
- R₃₀ se selecciona de entre:
- 60 CH₂, CH₂CH₂, NH, NMe, O, S y >C=O;
- R₃₁ se selecciona de entre:
- 65 CH₂, NH y NMe;
- o cuando X₃₀ es distinto de >C=O, O o S, entonces X₃₁ puede ser adicionalmente >C=O o O;
- R₃₂ se selecciona de entre:

CH₂, CH₂CH₂, NH, NMe y >C=O;

R₃₃ se selecciona de entre:

5 CH₂, NH y NMe;

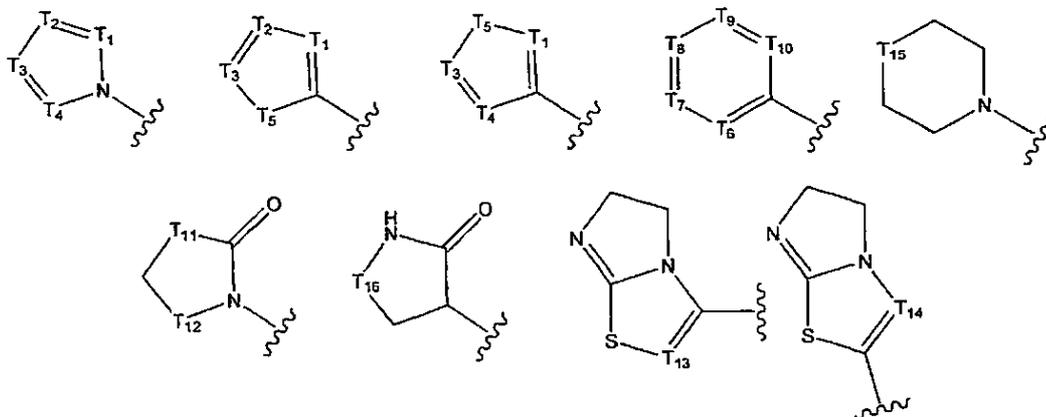
o cuando X₃₂ es distinto de >C=O, entonces X₃₃ puede ser adicionalmente >C=O u O;

R₃₄ se selecciona de entre:

10

NH y NMe;

R₁₀ se selecciona de entre:



15

en el que:

T₁, T₂, T₃ y T₄ se seleccionan cada uno independientemente de entre:

20

CH, C-(alquil-C₁₋₆), C-(alcoxi-C₁₋₆), C-NH₂, C-NH(alquil-C₁₋₆), C-N(alquil-C₁₋₆)₂, C-halo y N;

de modo que un máximo de uno de T₁, T₂, T₃ y T₄ sea C-(alcoxi-C₁₋₆), C-NH₂, C-NH(alquil-C₁₋₆), C-N(alquil-C₁₋₆)₂ o C-halo;

25

T₅ se selecciona de entre:

O, S, NH y N(alquil-C₁₋₆);

30 T₆, T₇, T₈, T₉ y T₁₀ se seleccionan cada uno independientemente de entre:

CH, C-(alquil-C₁₋₆), C-(alcoxi-C₁₋₆), C-NH₂, C-NH(alquil-C₁₋₆), C-N(alquil-C₁₋₆)₂, C-halo y N;

de modo que un máximo de dos de T₆, T₇, T₈, T₉ y T₁₀ se seleccionan de entre C-(alcoxi-C₁₋₆), C-NH₂, C-NH(alquil-C₁₋₆), C-N(alquil-C₁₋₆)₂, C-halo y N;

35

T₁₁ se selecciona de entre:

CH₂, NH y N(alquil-C₁₋₆);

40

T₁₂ se selecciona de entre:

CH₂, NH, N(alquil-C₁₋₆) y >C=O;

45 T₁₃ y T₁₄ se seleccionan cada uno independientemente de entre:

CH, C-(alquil-C₁₋₆) y C-halo;

T₁₅ se selecciona de entre:

50

O, NH y N(alquil-C₁₋₆);

T₁₆ se selecciona de entre:

CH₂ y >C=O;

5

o R₁₀ se selecciona de entre:

10 H, alquil-C₁₋₆, OH, alcoxi-C₁₋₆, NO₂, halo, CN, C(O)NH₂, C(O)NH(alquil-C₁₋₆), C(O)N(alquil-C₁₋₆)₂, C(O)NH(cicloalquil-C₃₋₆), S(O)₂NH₂, S(O)₂(alquil-C₁₋₆), S(O)₂NH(alquil-C₁₋₆), S(O)₂N(alquil-C₁₋₆)₂, S(O)₂NH(cicloalquil-C₃₋₆) y (CH₂)_n-NR¹¹R¹²;

en el que n es 0 ó 1;

15 y R¹¹ se selecciona de alquil-C₁₋₆, C(O)-alquil-C₁₋₆, C(O)(cicloalquil-C₃₋₆), C(O)(aril), C(O)NH₂, C(O)NH(alquil-C₁₋₆), C(O)N(alquil-C₁₋₆)₂, C(O)NH(cicloalquil-C₃₋₆), C(O)O(alquil-C₁₋₆), C(O)O(cicloalquil-C₃₋₆), C(O)O(aril), S(O)₂(alquil-C₁₋₆), S(O)₂(cicloalquil-C₃₋₆), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(alquil-C₁₋₆), S(O)₂N(alquil-C₁₋₆)₂, S(O)₂NH(cicloalquil-C₃₋₆) y S(O)₂(aril);

20 y R¹² se selecciona de entre H y alquil-C₁₋₆.

R₁₃ se selecciona de entre:

25 C(O)NH₂, C(O)NH(alquil-C₁₋₆), C(O)N(alquil-C₁₋₆)₂, C(O)NH(cicloalquil-C₃₋₆), S(O)₂NH₂, S(O)₂(alquil-C₁₋₆); S(O)₂NH(alquil-C₁₋₆), S(O)₂N(alquil-C₁₋₆)₂, S(O)₂NH(cicloalquil-C₃₋₆) y (CH₂)_n-NR¹⁴R¹⁵;

25

en el que n es 0 ó 1;

30 y R₁₄ se selecciona de entre H, alquil-C₁₋₆, C(O)-alquil-C₁₋₆, C(O)(cicloalquil-C₃₋₆), C(O)(aril), C(O)NH₂, C(O)NH(alquil-C₁₋₆), C(O)N(alquil-C₁₋₆)₂, C(O)NH(cicloalquil-C₃₋₆), C(O)O(alquil-C₁₋₆), C(O)O(cicloalquil-C₃₋₆), C(O)O(aril), S(O)₂(alquil-C₁₋₆), S(O)₂(cicloalquil-C₃₋₆), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(alquil-C₁₋₆), S(O)₂N(alquil-C₁₋₆)₂, S(O)₂NH(cicloalquil-C₃₋₆) y S(O)₂(aril);

30

y R¹⁵ se selecciona de entre H y alquil-C₁₋₆.

35 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

R³ se selecciona de entre ciclopentilo y ciclohexilo,

40 X₁, X₂, X₃, X₄, X₁₄, X₁₅, X₁₆ y X₂₀ se seleccionan cada uno independientemente de entre:

40

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

de modo que un máximo de X₁, X₂, X₃, X₄, X₁₄, X₁₅, X₁₆ y X₂₀ se eligen como N o C-Cl o C-OMe;

45 X₅, X₆, X₇ y X₈ se seleccionan independientemente de entre:

45

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

de modo que un máximo de uno de X₅, X₆, X₇ y X₈ se elige como N o C-Cl o C-OH o C-OMe;

50

X₉ y X₁₂ se seleccionan independientemente de entre:

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

55 X₁₀ y X₁₁ se seleccionan independientemente de entre:

55

CH, CMe, C-OMe, C-F, C-Cl, N y R₁₀;

R₁₉ se selecciona de entre:

60

CH, CMe, C-OMe, C-C(O)NH₂, C-C(O)NMe₂, C-F, C-Cl y N;

X₁₈ se selecciona de entre:

65 CH, CMe, C-OMe, C-NH₂, C-NMe₂, 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} se puede seleccionar adicionalmente de entre C-C(O)NH₂ y C-C(O)NMe₂;

X_{13} y X_{17} se seleccionan independientemente de entre: O, S, NH y NMe.

5

X_{22} y X_{24} se seleccionan independientemente de entre:

CH₂, CHMe, O, S, NH, NMe y >C=O;

10 R_{23} se selecciona de entre:

CH₂, CHMe, CMe₂, NH y NMe;

o cuando X_{22} o bien X_{24} son distintos de >C=O, entonces X_{23} puede ser adicionalmente >C=O o >S(O)₂;

15

R_{25} se selecciona de entre:

O, S, NH y NMe;

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

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

de modo 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;

25 R_{30} se selecciona de entre:

CH₂, CH₂CH₂NH, NMe, O, S y >C=O;

R_{31} se selecciona de entre:

30

CH₂, NH y NMe;

o cuando X_{30} es distinto de >C=O, O o S, entonces X_{31} puede ser adicionalmente >C=O u O;

35 R_{32} se selecciona de entre:

CH₂, NH, NMe y >C=O;

R_{33} se selecciona de entre:

40

CH₂, NH y NMe;

o cuando X_{32} es distinto de >C=O, entonces X_{33} puede ser adicionalmente >C=O u O;

45 R_{34} se selecciona de entre:

NH y NMe;

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

50

CH, CMe, C-OMe, C-NH₂, C-NHMe, C-NMe₂, C-F, C-Cl y N;

de modo que un máximo de uno de T_1 , T_2 , T_3 y T_4 se elige como C-OMe, C-NH₂, C-NHMe, C-NMe₂, C-F y C-Cl;

55 T_5 se selecciona de entre:

O, S, NH y NMe.

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

60

CH, CMe, C-OMe, C-NH₂, C-NHMe, C-NMe₂, C-F, C-Cl y N;

de modo que un máximo de dos de T_6 , T_7 , T_8 , T_9 y T_{10} se eligen como C-OMe, C-NH₂, C-NHMe, C-NMe₂, C-F, C-Cl y N;

65 T_{11} se selecciona de entre:

CH₂, NH y NMe;

T₁₂ se selecciona de entre:

5 CH₂, NH, NMe y >C=O;

T₁₃ y T₁₄ se seleccionan independientemente de entre: CH, CMe, C-F y C-Cl;

T₁₅ se selecciona de entre:

10 O, NH y NMe;

T₁₆ se selecciona de entre:

15 CH₂ y >C=O;

o R₁₀ se selecciona de entre:

20 H, Me, OH, OMe, OEt, OiPr, NO₂, F, Cl, Br, CN, C(O)NH₂, C(O)NHMe, C(O)NMe₂ y (CH₂)_n-NR¹¹R¹²:
en el que n = 0 ó 1

y R¹¹ se selecciona de entre H, Me, acetyl, C(O)NH₂, C(O)NMe₂:

25 y R¹² se selecciona de entre H y Me;

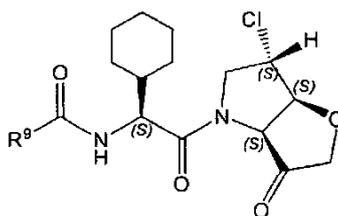
R₁₃ se selecciona de entre:

30 C(O)NH₂, C(O)NHMe, C(O)N(Me)₂, C(O)NH(ciclopropil), S(O)₂NH₂, S(O)₂(Me), S(O)₂NH(Me); S(O)₂N(Me)₂, S(O)₂NH(ciclopropil) y (CH₂)_n-NR¹⁴R¹⁵;

en el que n es 0 ó 1;

35 y R¹⁴ se selecciona de entre H, Me, C(O)Me, C(O)Et, C(O)(ciclopropil), C(O)Ph, C(O)NH₂, C(O)NH(Me), C(O)N(Me)₂, C(O)NH(ciclopropil), C(O)O(Me), C(O)O(ciclopropil), C(O)OPh, S(O)₂(Me), S(O)₂(ciclopropil), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(Me), S(O)₂N(Me)₂, S(O)₂NH(ciclopropil) y S(O)₂Ph; y R₁₅ se selecciona de entre H y Me.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que es de fórmula la,



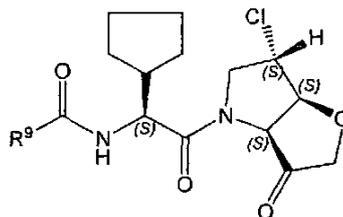
(Ia)

40

en el que R⁹ es como se define en la reivindicación 1.

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

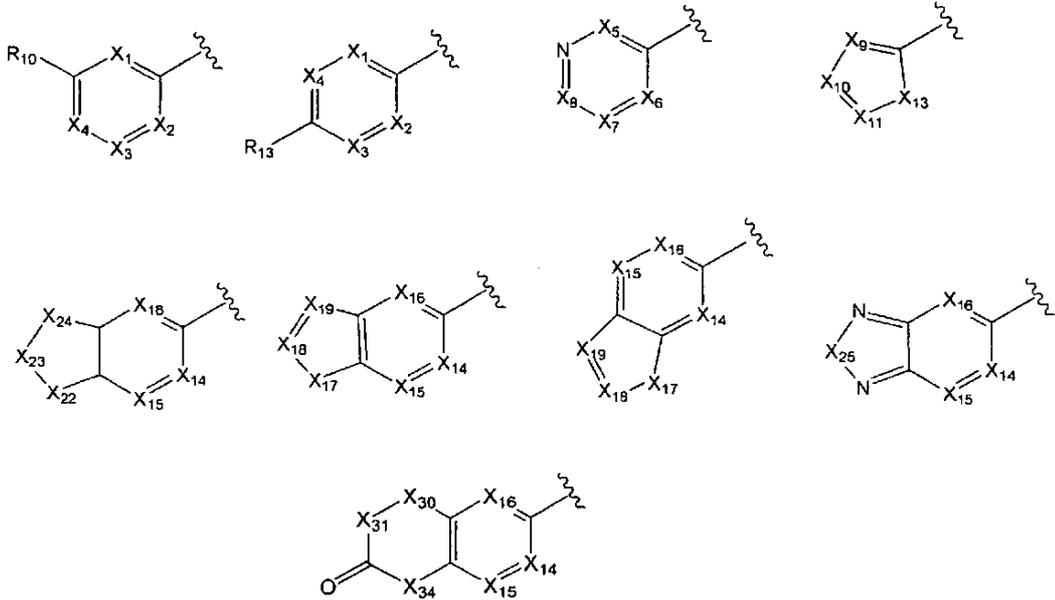
45



(Ib)

en el que R⁹ es como se define en la reivindicación 1.

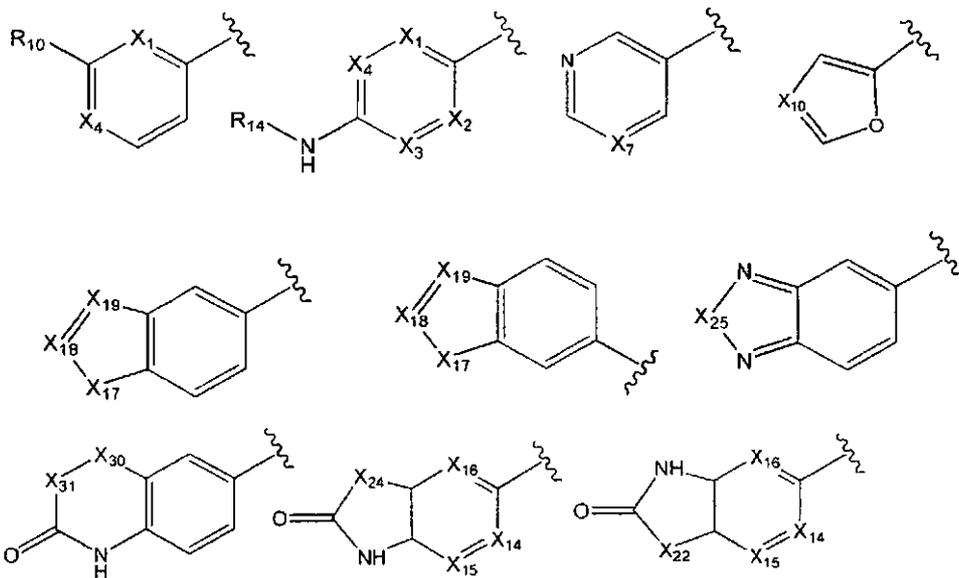
5. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que R⁹ se selecciona de entre:



5

en los que X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, X₆, X₇, X₈, X₉, X₁₀, X₁₁, X₁₃, X₁₄, X₁₅, X₁₆, X₁₇, X₁₈, X₁₉, X₂₂, X₂₃, X₂₄, X₂₅, X₃₀, X₃₁, X₃₄, R₁₀ y R₁₃ son como se definen en la reivindicación 1.

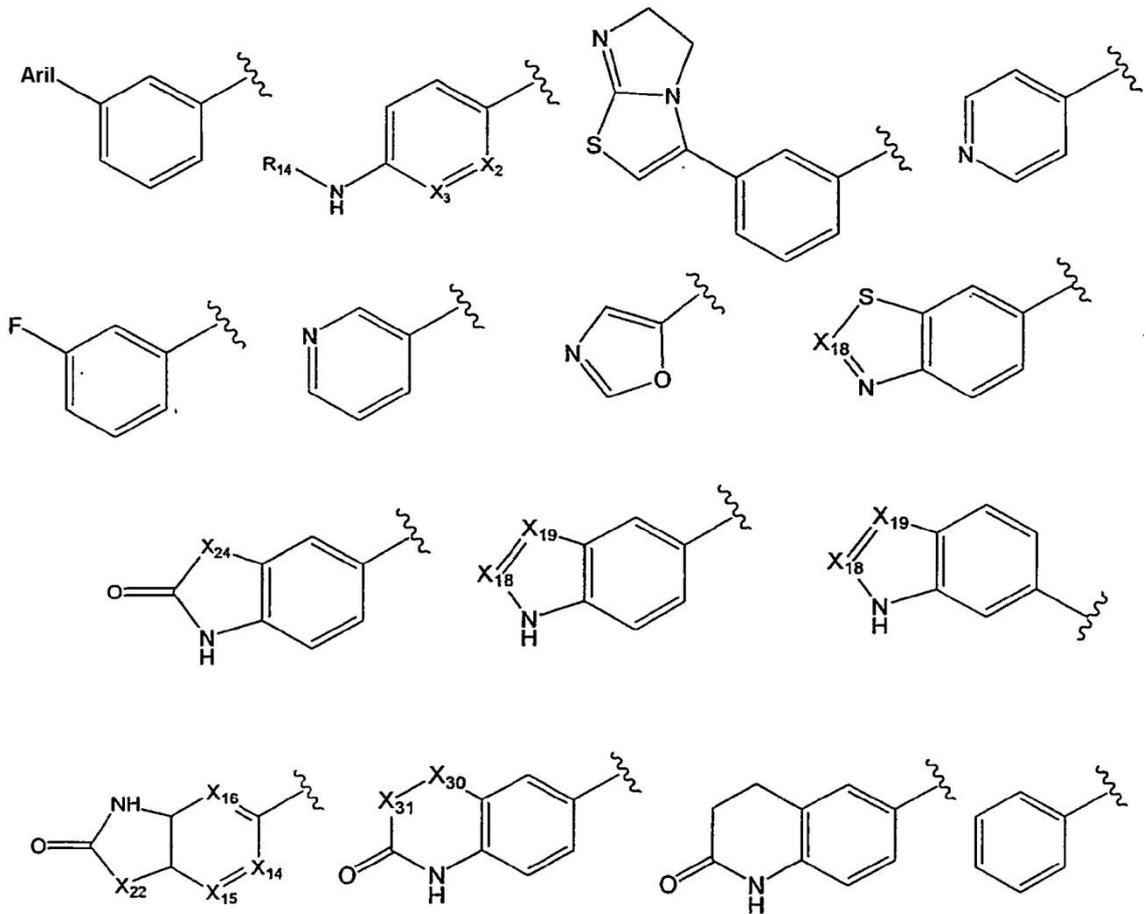
10 6. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que R⁹ se selecciona de entre:



15

en los que X₁, X₂, X₃, X₄, X₇, X₁₀, X₁₁, X₁₈, X₁₉, X₂₂, X₂₄, X₂₅, X₃₀, X₃₁, R₁₀ y R₁₄ son como se definen en la reivindicación 1.

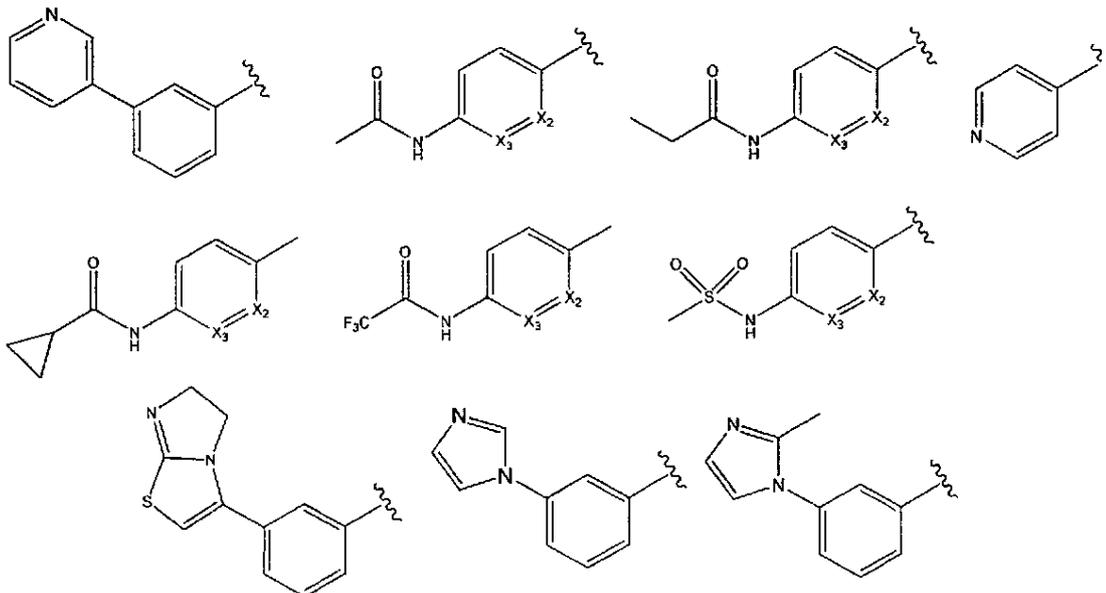
7. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que R⁹ se selecciona de entre:

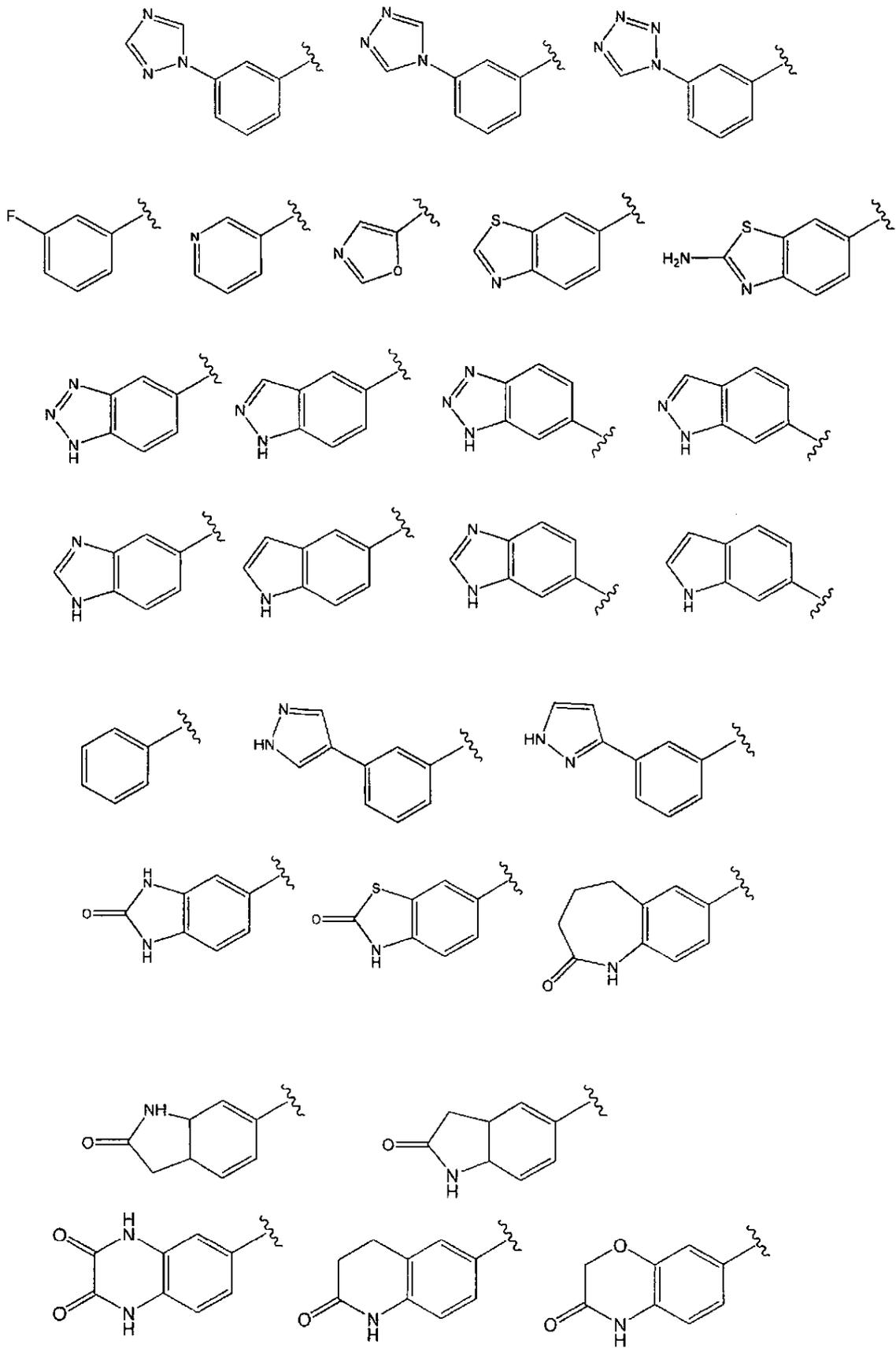


en los que arilo, X₂, X₃, X₁₈, X₁₉, X₂₂, X₂₄, X₃₀ y X₃₁ son como se definen en la reivindicación 1 y;

- 5 R₁₄ se selecciona de entre C(O)Me, C(O)Et, C(O)(ciclopropil), C(O)NH₂, C(O)NH(Me), C(O)N(Me)₂, C(O)NH(ciclopropil), C(O)O(Me), C(O)O(ciclopropil), S(O)₂(Me), S(O)₂(ciclopropil), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(Me), S(O)₂N(Me)₂, S(O)₂NH(ciclopropil) y S(O)₂Ph.

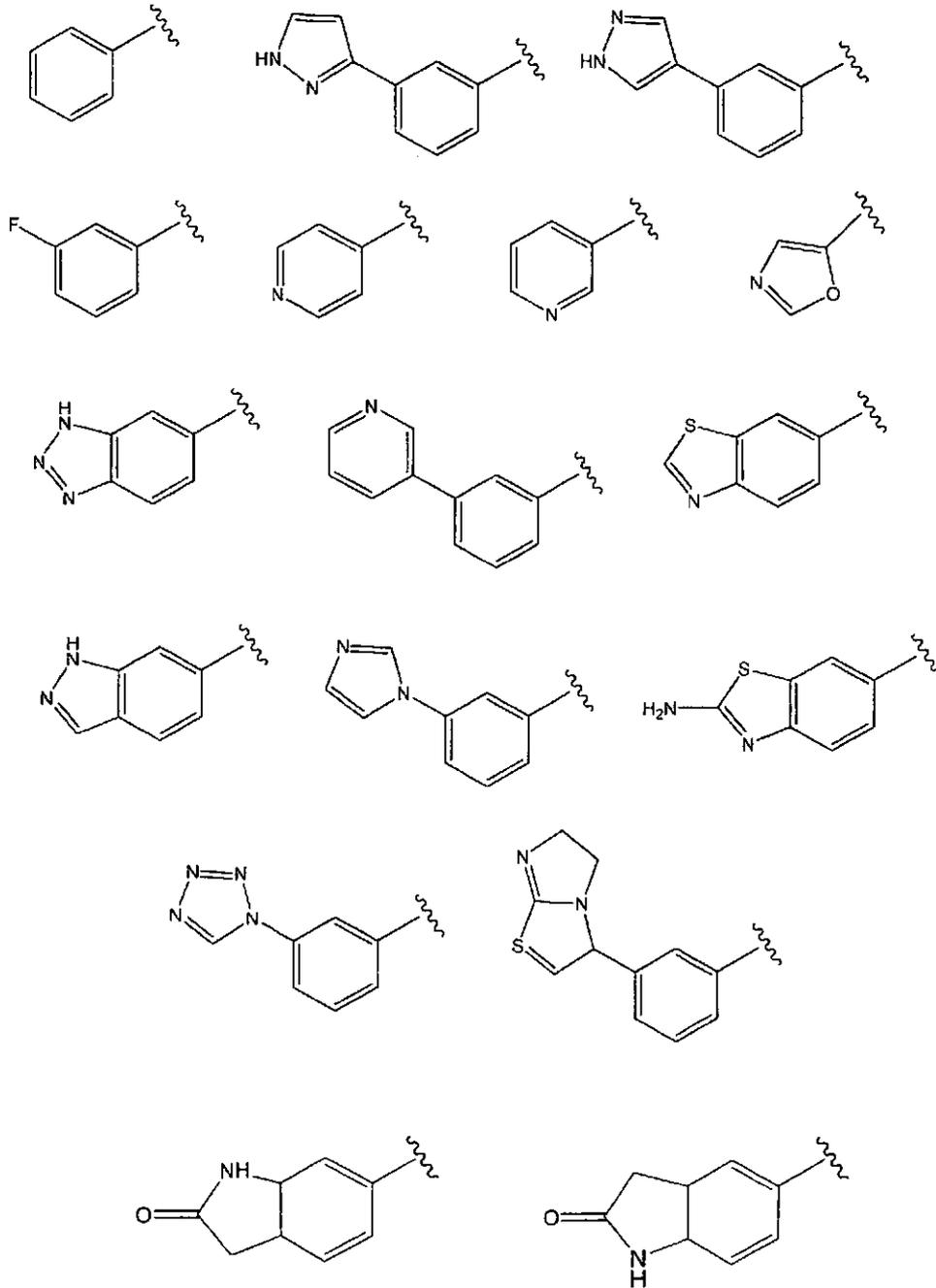
- 10 8. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que R⁹ se selecciona de entre:

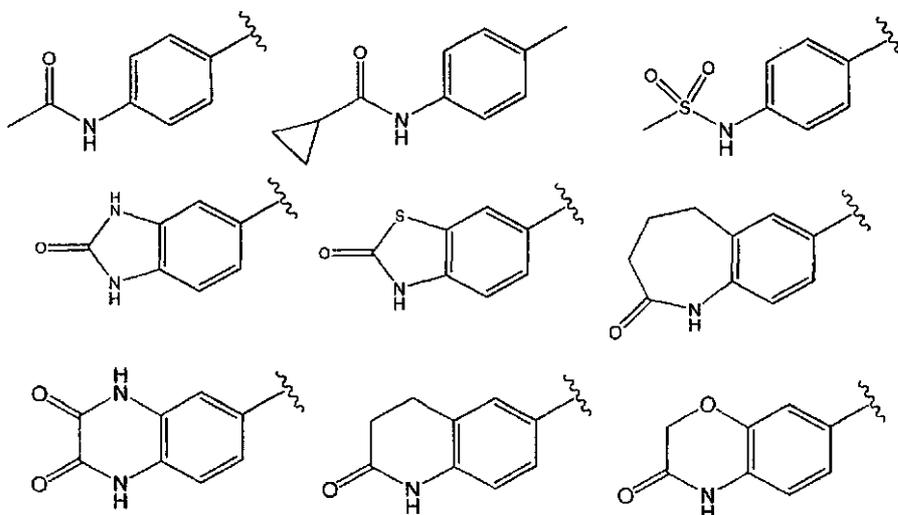




5 en los que X_2 y X_3 son como se definen en la reivindicación 1.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que R⁹ se selecciona de entre:





10. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, que se selecciona de los siguientes:

- 5 N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil) nicotinamida
 N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-3-(1H-tetrazol-1-il)benzamida
- 10 N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil) isonicotinamida
 N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-3-fluorobenzamida
- 15 N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-3-(1H-imidazol-1-il)benzamida
- 20 N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)benzamida
 N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil) benzamida
- 25 N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-3-(piridin-3-il)benzamida
 N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil) benzo[d]tiazol-6-carboxamida
- 30 N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-3-(5,6-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-3-il)benzamida
 N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-1H-indol-5-carboxamida
- 35 N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-3-(1H-pirazol-4-il)benzamida
- 40 N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-3-(1H-pirazol-3-il)benzamida
 N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-carboxamida
- 45 2-Amino-N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil) benzo[d]tiazol-6-carboxamida

ES 2 393 050 T3

- N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-1H-indazol-6-carboxamida
- 5 N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)oxazol-5-carboxamida
- N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-6-carboxamida
- 10 N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida
- N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-2-oxoindolin-5-carboxamida
- 15 N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-2-oxoindolin-6-carboxamida
- 20 4-Acetamido-N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)benzamida
- N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-4-(ciclopropanocarboxamido)benzamida
- 25 N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-4-(metilsulfonamido)benzamida
- N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida
- 30 N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-6-carboxamida
- 35 N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-carboxamida
- N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-carboxamida
- 40 N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil) nicotinamida
- N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-3-(1H-tetrazol-1-il)benzamida
- 45 N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)isonicotinamida
- N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-3-fluorobenzamida
- 50 N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-3-(1H-imidazol-1-il)benzamida
- 55 N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)benzamida
- N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil) benzamida
- 60 N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-3-(piridin-3-il)benzamida
- N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)benzo[d]tiazol-6-carboxamida
- 65 N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)

- 3-(5,6-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-3-il)benzamida
- 5 N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-1H-indol-5-carboxamida
- N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-3-(1H-pirazol-4-il)benzamida
- 10 N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-3-(1H-pirazol-3-il)benzamida
- N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-carboxamida
- 15 N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)benzo[d]tiazol-6-carboxamida
- N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-1H-indazol-6-carboxamida
- 20 N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)oxazol-5-carboxamida
- N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-6-carboxamida
- 25 N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida
- 30 N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-2-oxoindolin-5-carboxamida
- N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-2-oxoindolin-6-carboxamida
- 35 4-Acetamido-N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)benzamida
- N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-4-(ciclopropanocarboxamido)benzamida
- 40 N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-4-(metilsulfonamido)benzamida
- 45 N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida
- N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-6-carboxamida
- 50 N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-carboxamida
- N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-cloro-3-oxodihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-4(5H,6H,6aH)-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-carboxamida.
- 55
11. Una composición farmacéutica o veterinaria que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y un diluyente, excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable o veterinariamente aceptable.
- 60
12. Un proceso para preparar una composición farmacéutica o veterinaria de acuerdo con la reivindicación 11, comprendiendo dicho proceso mezclar un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 con un diluyente, excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable o veterinariamente aceptable.
- 65
13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso en tratamiento.

14. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en un ensayo para identificar otros compuestos candidatos adicionales que puedan inhibir una o más cisteína proteasas, en el que dicho ensayo es un ensayo de unión competitiva que comprende poner en contacto un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 con una cisteína proteasa y detectar cualquier cambio en la interacción entre el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y la cisteína proteasa.

15. Un método de validación de una cisteína proteasa conocida o teórica como objetivo terapéutico, comprendiendo el método:

(a) evaluar la unión *in vitro* de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1a 10 a una cisteína proteasa aislada, conocida o teórica, proporcionando una medida de potencia, y opcionalmente, una o más de las etapas de:

(b) evaluar la unión del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 a proteasas homólogas estrechamente relacionadas del objetivo y proteasas de mantenimiento general (por ejemplo, tripsina) para proporcionar una medida de la selectividad;

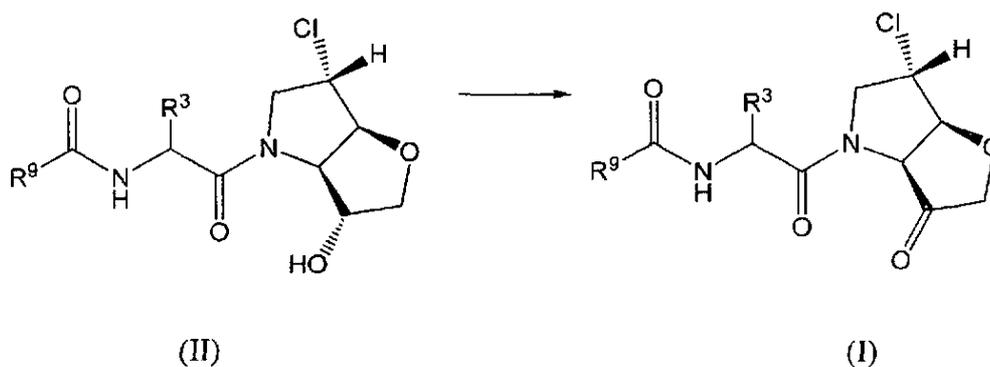
(c) monitorizar un marcador funcional basado en células de una actividad de cisteína proteasa particular, en presencia de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10; y

(d) monitorizar un marcador funcional basado en modelo animal de una actividad de cisteína proteasa particular, en presencia de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

16. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en la validación de una cisteína proteasa conocida o teórica como agente terapéutico.

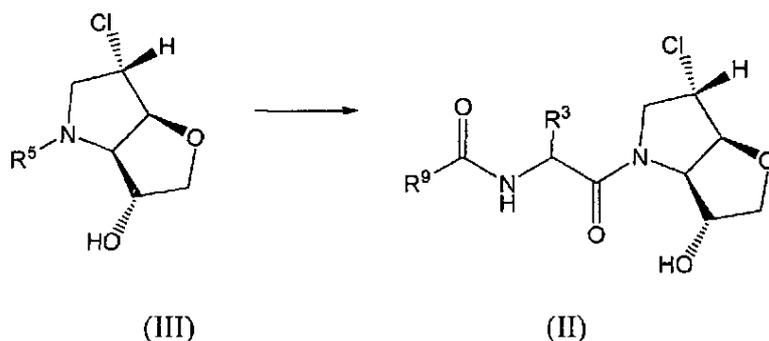
17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada de entre artritis reumatoide, artrosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), aterosclerosis, cardiovasculopatías que presentan daño significativo y remodelación de la matriz extracelular (MEC) y dolor crónico.

18. Un proceso de preparación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, comprendiendo dicho proceso tratar un compuesto de fórmula (II) con un agente oxidante,



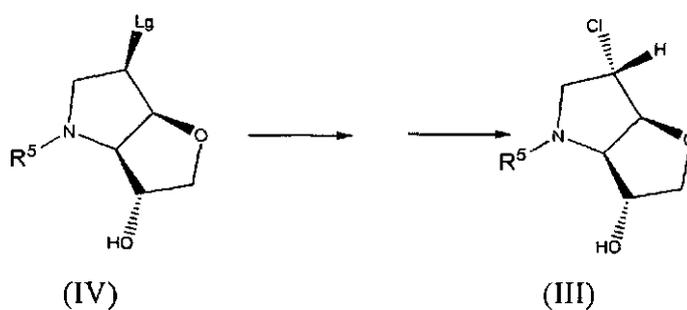
en el que R_3 y R^9 son como se definen en la reivindicación 1.

19. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 18, en el que dicho compuesto de fórmula (II) se prepara a partir de un compuesto de fórmula (III), en el que R^5 es un grupo protector o hidrógeno, comprendiendo dicho proceso tratar un compuesto de fórmula (IIIa) ($R^5 = H$) con un compuesto de fórmula $R^9CONHCH(R^3)COOH$



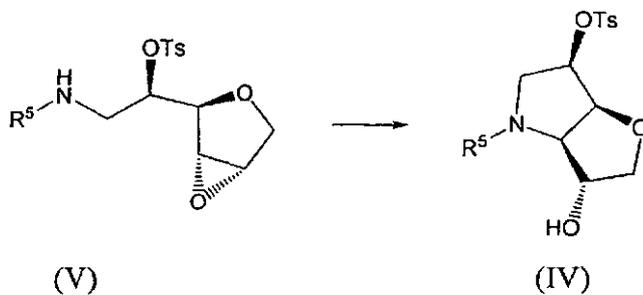
20. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 19, en el que dicho compuesto de fórmula (III) ($R^5 = H$) se prepara tratando un compuesto de fórmula (IV) en el que Lg es tosilato con un exceso de cloruro de litio en DMF a 130°C.

5



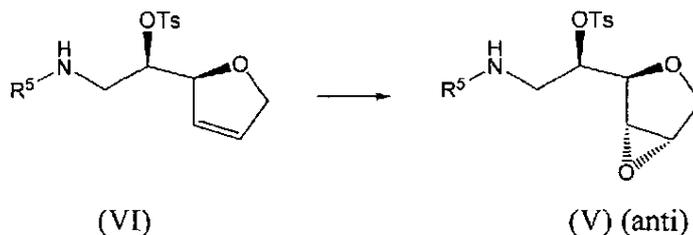
21. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 20, en el que dicho compuesto de fórmula (IV) se prepara hidrogenando un compuesto de fórmula (V), en el que R^5 es benciloxicarbonilo (Cbz), en presencia de un catalizador de paladio.

10



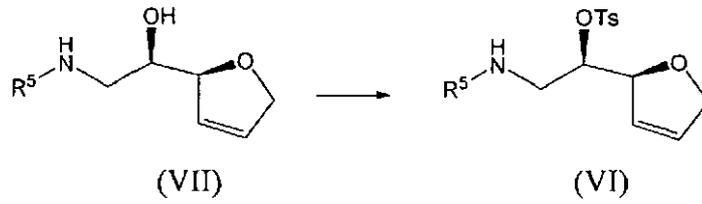
22. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 21, en el que dicho compuesto de fórmula (V) se prepara tratando un compuesto de fórmula (VI) con mCPBA o un dioxirano,

15



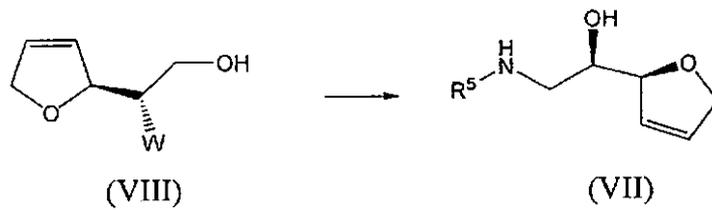
23. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 22, en el que dicho compuesto de fórmula (V) se prepara tratando un compuesto de fórmula (VII) con (a) cloruro de tosilato en piridina o (b) cloruro de tosilato en diclorometano y trietilamina

20



24. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 23, en el que dicho compuesto de fórmula (VII) se prepara por las etapas de:

- 5 (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIII), en el que W es halógeno u OTs, con amoniaco acuoso y alcohol;
 y
 10 (b) convertir el producto formado en la etapa (a) a un compuesto de fórmula (VII).



25. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 24, en el que dicho compuesto de fórmula (VIII) se prepara tratando un compuesto de fórmula (IX) con cinc en isopropanol acuoso

15

