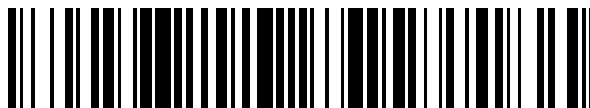


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 491 390**

21 Número de solicitud: 201330129

51 Int. Cl.:

**C07C 237/40** (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

**04.02.2013**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**05.09.2014**

Fecha de la concesión:

**15.06.2015**

45 Fecha de publicación de la concesión:

**22.06.2015**

56 Se remite a la solicitud internacional:

**PCT/ES2014/070071**

73 Titular/es:

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
(100.0%)**

**Vicerrectorado de Investigación. Rectorado UCM,  
Avda. de Séneca, 2  
28040 Madrid (Madrid) ES**

72 Inventor/es:

**LÓPEZ RODRÍGUEZ, María Luz ;  
ORTEGA GUTIÉRREZ, Sílvia ;  
MARTÍN-FONTECHA CORRALES, María Del Mar ;  
BALABASQUER PEÑA, Moisés y  
ORTEGA NOGALES, Francisco Jesús**

74 Agente/Representante:

**ZEA CHECA, Bernabé**

54 Título: **NUEVOS INHIBIDORES DE LA ENZIMA ISOPRENILCISTEINA  
CARBOXIMETILTRANSFERASA (ICMT)**

57 Resumen:

Nuevos inhibidores de la enzima isoprenilcisteína carboximetiltransferasa (ICMT).

La presente invención se refiere a nuevos inhibidores de la enzima isoprenilcisteína carboximetiltransferasa, sus procedimientos de síntesis y el uso como agentes antitumorales. Dichos inhibidores son derivados de aminas alifáticas y son útiles en la prevención y/o tratamiento de patologías medidas por la enzima ICMT.

ES 2 491 390 B1

## DESCRIPCIÓN

Nuevos inhibidores de la enzima isoprenilcisteína carboximetiltransferasa (ICMT)

5 La presente invención se refiere a determinados compuestos que presentan actividad como inhibidores de la enzima isoprenilcisteína carboximetiltransferasa (ICMT). Los compuestos de la presente invención son por lo tanto útiles en la prevención y/o tratamiento de patologías mediadas por la enzima ICMT, en particular procesos antitumorales.

## 10 ESTADO DE LA TÉCNICA

Aproximadamente un 30% de los tumores presentan mutaciones en las proteínas Ras, incluyendo el 50% de los cánceres de colon, el 30% de los de pulmón y hasta el 90% de los tumores de páncreas. En estos tumores, la sobreactivación de Ras contribuye en gran medida a diversos aspectos del fenotipo oncológico, tales como la desregulación del ciclo de crecimiento celular y de los mecanismos de apoptosis, así como a los procesos de angiogénesis y metástasis. Ras es una GTPasa pequeña cuyo extremo C terminal contiene el motivo tetrapeptídico CAAX, donde C representa el aminoácido cisteína, A es un aminoácido alifático y X puede ser cualquier aminoácido. Ras sufre tres modificaciones post-traduccionales secuenciales. En primer lugar, las enzimas farnesiltransferasa (FTasa) o geranilgeraniltransferasa (GGTasa) unen un grupo farnesilo o geranilgeranilo a la cisteína de la secuencia CAAX. A continuación, la endoproteasa *Ras-converting enzyme 1* (Rce1) hidroliza el resto AAX y, por último, la proteína resultante es sustrato de la enzima isoprenilcisteína carboximetiltransferasa (ICMT), quien cataliza la metilación del grupo carboxilo terminal de la prenilcisteína. Se ha demostrado que en ausencia de sus modificaciones post-traduccionales Ras pierde la capacidad de inducir transformación tumoral. Debido a esto, las enzimas implicadas en el procesado post-traduccionales de Ras están recibiendo una gran atención como dianas para el desarrollo de nuevos antitumorales. Aunque la proteína FTasa ha sido objeto de diversos programas de química médica, los inhibidores de esta enzima no han mostrado eficacia en ensayos clínicos, hecho que se ha atribuido a que en ausencia de actividad FTasa es la enzima GGTasa quien cataliza la farnesilación del sustrato. Por tanto, las proteínas Rce1 e ICMT han surgido como nuevas dianas. De hecho, diversos resultados indican que la inhibición genética de la enzima ICMT i) interfiere con la correcta localización y, por tanto, con la actividad de dicha enzima; ii) induce la muerte de células tumorales y iii) disminuye el crecimiento tumoral in vivo. Asimismo, existen evidencias que señalan que ICMT podría ser mejor diana, al menos a priori, que Rce1. En este sentido, algunos productos naturales (spermatinamine, aplysamine 6, ciertas  $\beta$ -hidroxichalconas preniladas o flavanonas como el (S)-gabrol) se han descrito como inhibidores de la enzima ICMT (Buchanan, M. S., et al., Spermatinamine, the first natural product inhibitor of isoprenylcysteine carboxyl methyltransferase, a new cancer target. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 6860-6863; Buchanan, M. S., et al., Aplysamine 6, an alkaloidal inhibitor of isoprenylcysteine carboxyl methyltransferase from the Sponge *Pseudoceratina* sp. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1066-1067; Buchanan, M. S., et al., Small-molecule inhibitors of the cancer target, isoprenylcysteine carboxyl methyltransferase, from *Hovea parvicalyx*. *Phytochemistry* **2008**, *69*, 1886-1889), pero su potencia es en general limitada y carecen de buenas propiedades (*drug-like*) como fármacos. Recientemente se ha descrito el compuesto cysmethynil, un potente inhibidor de la enzima ICMT que presenta efectos antitumorales (Winter-Vann, A. M., et al., A small-molecule inhibitor of isoprenylcysteine carboxyl methyltransferase with antitumor activity in cancer cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, *102*, 4336-4341; Wang, M. et al., A small molecule inhibitor of isoprenylcysteine carboxymethyltransferase induces autophagic cell death in PC3 prostate cancer cells. *J. Biol. Chem.* **2008**, *283*, 18678-18684; Cushman, I. et al., Role of isoprenylcysteine carboxylmethyltransferase-catalyzed methylation in Rho function and migration. *J. Biol. Chem.* **2009**, *284*, 27964-27973) aunque sus propiedades farmacocinéticas limitan su aplicabilidad como fármaco. Por tanto, es necesaria la identificación de nuevos inhibidores de la enzima ICMT los

cuales puedan ser útiles para el tratamiento de procesos tumorales así como de otros desórdenes asociados con la función y la actividad de la enzima ICMT.

5 En la solicitud europea EP290393 se describe el compuesto  $N^1$ -etil- $N^2$ -{2-[etil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino]-2-oxoetil}- $N^2$ -octyl- $N^1$ -(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)glicinamida entre otros compuestos. Indicándose que presenta actividad como estabilizador de la luz, calor y oxidación.

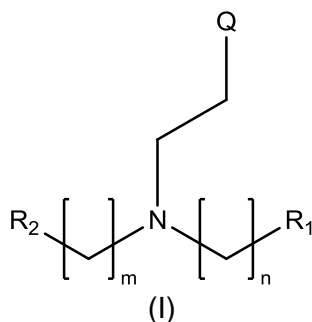
### EXPLICACIÓN DE LA INVENCIÓN

10

Los autores de la presente invención han descubierto que los compuestos de fórmula (I), descritos a continuación, son inhibidores de la enzima isoprenilcisteína carboximetiltransferasa (ICMT) y son, por tanto, útiles en la terapia como agentes antitumorales.

15

Por consiguiente, en un primer aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o una de sus sales, solvatos, formas cristalinas, estereoisómeros o profármacos farmacéuticamente aceptables



20

en donde:

n es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2;

m es un número entero seleccionado entre 1 y 2;

25

Q es un radical seleccionado entre  $-(CH_2)_4CH_3$ ,  $-(CH_2)_5CH_3$ ,  $-O(CH_2)_3CH_3$ ,  $-O(CH_2)_4CH_3$ ,  $-CH_2O(CH_2)_2CH_3$ ,  $-CH_2O(CH_2)_3CH_3$ ,  $-(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ,  $-(CH_2)_2O(CH_2)_2CH_3$ ,  $-(CH_2)_3OCH_3$ ,  $-(CH_2)_3OCH_2CH_3$ ,  $-O(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ,  $-O(CH_2)_2OCH_3$  y  $-CH_2O(CH_2)_2OCH_3$ ;

$R_1$  es un radical seleccionado entre  $-CONR_3R_4$ ,  $-COR_4$ ,  $-SO_2R_4$  y  $-SO_2NR_3R_4$ ;

30

$R_2$  es un radical seleccionado entre  $-CONR_5R_6$ ,  $-CONR_5CH_2R_6$ ,  $-COR_6$ ,  $-COCH_2R_6$ ,  $-COOR_6$ ,  $-COOCH_2R_6$ ,  $-SO_2R_6$ ,  $-SO_2CH_2R_6$ ,  $-SO_2NR_5R_6$ ,  $-SO_2NR_5CH_2R_6$ ,  $-CH_2NR_5R_6$ ,  $-CH_2NR_5CH_2R_6$ ,  $-CH_2NR_5COR_6$  y  $-CH_2NR_5SO_2R_6$ ;

$R_3$  y  $R_5$  son independientemente seleccionados entre H o un grupo alquilo( $C_1$ - $C_4$ ), ciclilo( $C_3$ - $C_6$ ), arilo( $C_6$ - $C_{10}$ ) o heterociclilo( $C_5$ - $C_{10}$ );

35

$R_4$  y  $R_6$  son independientemente seleccionados entre un grupo ciclilo( $C_3$ - $C_6$ ), arilo( $C_6$ - $C_{10}$ ) o heterociclilo( $C_5$ - $C_{10}$ ) opcionalmente sustituidos por al menos un grupo seleccionado entre: H, alquilo( $C_1$ - $C_4$ ), alcoxi( $C_1$ - $C_4$ ), halógeno,  $CF_3$ , OH,  $NO_2$ ,  $NH_2$ , COOH, CN, alquil( $C_1$ - $C_4$ )arilo( $C_6$ - $C_{10}$ ), alquil( $C_1$ - $C_4$ )carbonilo, alquil( $C_1$ - $C_4$ )éster, alquil( $C_1$ - $C_4$ )amida;

con la condición de que el compuesto no es  $N^1$ -etil- $N^2$ -{2-[etil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino]-2-oxoetil}- $N^2$ -octyl- $N^1$ -(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)glicinamida.

40

Un segundo aspecto de esta invención se refiere a la composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, solvatos, formas cristalinas, estereoisómeros o profármacos farmacéuticamente aceptables junto con un vehículo o adyuvante farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, la composición farmacéutica es una composición farmacéutica antitumoral.

45

En otro aspecto más, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, solvatos, formas cristalinas, estereoisómeros o profármacos farmacéuticamente aceptables, como se ha definido anteriormente, para su uso como medicamento.

5 Adicionalmente, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, solvatos, formas cristalinas, estereoisómeros o profármacos farmacéuticamente aceptables, como se ha definido anteriormente, en la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de patologías mediadas por la enzima ICMT en mamíferos, incluyendo humanos, siendo dicha patología seleccionada de manera preferente entre cáncer y trastornos celulares proliferativos.  
10

Alternativamente, este aspecto de la invención puede ser formulado como un método de prevención y/o tratamiento de un mamífero, incluyendo humanos, sufriendo o siendo susceptible de sufrir una patología mediada por la enzima ICMT, seleccionada preferentemente entre cáncer y trastornos celulares proliferativos, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, solvatos, formas cristalinas, estereoisómeros o profármacos farmacéuticamente aceptables en combinación con un vehículo o adyuvante farmacéuticamente aceptable.  
15

20 La presente invención comprende adicionalmente una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, solvatos, formas cristalinas, estereoisómeros o profármacos farmacéuticamente aceptables, en combinación con tratamientos contra el cáncer o trastornos celulares proliferativos conocidos, tales como un régimen de radioterapia o quimioterapia en combinación con agentes citostáticos o citotóxicos, agentes de tipo antibióticos, agentes alquilantes, agentes antimetabolito, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón, inhibidores de ciclooxigenasa (por ejemplo, inhibidores de COX-2), inhibidores de metaloproteasas matriciales, inhibidores de telomerasa, inhibidores de tirosina quinasa, agentes receptores de factores anticrecimiento, agentes anti-HER, agentes anti-EGFR, agentes anti-angiogenesis (por ejemplo, inhibidores de angiogenesis), inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores de la ruta de la transducción de señal ras-raf, inhibidores del ciclo celular, otros inhibidores de cdk, agentes de unión a tubulina, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II y similares.  
25  
30

35 Así, la presente invención se refiere también al uso de un compuesto de fórmula (I), según se ha definido anteriormente, para la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento o prevención de cáncer o trastornos celulares proliferativos en un paciente cuando dicho medicamento se administra en terapia simultánea, secuencial o combinada con un regimen de radioterapia o quimioterapia con uno o más agentes quimioterapéuticos.

40 Adicionalmente, la invención proporciona un producto o un kit que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, solvatos, formas cristalinas, estereoisómeros o profármacos farmacéuticamente aceptables, como se define anteriormente, o composiciones farmacéuticas de los mismos y uno o más agentes quimioterapéuticos, como una preparación combinada para el uso simultáneo, individual o secuencial contra el cancer o trastornos celulares proliferativos.  
45

Según realizaciones preferidas de la presente invención, éstas se refieren al uso o método de tratamiento de tipos específicos de cáncer que incluyen, pero sin limitación: carcinoma tal como de vejiga, de mama, colon, riñón, hígado, pulmón, incluyendo cáncer microcítico pulmonar, de esófago, de vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello uterino, tiroide, próstata y piel, incluyendo carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos de linaje linfóide incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkett; tumores hematopoyéticos de linaje mielóide, incluyendo leucemias mielógenas  
50

agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimal, incluyendo fibrosarcoma o rhabdomyosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; otros tumores incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratixantoma, cáncer tiroideo folicular y sarcoma de Kaposi.

Según otras realizaciones preferidas de la presente invención, éstas se refieren al uso o método de tratamiento de trastornos de proliferación celular específicos, tales como, por ejemplo, hiperplasia de próstata benigna, poliposis adenomatosa familiar, neurofibromatosis, psoriasis, proliferación de células lisas vasculares asociada con aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis y estenosis y reestenosis post-quirúrgica.

Un aspecto adicional de esta invención se refiere a los procesos de preparación de los compuestos de fórmula (I) que se describen en la presente invención.

A menos que se especifique de otra manera, cuando se hace referencia a los compuestos de fórmula (I) en sí, así como a cualquier composición farmacéutica de los mismos o a cualquier tratamiento terapéutico que los comprenda, la presente invención incluye todos los isómeros, tautómeros, hidratos, solvatos, complejos, metabolitos, profármacos, transportadores, *N*-óxidos y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención.

Un metabolito de un compuesto de fórmula (I) es cualquier compuesto en el que el mismo compuesto de fórmula (I) se convierte in vivo, por ejemplo después de la administración a un mamífero que lo necesite. Típicamente, sin representar de ninguna manera un ejemplo limitante, tras la administración de un compuesto de fórmula (I), este mismo derivado puede convertirse en una diversidad de compuestos, incluyendo, por ejemplo, derivados más solubles de tipo derivados hidroxilados, que se excretan fácilmente. Por tanto, dependiendo de la ruta metabólica que ocurra, cualquiera de estos derivados hidroxilados puede considerarse como un metabolito de los compuestos de fórmula (I).

En el contexto de la presente invención, los profármacos son cualquier compuesto unido covalentemente, que libera in vivo el compuesto activo de acuerdo con la fórmula (I).

Los *N*-óxidos son compuestos de fórmula (I), en los que el nitrógeno y oxígeno están en contacto a través de un enlace dativo.

Si en un compuesto de la presente invención está presente un centro quiral u otra forma de un centro isomérico, todas las formas de dicho isómero o isómeros, incluyendo enantiómeros y diastereómeros, y sus mezclas, forman parte de la presente invención. Los compuestos que contienen centro quiral pueden usarse como una mezcla racémica, una mezcla enantioméricamente enriquecida o bien la mezcla racémica puede separarse usando técnicas bien conocidas, obteniéndose de este modo un enantiómero individual que puede usarse en solitario. En los casos en los que los compuestos tengan dobles enlaces carbono-carbono no saturados, tanto los isómeros *cis* (*Z*) como los *trans* (*E*) se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

En casos en los que puedan existir compuestos en otras formas tautoméricas, tales como tautómeros de ceto-enol, cada forma tautomérica se contempla como incluida en la presente invención, aunque existan en equilibrio, o predominantemente en una forma.

Los procesos de preparación de la presente invención, pueden ser modificados para dar compuestos enantioméricamente puros, así como mezclas de estereoisómeros. Es posible preparar estereoisómeros específicos o mezclas específicas mediante diferentes procesos

incluyendo el uso de reactivos estereoespecíficos o por introducción de centros quirales en los compuestos durante el proceso de preparación. Adicionalmente, es posible preparar estereoisómeros una vez ha sido obtenido el compuesto mediante técnicas estándar de resolución conocidas por el experto en la materia.

5

En el contexto de la presente invención los siguientes términos tienen el significado que se detalla a continuación.

El término "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" se refiere a radicales derivados de hidrocarburos saturados, lineales o ramificados, de 1 a 4 átomos de carbono, y que se unen al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, etc.

10

El término "ciclilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a un radical derivado de un hidrocarburo cíclico, saturado o insaturado, de 3 a 6 átomos de carbono, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

15

El término "arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>" se refiere a un radical derivado de un sistema de anillo con 1-3 anillos, los anillos aromáticos, están aislados u opcionalmente condensados y tienen de 5-7 átomos de carbono cada uno, incluyendo por ejemplo fenilo, indenilo, naftilo, etc.

20

El término "heterociclilo C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>" se refiere a un radical derivado de un hidrocarburo monocíclico o policíclico, saturado, insaturado o aromático, de 5 a 10 átomos de carbono, opcionalmente condensados, en el cual al menos uno de los átomos de carbono del ciclo es sustituido por nitrógeno, oxígeno o azufre, por ejemplo furilo, imidazolilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolilo, quinolilo, benzofurilo, etc.

25

El término "alcoxiC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" se refiere a una cadena hidrocarbonada saturada lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono, es decir alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), unida a un átomo de oxígeno, es decir, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O.

30

El término "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "alquilC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ariloC<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>" se refiere a un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por un grupo arilo de 6 a 10 átomos de carbono tal como se definió anteriormente, por ejemplo bencilo, feniletilo, fenilpropilo, naftilmetilo, etc.

35

El término "alquilC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>carbonilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada saturada lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono, es decir alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), unida a un grupo C=O, es decir, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-CO.

40

El término "alquilC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>éster" se refiere a una cadena hidrocarbonada saturada lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono, es decir alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), unida a un grupo -O-CO, es decir, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-CO.

45

El término "alquilC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>amida" se refiere a una cadena hidrocarbonada saturada lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono, es decir alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), unida a un grupo -NH-CO, es decir, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-NH-CO.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" tal como se utiliza en la presente invención incluye cualquier sal susceptible de ser utilizada en formas farmacéuticas y que es capaz de proporcionar in vivo, directa o indirectamente, un compuesto de fórmula (I). La naturaleza de la sal no es crítica siempre y cuando sea farmacéuticamente aceptable.

50

Las sales del compuesto de fórmula (I) pueden obtenerse a partir de ácidos o bases, orgánicos o inorgánicos, por métodos convencionales bien conocidos por los técnicos en la materia, haciendo reaccionar el ácido o la base apropiado con el compuesto de fórmula (I).

5 Los profármacos pueden obtenerse, por ejemplo, a partir de un grupo hidroxilo libre que es convertido en un éster o de un grupo amino que es convertido en una amida, mediante procedimientos bien conocidos por los técnicos en la materia, haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (I) con un ácido carboxílico, un anhídrido o un haluro de ácido en presencia de una base o catalizador.

10 Los compuestos de la invención pueden estar en forma cristalina tanto como compuestos libres de solvatación o como solvatos (incluyendo hidratos), siendo por tanto objeto de la presente invención ambas formas. Los métodos de solvatación son generalmente conocidos en el estado de la técnica.

15 La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" tal como se emplea aquí, se refiere a la cantidad de un compuesto que, cuando se administra, es suficiente para prevenir el desarrollo o aliviar de algún modo, uno o más síntomas de la enfermedad a la que va dirigida. La dosis particular del compuesto a administrar de acuerdo con la presente invención será determinada de acuerdo con las circunstancias particulares del caso, incluyendo el compuesto, la ruta de administración, las condiciones particulares del paciente a tratar, y consideraciones similares.

20 La expresión "excipientes o adyuvantes farmacéuticamente aceptables" se refiere a materiales, composiciones o vehículos farmacéuticamente aceptables. Cada componente debe ser farmacéuticamente aceptable en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición farmacéutica. Debe ser adecuado para su uso en contacto con tejidos u órganos de humanos o animales sin provocar excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad u otros problemas o complicaciones conmensurables con una razonable relación beneficio/riesgo.

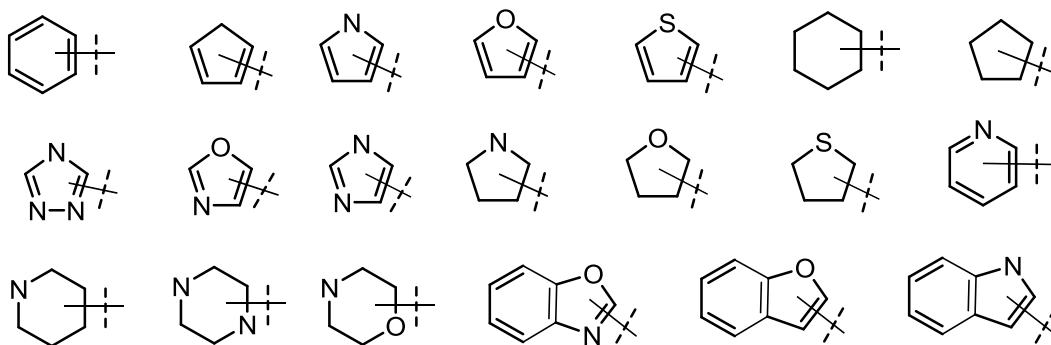
30 A lo largo de la presente invención, el término "tratamiento" se refiere a eliminación, reducción o mejora de la causa, los efectos o progresión de una condición; e incluye la reducción en el ratio de progresión, una parada en la progresión, mejora de la condición y cura de la condición. Tratamiento como medida profiláctica está también incluido. El término tratamiento incluye tratamientos y terapias de combinación, en donde dos o más tratamientos o terapias son combinadas, por ejemplo secuencial o simultáneamente.

35 El término "patología mediada por la enzima ICMT" se refiere a una patología en la que la enzima ICMT y/o la acción de la enzima ICMT es importante o necesaria, por ejemplo el inicio, progresión, expresión, etc. de dicha condición.

40 Según una realización preferida de la presente invención, los compuestos de fórmula (I), según se definen en el primer aspecto de la presente invención, son aquellos donde:  
 $R_2$  es un radical seleccionado entre  $-\text{CONR}_5\text{R}_6$ ,  $-\text{CONR}_5\text{CH}_2\text{R}_6$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}_5\text{R}_6$ ,  $-\text{CH}_2\text{NR}_5\text{R}_6$ ,  $-\text{COOR}_6$  y  $-\text{CH}_2\text{NR}_5\text{COR}_6$ .

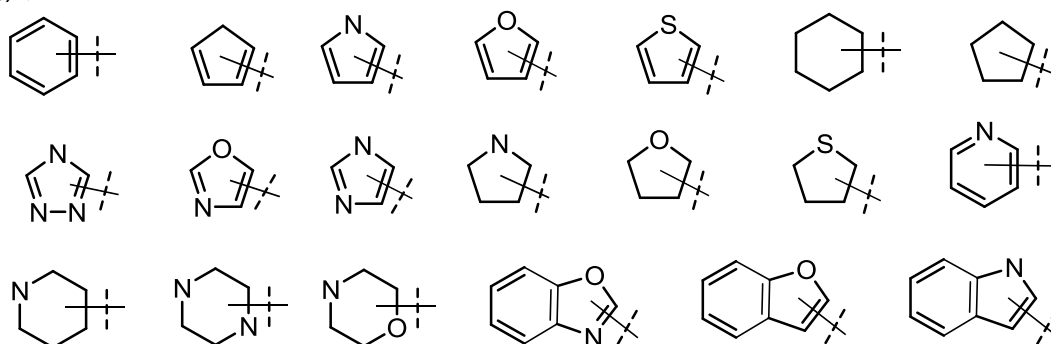
Siendo más preferidos aquellos compuestos de fórmula (I), según se definen en el primer aspecto de la presente invención, donde:

45  $R_1$  es un radical seleccionado entre  $-\text{COR}_4$  y  $-\text{CONR}_3\text{R}_4$ ;  
 $R_2$  es un radical seleccionado entre  $-\text{CONR}_5\text{R}_6$ ,  $-\text{CONR}_5\text{CH}_2\text{R}_6$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}_5\text{R}_6$ ,  $-\text{CH}_2\text{NR}_5\text{R}_6$ ,  $-\text{COOR}_6$  y  $-\text{CH}_2\text{NR}_5\text{COR}_6$ ;  
 $R_4$  y  $R_6$  se seleccionan independientemente uno del otro entre



5 estando cada uno de los anillos opcionalmente sustituido por al menos un grupo seleccionado entre: H, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, CF<sub>3</sub>, OH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, COOH, CN, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)éster, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amida.

En una realización preferida, los compuestos de fórmula (I), según se definen en el primer aspecto de la presente invención, se seleccionan entre aquellos donde:  
 10 R<sub>3</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente uno del otro entre H, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, o un radical



Según otra realización preferida, los compuestos de fórmula (I), según se definen en el primer aspecto de la presente invención, son aquellos donde:  
 15 Q es un radical seleccionado entre -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>.

Son particularmente preferidos aquellos compuestos de fórmula (I), según se definen en el primer aspecto de la presente invención, donde:

20 Q es un radical seleccionado entre -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>;

R<sub>1</sub> es un radical seleccionado entre -COR<sub>4</sub>, y -CONR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>;

R<sub>2</sub> es un radical seleccionado entre -CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -CONR<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CH<sub>2</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -COOR<sub>6</sub> y -CH<sub>2</sub>NR<sub>5</sub>COR<sub>6</sub>;

25 R<sub>3</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente uno del otro entre H, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 3-furoilo, 2-furoilo, 3-tetrahydrofuranilo, 1,3-oxazol-5-ilo, 1*H*-pirrol-3-ilo, 1*H*-pirrol-2-ilo, 1-metil-1*H*-pirrol-2-ilo, tien-3-ilo, 1*H*-1,2,4-triazol-3-ilo, 1*H*-imidazol-2-ilo, pirrolidin-2-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1*H*-indol-2-ilo, 1-benzofuran-3-ilo, morfolin-4-ilo, fenilo y ciclopentilo;

30 R<sub>4</sub> y R<sub>6</sub> se seleccionan independientemente uno del otro entre 3-furoilo, 2-furoilo, 3-tetrahydrofuranilo, 1,3-oxazol-5-ilo, 1*H*-pirrol-3-ilo, 1*H*-pirrol-2-ilo, 1-metil-1*H*-pirrol-2-ilo, tien-3-ilo, 1*H*-1,2,4-triazol-3-ilo, 1*H*-imidazol-2-ilo, pirrolidin-2-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1*H*-indol-2-ilo, 1-benzofuran-3-ilo, morfolin-4-ilo, fenilo y ciclopentilo; estando cada uno de los anillos opcionalmente sustituido por al menos un grupo seleccionado entre: H, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-



C<sub>4</sub>), halógeno, CF<sub>3</sub>, OH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, COOH, CN, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)éster, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amida;

n es 0;

m es un número entero seleccionado entre 1 y 2.

5

Particularmente preferidos son:

- N*<sup>β</sup>-(2-anilino-2-oxoetil)-*N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>β</sup>-octil-β-alaninamida (1);  
*N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>β</sup>-(3-morfolin-4-il-3-oxopropil)-*N*<sup>β</sup>-octil-β-alaninamida (2);  
*N*<sup>2</sup>-(2-anilino-2-oxoetil)-*N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>2</sup>-octilglicinamida (3);  
10 *N*<sup>β</sup>-(3-anilino-3-oxopropil)-*N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>β</sup>-octil-β-alaninamida (4);  
*N*<sup>β</sup>-(3-anilino-3-oxopropil)-*N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>β</sup>-(3-butoxipropil)-β-alaninamida (5);  
*N*<sup>β</sup>-(3-anilino-3-oxopropil)-*N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>β</sup>-[3-(2-metoxietoxi)propil]-β-alaninamida (6);  
*N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>β</sup>-3-furoil-*N*<sup>β</sup>-octil-β-alaninamida (7);  
*N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>β</sup>-2-furoil-*N*<sup>β</sup>-octil-β-alaninamida (8);  
15 *N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>β</sup>-octil-*N*<sup>β</sup>-(tetrahidrofuran-3-ilcarbonil)-β-alaninamida (9);  
*N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>β</sup>-octil-*N*<sup>β</sup>-(1,3-oxazol-5-ilcarbonil)-β-alaninamida (10);  
*N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>β</sup>-octil-*N*<sup>β</sup>-(1*H*-pirrol-3-ilcarbonil)-β-alaninamida (11);  
*N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>β</sup>-octil-*N*<sup>β</sup>-(1*H*-pirrol-2-ilcarbonil)-β-alaninamida (12);  
*N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>β</sup>-[(1-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]-*N*<sup>β</sup>-octil-β-alaninamida (13);  
20 *N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>β</sup>-octil-*N*<sup>β</sup>-(tien-3-ilcarbonil)-β-alaninamida (14);  
*N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>β</sup>-octil-*N*<sup>β</sup>-(1*H*-1,2,4-triazol-3-ilcarbonil)-β-alaninamida (15);  
*N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>β</sup>-(1*H*-imidazol-2-ilcarbonil)-*N*<sup>β</sup>-octil-β-alaninamida (16);  
*N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>β</sup>-octil-*N*<sup>β</sup>-(pirrolidin-2-ilcarbonil)-β-alaninamida (17);  
*N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>β</sup>-octil-*N*<sup>β</sup>-(piridin-2-ilcarbonil)-β-alaninamida (18);  
25 *N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>β</sup>-octil-*N*<sup>β</sup>-(piridin-3-ilcarbonil)-β-alaninamida (19);  
*N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>β</sup>-octil-*N*<sup>β</sup>-(piridin-4-ilcarbonil)-β-alaninamida (20);  
*N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>β</sup>-(1*H*-indol-2-ilcarbonil)-*N*<sup>β</sup>-octil-β-alaninamida (21);  
*N*<sup>β</sup>-(1-benzofuran-3-ilcarbonil)-*N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>β</sup>-octil-β-alaninamida (22);  
*N*<sup>β</sup>-benzoil-*N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>β</sup>-octil-β-alaninamida (23);  
30 *N*<sup>β</sup>-(ciclopentilcarbonil)-*N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>β</sup>-octil-β-alaninamida (24);  
*N*-(3-anilinopropil)-*N*-octil-3-furamida (25);  
*N*-3-furoil-*N*-octil-β-alaninato de fenilo (26);  
*N*-3-furoil-*N*-heptil-β-alaninato de fenilo (27);  
*N*-octil-*N*-(1*H*-pirrol-2-ilcarbonil)-β-alaninato de fenilo (28);  
35 *N*-(1*H*-imidazol-2-ilcarbonil)-*N*-octil-β-alaninato de fenilo (29);  
*N*-octil-*N*-(1,3-oxazol-5-ilcarbonil)-β-alaninato de fenilo (30);  
*N*-fenil-*N*-{3-[3-furoil(octil)amino]propil}-3-furamida (31).

Aún más particularmente preferidos son:

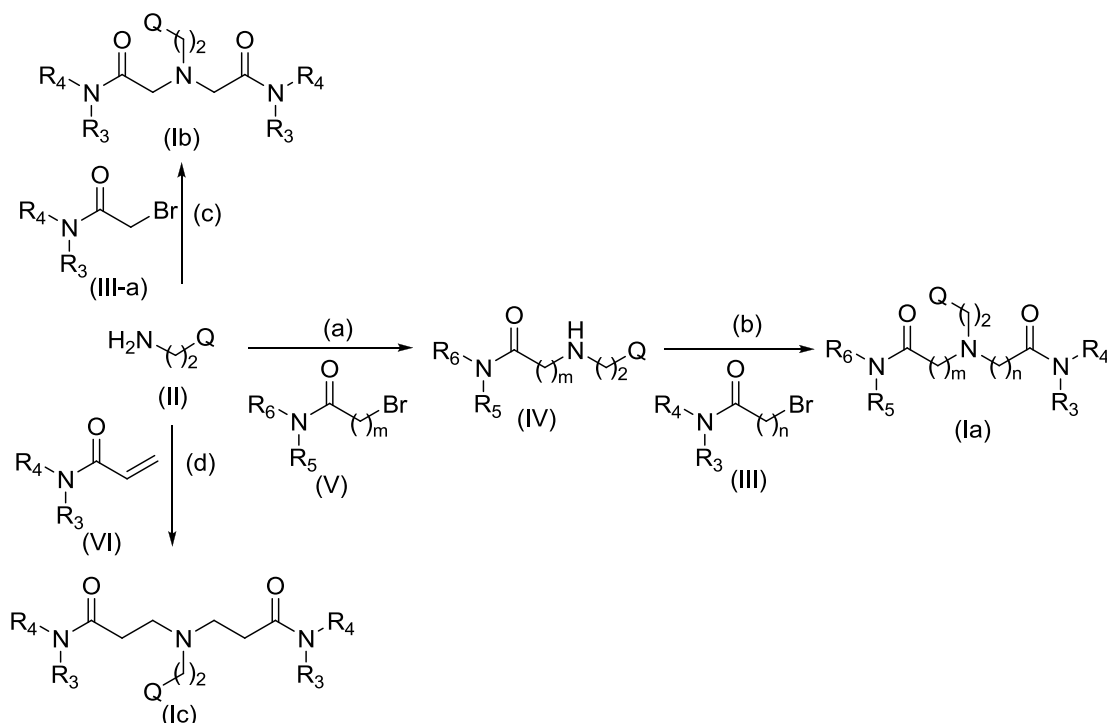
- 40 *N*<sup>β</sup>-(2-anilino-2-oxoetil)-*N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>β</sup>-octil-β-alaninamida (1);  
*N*<sup>2</sup>-(2-anilino-2-oxoetil)-*N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>2</sup>-octilglicinamida (3);  
*N*<sup>β</sup>-(3-anilino-3-oxopropil)-*N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>β</sup>-octil-β-alaninamida (4);  
*N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>β</sup>-3-furoil-*N*<sup>β</sup>-octil-β-alaninamida (7);  
*N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>β</sup>-octil-*N*<sup>β</sup>-(1,3-oxazol-5-ilcarbonil)-β-alaninamida (10);  
45 *N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>β</sup>-octil-*N*<sup>β</sup>-(1*H*-pirrol-3-ilcarbonil)-β-alaninamida (11);  
*N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>β</sup>-octil-*N*<sup>β</sup>-(1*H*-pirrol-2-ilcarbonil)-β-alaninamida (12);  
*N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>β</sup>-[(1-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]-*N*<sup>β</sup>-octil-β-alaninamida (13);  
*N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>β</sup>-octil-*N*<sup>β</sup>-(pirrolidin-2-ilcarbonil)-β-alaninamida (17);  
*N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>β</sup>-octil-*N*<sup>β</sup>-(piridin-2-ilcarbonil)-β-alaninamida (18);  
50 *N*<sup>β</sup>-benzoil-*N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>β</sup>-octil-β-alaninamida (23);  
*N*<sup>β</sup>-(ciclopentilcarbonil)-*N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>β</sup>-octil-β-alaninamida (24);  
*N*-(3-anilinopropil)-*N*-octil-3-furamida (25);  
*N*-3-furoil-*N*-octil-β-alaninato de fenilo (26);

*N*-3-furoil-*N*-heptil- $\beta$ -alaninato de fenilo (27);  
*N*-octil-*N*-(1,3-oxazol-5-ilcarbonil)- $\beta$ -alaninato de fenilo (30);  
*N*-fenil-*N*-{3-[3-furoil(octil)amino]propil}-3-furamida (31).

- 5 Los compuestos de fórmula general (I) pueden prepararse a partir de las alquilaminas correspondientes (II), siguiendo los esquemas de reacción que se detallan a continuación.

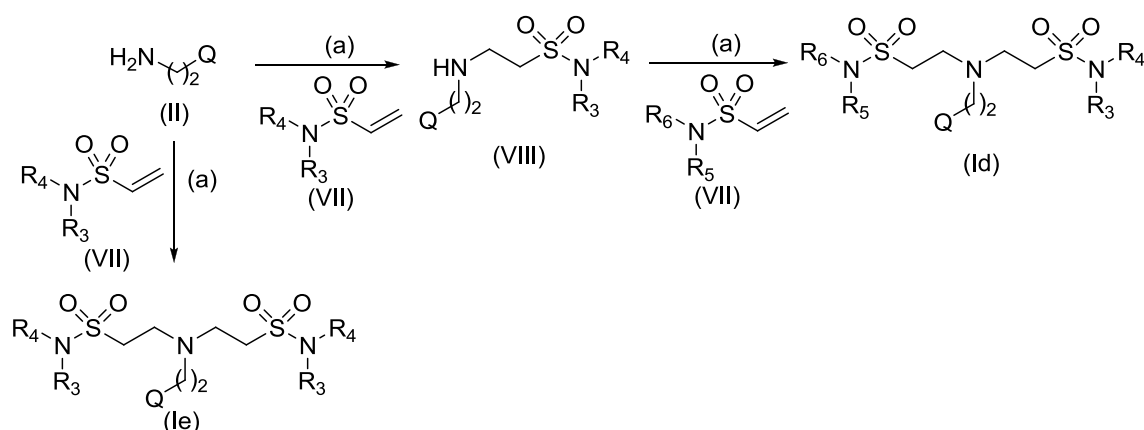
Así, las alquilaciones sucesivas de las aminas (II) con las bromoalquilamidas (III) y (V) permiten obtener las diamidas asimétricas (Ia), en las que  $R_1$  es  $-\text{CONR}_3\text{R}_4$ ,  $R_2$  es  $-\text{CONR}_5\text{R}_6$  y  $n$  y  $m$  son iguales o diferentes, mientras que las diamidas simétricas (Ib) y (Ic) se obtienen por dialquilación de las alquilaminas (II) con las 2-bromoacetamidas (III-a) o con las acrilamidas (VI) (Esquema 1). Las monoalquilaciones de aminas primarias se llevan a cabo en ausencia de base y las alquilaciones de aminas secundarias o las dialquilaciones de aminas primarias tienen lugar en presencia de *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) o 1,8-diazabicycloundec-7-eno (DBU).

15



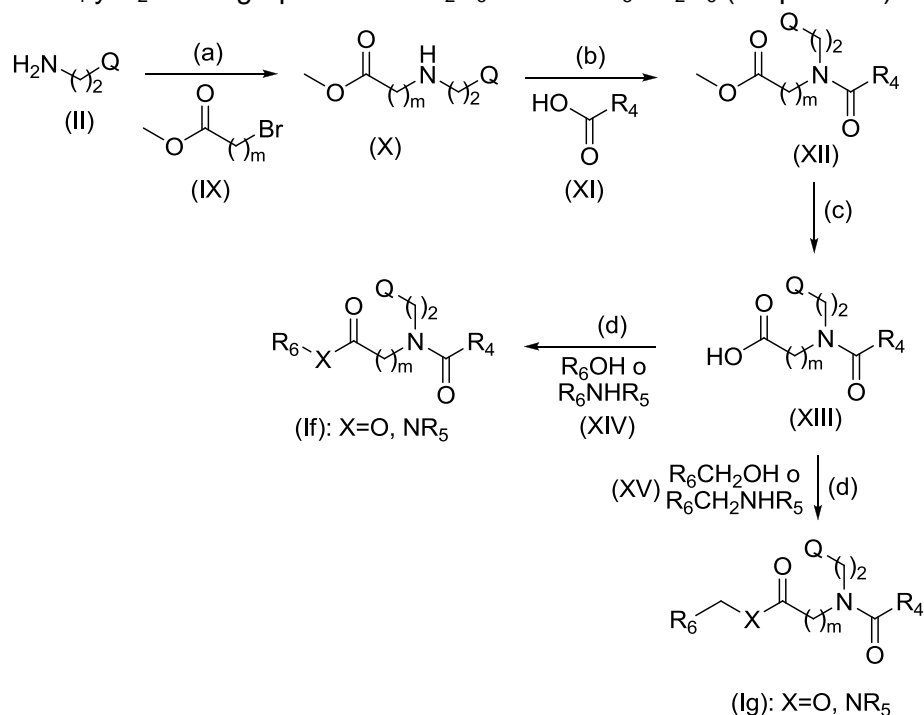
**Esquema 1.** Reactivos y condiciones: (a) diclorometano, t.a.; (b) DIPEA, diclorometano, reflujo; (c) DIPEA, acetonitrilo, 60 °C; (d) DBU, acetonitrilo, 60 °C.

- 20 De forma análoga, las sulfonamidas asimétricas (Id), donde  $R_1$  es  $-\text{SO}_2\text{NR}_3\text{R}_4$  y  $R_2$  es  $-\text{SO}_2\text{NR}_5\text{R}_6$ , se pueden obtener por reacciones aza-Michael consecutivas de las aminas (II) con dos etilensulfonamidas distintas (VII) (Esquema 2). Mientras que las sulfonamidas simétricas (Ie) ( $R_1=R_2= -\text{SO}_2\text{NR}_3\text{R}_4$ ), se preparan por tratamiento de las aminas (II) con la etilensulfonamida correspondiente (VII) en exceso.



**Esquema 2.** Reactivos y condiciones: (a) DBU, acetonitrilo, 60 °C.

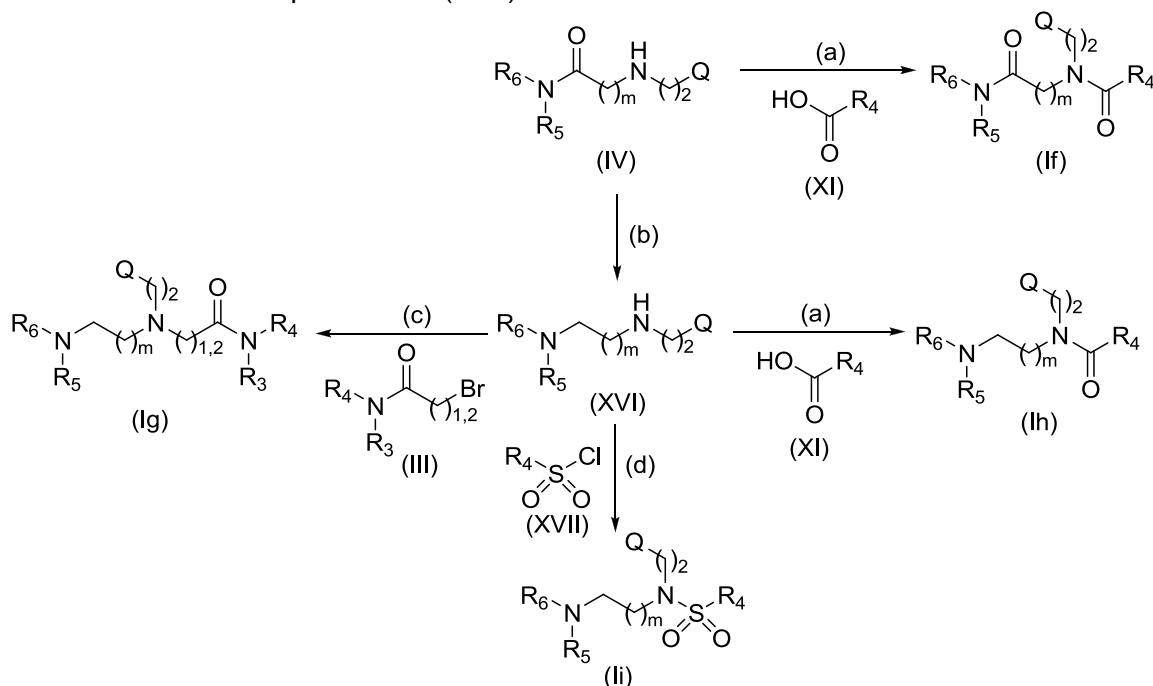
5 Por otra parte, la sustitución nucleófila de los bromoésteres (IX) con las alquilaminas (II), seguida de la condensación de las aminas secundarias obtenidas (X) con los ácidos carboxílicos (XI), en presencia de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP), da lugar a los amidoésteres (XII). La posterior hidrólisis del grupo éster con hidróxido de litio en una mezcla de tetrahidrofurano (THF)/agua y esterificación o amidación de los ácidos intermedios (XIII) con los alcoholes o las aminas (XIV) permiten la preparación de los amidoésteres y diamidas de fórmula (If), donde R<sub>1</sub> es un grupo -COR<sub>4</sub> y R<sub>2</sub> es -COOR<sub>6</sub> o -CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>. Alternativamente, el tratamiento de los ácidos (XIII) con los alcoholes o aminas (XV) da lugar a los amidoésteres y diamidas de fórmula (Ig), donde R<sub>1</sub> es -COR<sub>4</sub> y R<sub>2</sub> es un grupo -COOCH<sub>2</sub>R<sub>6</sub> o -CONR<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>R<sub>6</sub> (Esquema 3).



15 **Esquema 3.** Reactivos y condiciones: (a) diclorometano, t.a.; (b) EDC, HOBt o DCC, DMAP, diclorometano, t.a.; (c) LiOH, THF/agua, t.a.; (d) EDC, HOBt, diclorometano, t.a.

Además, las diamidas de fórmula (If) (R<sub>1</sub>= -COR<sub>4</sub> y R<sub>2</sub>= -CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>) se pueden preparar por condensación de las aminoamidas (IV) con los ácidos carboxílicos (XI) empleando cualquiera de las dos carbodiimidas anteriormente mencionadas y HOBt o DMAP como agentes de

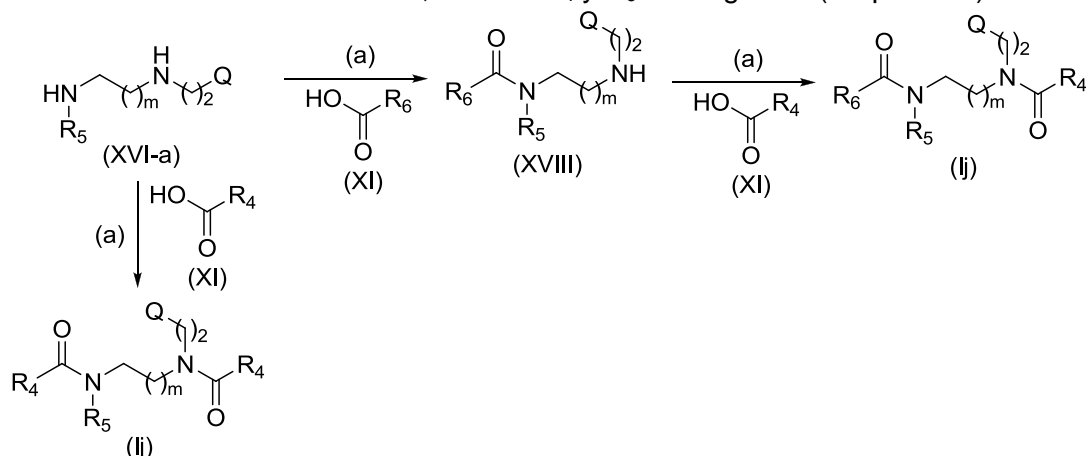
condensación (Esquema 4). Las diaminoamidas (Ig) ( $R_1 = -CONR_3R_4$ ,  $R_2 = -CH_2NR_5R_6$ ) se obtienen a partir de las aminoamidas (IV) por reducción con hidruro de litio y aluminio, seguido de alquilación con los derivados halogenados (III). Asimismo, las diaminas intermedias (XVI) permiten acceder a las aminoamidas (Ih) ( $R_1 = -COR_4$  y  $R_2 = -CH_2NR_5R_6$ ), por condensación con los ácidos (XI), y a las sulfonamidas (Ii), donde  $R_1$  es  $-SO_2R_4$  y  $R_2$  es  $-CH_2NR_5R_6$ , por tratamiento con los cloruros de sulfonilo correspondientes (XVII).



**Esquema 4.** Reactivos y condiciones: (a) EDC, HOBT, diclorometano, t.a.; (b)  $LiAlH_4$ , THF, reflujo; (c) DIPEA, diclorometano, reflujo; (d) piridina, THF, t.a.

10

Finalmente, las diamidas (Ij) ( $R_1 = -COR_4$  y  $R_2 = -CH_2NR_5COR_6$ ) pueden prepararse a partir de las diaminas (XVI-a) por acilaciones sucesivas con dos ácidos carboxílicos (XI) distintos o por doble acilación con el mismo ácido en exceso, cuando  $R_4$  y  $R_6$  sean iguales (Esquema 5).



**Esquema 5.** Reactivos y condiciones: (a) EDC, HOBT o DCC, DMAP, diclorometano, r.t.

Los bromoésteres (IX) y los cloruros de sulfonilo (XVII) se obtienen de fuentes comerciales (Sigma-Aldrich, Acros, AlfaAesar, Fluorochem, ABCR). Las alquilaminas (II), las bromoamidas (III) y (V), las acrilamidas (VI) y las etilensulfonamidas (VII), los ácidos carboxílicos (XI) así como los alcoholes y aminas (XIV) y (XV), pueden obtenerse en algunos casos de las fuentes comerciales anteriormente mencionadas o prepararse siguiendo métodos sintéticos convencionales bien

20

conocidos por los técnicos en la materia. Todos los compuestos sintetizados han sido aislados, purificados y caracterizados por sus datos espectroscópicos de infrarrojo (IR), resonancia magnética nuclear de protón y carbono ( $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN) y espectrometría de masas (MS).

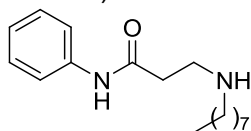
- 5 A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Además, la palabra "comprende" incluye el caso "consiste en". Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención. Además, la presente invención cubre todas las posibles combinaciones de realizaciones particulares y preferidas aquí indicadas.

## EJEMPLOS

### 15 **EJEMPLO 1: Síntesis de las aminoamidas (IV) y los aminoésteres (X). Procedimiento general.**

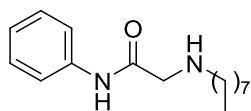
A una disolución de 2 equiv de la alquilamina (II) en diclorometano anhidro (1 mL/mmol), se le añade gota a gota y bajo atmósfera de argón, una disolución de 1 equiv de la bromoamida (III) o el bromoéster (IX) en diclorometano anhidro (1 mL/mmol bromoderivado). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. A continuación, el crudo de reacción se lava sucesivamente con disoluciones acuosas saturadas de  $\text{NaHCO}_3$  y  $\text{NaCl}$ . Los extractos orgánicos se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna, obteniéndose los compuestos (IV) y (X).

25 ***N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>3</sup>-octil- $\beta$ -alaninamida (IVa).** Se obtiene a partir de octilamina (8.8 mmol) y de 3-bromo-*N*-fenilpropanamida (4.4 mmol) con un rendimiento del 65%. Cromatografía: diclorometano/metanol, 9:1.  $R_f$  (acetato de etilo) 0.12.



30 IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3297, 1667, 1601, 1551, 1497, 1444.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.86-0.88 (m, 3H), 1.29 (m, 10H), 1.54-1.58 (m, 2H), 2.48 (t,  $J = 5.2$  Hz, 2H), 2.69 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.97 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 3.48 (s a, 1H), 7.06 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.29 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.53 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.1 ( $\text{CH}_3$ ), 22.7, 27.5, 29.3, 29.5, 30.1, 31.8, 36.1, 45.5, 49.3 ( $9\text{CH}_2$ ), 119.7 (2CH), 123.6 (CH), 128.9 (2CH), 138.8, 171.1 (2C). MS (ESI): 277.2 [(M+H) $^+$ ].

35 ***N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>2</sup>-octil-glicinamida (IVb).** Se obtiene a partir de octilamina (20.7 mmol) y de 2-bromo-*N*-fenilacetamida (10.4 mmol) con un rendimiento del 40%. Cromatografía: hexano/acetato de etilo, 1:1.  $R_f$  (acetato de etilo) 0.24.



40 IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3349, 1713, 1598, 1444.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.28-1.38 (m, 10H), 1.51 (qt,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 2.66 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 3.36 (s, 4H), 7.09 (tt,  $J = 7.4, 1.1$  Hz, 1H), 7.32 (t ap,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.58 (dd,  $J = 8.7, 1.1$  Hz, 2H), 9.38 (s a, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.1 ( $\text{CH}_3$ ), 22.7, 27.2, 29.3, 29.5, 30.1, 31.8, 50.3, 53.1 ( $8\text{CH}_2$ ), 119.4 (2CH), 124.1 (CH), 129.0 (2CH), 137.8, 170.0 (2C). MS (ESI) 263.2 [(M+H) $^+$ ].

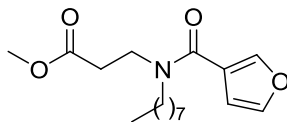
***N*-octil- $\beta$ -alaninato de metilo (Xa).** Se obtiene a partir de octilamina (10.2 mmol) y de 3-bromopropanoato de metilo (5.1 mmol) con un rendimiento del 59%. Cromatografía: hexano/acetato de etilo, 2:8.  $R_f$  (hexano/acetato de etilo, 2:8) 0.37.

5 ***N*-heptil- $\beta$ -alaninato de metilo (Xb).** Se obtiene a partir de heptilamina (8.2 mmol) y de 3-bromopropanoato de metilo (4.1 mmol) con un rendimiento del 50%. Cromatografía: hexano/acetato de etilo, 2:8.

### EJEMPLO 2. Síntesis de las amidas (XII). Procedimiento general.

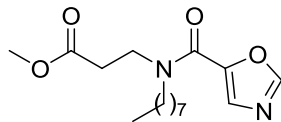
10 A una disolución de 2 equiv del ácido carboxílico correspondiente (XI) en diclorometano anhidro (4 mL/mmol), se le añaden bajo atmósfera de argón, 2 equiv de EDC ó 2.2. equiv de DCC y 2 equiv de HOBT ó 0.4 equiv de DMAP, respectivamente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, se adiciona una disolución de 1 equiv de la amina correspondiente (X) en diclorometano anhidro (2 mL/mmol). En el caso de los ácidos 1*H*-pirrol-2-carboxílico y 1*H*-imidazol-2-carboxílico no se dejan activando con los agentes de condensación  
15 durante 1 h, sino que la amina correspondiente se adiciona inmediatamente después de la carbodiimida y el HOBT o la DMAP a la mezcla de reacción. A continuación, la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. El crudo de reacción se lava con disoluciones acuosas saturadas de NaHCO<sub>3</sub> y NaCl, consecutivamente. Los extractos orgánicos  
20 se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna, obteniéndose los compuestos (XII).

25 ***N*-3-furoil-*N*-octil- $\beta$ -alaninato de metilo (XIIa).** Se obtiene a partir de ácido 3-furoico (0.50 mmol) y de *N*-octil- $\beta$ -alaninato de metilo (0.25 mmol) con un rendimiento del 100%. Cromatografía: hexano/acetato de etilo, 7:3.  $R_f$  (hexano/acetato de etilo, 7:3) 0.27.



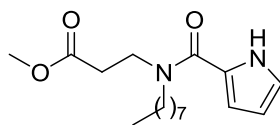
30 IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 1736, 1626, 1507, 1435. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.81 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 3H), 1.19 (m, 10H), 1.53 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 3.35 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.65 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 6.51 (m, 1H), 7.36 (t,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 7.64 (m, 1H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  14.0 (CH<sub>3</sub>), 22.6, 26.6, 29.1 (2C), 29.2, 31.7, 32.4, 42.3, 49.7 (9CH<sub>2</sub>), 51.8 (CH<sub>3</sub>), 110.2 (CH), 121.5 (C), 142.9, 143.0 (2CH), 164.7, 172.4 (2C). MS (ESI) 310.2 [(M+H)<sup>+</sup>].

35 ***N*-octil-*N*-(1,3-oxazol-5-ilcarbonil)- $\beta$ -alaninato de metilo (XIIb).** Se obtiene a partir de ácido 1,3-oxazol-5-carboxílico (2.8 mmol) y de *N*-octil- $\beta$ -alaninato de metilo (1.4 mmol) con un rendimiento del 95%. Cromatografía: hexano/acetato de etilo, 1:1.  $R_f$  (hexano/acetato de etilo, 1:1) 0.30.



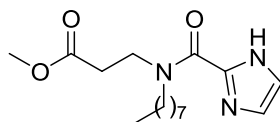
40 IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 1737, 1632, 1433. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.87 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 3H), 1.26-1.29 (m, 10H), 1.64 (m, 2H), 2.71 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.75 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.93 (s, 1H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  14.3 (CH<sub>3</sub>), 22.8, 27.0, 29.4, 29.5, 29.7, 32.0, 32.6, 43.7, 49.5 (9CH<sub>2</sub>), 52.0 (CH<sub>3</sub>), 131.8 (CH), 145.8 (C), 151.8 (CH), 158.4, 172.4 (2C). MS (ESI) 311.2 [(M+H)<sup>+</sup>].

***N*-octil-*N*-(1*H*-pirrol-2-ilcarbonil)- $\beta$ -alaninato de metilo (XIIc).** Se obtiene a partir de ácido 1*H*-pirrol-2-carboxílico (3.0 mmol) y de *N*-octil- $\beta$ -alaninato de metilo (1.5 mmol) con un rendimiento del 76%. Cromatografía: hexano/acetato de etilo, 9:1.  $R_f$  (hexano/acetato de etilo, 7:3) 0.33.



IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3263, 1738, 1593, 1438.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88 (t,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 1.28-1.33 (m, 10H), 1.69 (m, 2H), 2.73 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.56 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.82 (m, 2H), 6.26 (dt,  $J = 3.7, 2.7$  Hz, 1H), 6.52 (m, 1H), 6.92 (td,  $J = 2.7, 1.2$  Hz, 1H), 9.77 (s a, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.1 ( $\text{CH}_3$ ), 22.6, 26.9, 28.6, 29.2, 29.4, 31.8, 33.1, 44.0, 48.9 (9 $\text{CH}_2$ ), 51.8 ( $\text{CH}_3$ ), 110.1, 111.6, 120.9 (3CH), 124.8, 161.8, 172.3 (3C). MS (ESI) 309.2 [(M+H) $^+$ ].

**N-(1H-imidazol-2-yl)-N-octil- $\beta$ -alaninato de metilo (XIIId).** Se obtiene a partir de ácido 1H-imidazol-2-carboxílico (0.66 mmol) y de N-octil- $\beta$ -alaninato de metilo (0.33 mmol) con un rendimiento del 60%. Cromatografía: hexano/acetato de etilo, 7:3.  $R_f$  (hexano/acetato de etilo, 7:3) 0.24.

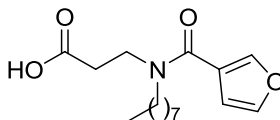


IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3218, 1738, 1605, 1481, 1440.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  Mezcla de rotámeros A:B, 1:1; 0.86 (t,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 1.24-1.30 (m, 10H), 1.66 (m, 2H), 2.73 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H, rotámero A), 2.81 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H, rotámero B), 3.49 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H, rotámero B), 3.66 (s, 3H, rotámero A), 3.68 (s, 3H, rotámero B), 3.78 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H, rotámero A), 4.26 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H, rotámero A), 4.47 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H, rotámero B), 7.12 (s, 2H, 2CH), 12.06 (s a, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.1 ( $\text{CH}_3$ ), 22.6, 26.6, 27.1, 27.6, 29.1, 29.2 (2C), 29.3, 29.4, 31.8, 32.5, 34.1, 43.9, 44.6, 48.0, 49.4 (9 $\text{CH}_2$ , rotámeros A y B), 51.7, 51.8 ( $\text{CH}_3$ , rotámeros A y B), 118.5, 129.9 (C, rotámeros A y B), 141.3 (2CH), 159.2, 159.5 (C, rotámeros A y B), 172.3 (C). MS (ESI) 310.2 [(M+H) $^+$ ].

### EJEMPLO 3. Síntesis de los ácidos carboxílicos XIII. Procedimiento general.

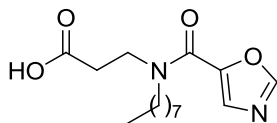
A una disolución de 2 equiv de  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  en agua (2.5 mL/mmol), se le añade el éster correspondiente (XII) disuelto en THF (2.5 mL/mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 h. A continuación, se elimina el THF a presión reducida, el residuo se acidifica con una disolución acuosa de HCl 2 M y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavan con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose los ácidos correspondientes (XIII) que se purifican por recristalización.

**N-3-furoil-N-octil- $\beta$ -alanina (XIIIa).** Se obtiene a partir de N-3-furoil-N-octil- $\beta$ -alaninato de metilo (0.68 mmol) con un rendimiento del 100%.  $R_f$  (hexano/acetato de etilo, 7:3) 0.21. p.f. 77-80  $^\circ\text{C}$ .



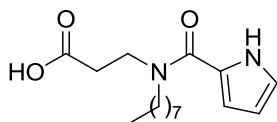
IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3132, 1727, 1595, 1436.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.84 (t,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 1.23 (m, 10H), 1.57 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 3.41 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 3.70 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 6.53 (m, 1H), 7.38 (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.70 (m, 1H), 11.31 (s a, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.0 ( $\text{CH}_3$ ), 22.6, 26.6, 29.1 (2C), 29.2, 31.7, 32.6, 42.5, 49.9 (9 $\text{CH}_2$ ), 110.0 (CH), 120.9 (C), 143.0, 143.5 (2CH), 165.6, 175.9 (2C). MS (ESI) 296.2 [(M+H) $^+$ ].

***N*-octil-*N*-(1,3-oxazol-5-ilcarbonil)- $\beta$ -alanina (XIIIb).** Se obtiene a partir de *N*-octil-*N*-(1,3-oxazol-5-ilcarbonil)- $\beta$ -alaninato de metilo (0.55 mmol) con un rendimiento del 87%.  $R_f$  (hexano/acetato de etilo, 1:1) 0.24. p.f. 78-80 °C.



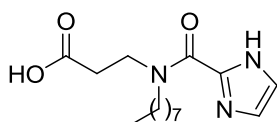
5 IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3126, 1728, 1624, 1435.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88 (t,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.23-1.30 (m, 10H), 1.65 (m, 2H), 2.77 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.97 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.4 ( $\text{CH}_3$ ), 22.9, 27.0, 29.5, 29.6, 29.7, 32.0, 32.6, 43.8, 49.8 (9 $\text{CH}_2$ ), 131.8 (CH), 145.7 (C), 152.3 (CH), 158.7, 175.3 (2C). MS (ESI): 297.2 [(M+H) $^+$ ].

10 ***N*-octil-*N*-(1*H*-pirrol-2-ilcarbonil)- $\beta$ -alanina (XIIIc).** Se obtiene a partir de *N*-octil-*N*-(1*H*-pirrol-2-ilcarbonil)- $\beta$ -alaninato de metilo (0.65 mmol) con un rendimiento del 100%.  $R_f$  (hexano/acetato de etilo, 1:1) 0.20. p.f. 72-73 °C.



15 IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3258, 1710, 1574, 1444.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88 (t,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 1.28-1.33 (m, 10H), 1.71 (m, 2H), 2.73 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 6.23-6.26 (m, 1H), 6.55 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 10.42 (s a, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.1 ( $\text{CH}_3$ ), 22.6, 26.9, 28.5, 29.2, 29.4, 31.8, 33.3, 44.0, 49.1 (9 $\text{CH}_2$ ), 110.0, 112.4, 121.7 (3CH), 124.1, 162.6, 175.7 (3C). MS (ESI) 295.2 [(M+H) $^+$ ].

20 ***N*-(1*H*-imidazol-2-ilcarbonil)-*N*-octil- $\beta$ -alanina (XIII d).** Se obtiene a partir de *N*-(1*H*-imidazol-2-ilcarbonil)-*N*-octil- $\beta$ -alaninato de metilo (0.59 mmol) con un rendimiento del 96%.  $R_f$  (hexano/acetato de etilo, 1:1) 0.12. p.f. 65-68 °C.



25 IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3202, 1711, 1601, 1483, 1441.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) (mezla de rotámeros A:B, 2:1)  $\delta$  0.86 (t,  $J = 6.2$  Hz, 3H), 1.25-1.30 (m, 10H), 1.65 (m, 2H), 2.75 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H, rotámero B), 2.87 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H, rotámero A), 3.51 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H, rotámero A), 3.80 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H, rotámero B), 4.24 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H, rotámero B), 4.32 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H, rotámero A), 7.15 (s, 2H, rotámero B), 7.20 (s, 2H, rotámero A), 10.74 (s a, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.1 ( $\text{CH}_3$ ), 22.6, 26.6, 27.0, 27.5, 27.6, 29.0, 29.2, 29.3 (2C), 31.8, 32.6, 36.0, 43.8, 45.0, 48.2, 49.5 (9 $\text{CH}_2$ , rotámeros A y B), 124.3 (2CH), 140.3, 140.7, 158.6, 159.7, 173.9, 176.0 (3C, rotámeros A y B). MS (ESI) 296.2 [(M+H) $^+$ ].

30

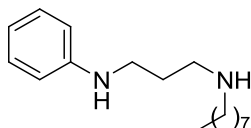
#### EJEMPLO 4. Síntesis de las aminas (XVI). Procedimiento general.

35 A una suspensión de 2.5 equiv de  $\text{LiAlH}_4$  en THF anhidro (1.2 mL/mmol), se le añade gota a gota, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, una disolución de la amida correspondiente (IV) en THF anhidro (2 mL/mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante toda la noche. A continuación, se añade agua gota a gota y a 0 °C. El crudo de reacción se filtra y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente se



elimina a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna, obteniéndose las aminas correspondientes (XVI).

5 ***N*<sup>1</sup>-*N*<sup>3</sup>-*fenil*propano-1,3-diamina (XVIa).** Se obtiene a partir de *N*<sup>1</sup>-*fenil*-*N*<sup>3</sup>-*octil*-β-alaninamida (1.1 mmol) con un rendimiento del 46%. Cromatografía: acetato de etilo/metanol, 8:2. *R*<sub>f</sub> (acetato de etilo/metanol, 1:1) 0.36.



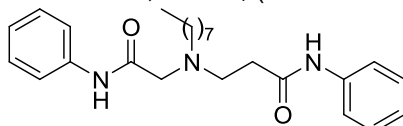
10 IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3303, 1603, 1507, 1465. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.90 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.26-1.30 (m, 10H), 1.45-1.52 (m, 2H), 1.81 (qt, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.60 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.75 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.19 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 6.61 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.69 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.17 (t ap, *J* = 10.1 Hz, 2H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 14.1 (CH<sub>3</sub>), 22.7, 27.4, 29.3, 29.5, 29.6, 30.1, 31.9, 43.0, 48.4, 50.1 (10CH<sub>2</sub>), 112.8 (2CH), 117.1 (CH), 129.2 (2CH), 148.7 (C). MS (ESI) 263.3 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### EJEMPLO 5. Síntesis de los derivados (Ia).

##### 15 Procedimiento general A.

A una suspensión de 1 equiv de la amina correspondiente (IV) y 2 equiv del derivado halogenado (V) en diclorometano anhidro (1 mL/mmol derivado halogenado), se le añaden 3 equiv de DIPEA bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 20 h. Una vez alcanzada la temperatura ambiente, el crudo de reacción se lava con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Los extractos orgánicos se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna, obteniéndose las diamidas (Ia).

25 ***N*<sup>3</sup>-(2-anilino-2-oxoetil)-*N*<sup>1</sup>-*fenil*-*N*<sup>3</sup>-*octil*-β-alaninamida (1).** Se obtiene a partir de *N*<sup>1</sup>-*fenil*-*N*<sup>2</sup>-*octil*-glicinamida (0.74 mmol) y 3-bromo-*N*-*fenil*propanamida (1.5 mmol) con un rendimiento del 25%. Cromatografía: hexano/acetato de etilo, 1:1. *R*<sub>f</sub> (hexano/acetato de etilo, 6:4) 0.16.



30 IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3274, 1664, 1601, 1540, 1444 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.83 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.18-1.23 (m, 10H), 1.40-1.49 (m, 2H), 2.47-2.54 (m, 4H), 2.91 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.15 (s, 2H), 7.00-7.08 (m, 2H), 7.18 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.24 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 8.87 (s a, 1H), 9.44 (s a, 1H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 14.0 (CH<sub>3</sub>), 22.6, 27.2, 27.5, 29.3, 29.5, 31.8, 35.0, 51.1, 55.7, 58.9 (10CH<sub>2</sub>), 119.7 (2CH), 119.9 (2CH), 124.1, 124.2 (2CH), 128.8 (2CH), 128.9 (2CH), 137.5, 138.3 (2C), 170.4 (2C). HRMS (ESI) calcd para C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Na [(M+Na)<sup>+</sup>] 432.2622, encontrado 432.2615.

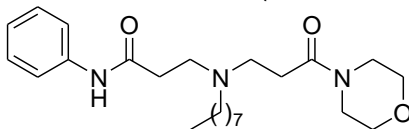
35

##### Procedimiento general B.

A una suspensión de 1 equiv de la amina correspondiente (IV) y 1.5 equiv de la acrilamida (VI) en acetonitrilo seco (0.5mL/mmol de amina), se le añaden 1.2 equiv de DBU bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se calienta a 60 °C durante 5 h. Una vez alcanzada la temperatura ambiente, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna, obteniéndose las diamidas (Ia).

40

***N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>3</sup>-(3-morfolin-4-il-3-oxopropil)-*N*<sup>3</sup>-octil-β-alaninamida (2).** Se obtiene a partir de *N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>3</sup>-octil-β-alaninamida (0.36 mmol) y 4-acriloilmorfolina (0.54 mmol) con un rendimiento del 60%. Cromatografía: hexano/acetato de etilo, 1:1. *R*<sub>f</sub> (hexano/acetato de etilo, 6:4) 0.16.

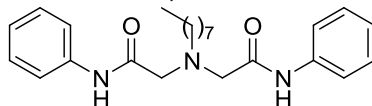


5 IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3412, 3295, 1709, 1636, 1600, 1547, 1499 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.87 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.22-1.28 (m, 10H), 1.54-1.58 (m, 2H), 2.50-2.59 (m, 6H), 2.83 (t ap, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.96 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.38 (t ap, 2H, *J* = 4.8 Hz), 3.55-3.61 (m, 6H), 7.07 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 10.21 (s a, 1H). <sup>13</sup>C RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 14.6 (CH<sub>3</sub>), 23.8, 27.9, 28.6, 30.5, 30.8, 30.9, 33.1, 35.0, 43.4, 47.3, 50.6, 51.3, 55.0, 67.7, 67.8 (15CH<sub>2</sub>), 121.3 (2CH), 125.2 (CH), 129.9 (2CH), 139.9, 172.7, 173.1 (3C). MS (ESI) 417.9 [(M+H)<sup>+</sup>].

### EJEMPLO 6. Síntesis de los derivados (Ib). Procedimiento general.

15 A una suspensión de 2 equiv del derivado halogenado correspondiente (III-a) y 1 equiv de la amina adecuada (II) en acetonitrilo seco (1 mL/mmol amina), se le añade DIPEA bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se calienta a 60 °C durante toda la noche. Una vez alcanzada la temperatura ambiente, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna, obteniéndose las diamidas (Ib).

20 ***N*<sup>2</sup>-(2-anilino-2-oxoetil)-*N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>2</sup>-octilglicinamida (3).** Se obtiene a partir de 2-bromo-*N*-fenilacetamida (2.7 mmol) y octilamina (1.3 mmol) con un rendimiento del 93%. Cromatografía: hexano/acetato de etilo, 1:1. *R*<sub>f</sub> (acetato de etilo) 0.71.



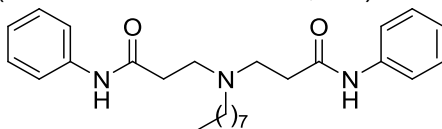
25 IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3274, 1666, 1601, 1542, 1444. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.85 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.23-1.28 (m, 10H), 1.44-1.51 (m, 2H), 2.66 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.36 (s, 4H), 7.10 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.32 (t ap, *J* = 7.9 Hz, 4H), 7.62 (d, *J* = 7.7 Hz, 4H), 9.07 (s a, 2H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 14.1 (CH<sub>3</sub>), 22.6, 27.2, 27.6, 29.3, 29.4, 31.8, 56.4 (7CH<sub>2</sub>), 59.8 (2CH<sub>2</sub>), 119.9 (4CH), 124.4 (2CH), 129.0 (4CH), 137.7 (2C), 169.4 (2C). HRMS (ESI) calcd para C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Na [(M+Na)<sup>+</sup>] 418.2465, encontrado 418.2449.

30

### EJEMPLO 7. Síntesis de los derivados (Ic). Procedimiento general.

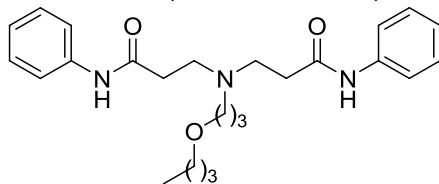
35 A una suspensión de 3 equiv de la acrilamida correspondiente (VI) y 1 equiv de la amina adecuada (II) en acetonitrilo seco (0.5 mL/mmol amina), se le añade 1 equiv de DBU y la mezcla se calienta a 60 °C durante toda la noche. Una vez alcanzada la temperatura ambiente, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna, obteniéndose las diamidas (Ic).

40 ***N*<sup>3</sup>-(3-anilino-3-oxopropil)-*N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>3</sup>-octil-β-alaninamida (4).** Se obtiene a partir de *N*-fenilacrilamida (3.4 mmol) y octilamina (1.1 mmol) con un rendimiento del 83%. Cromatografía: hexano/acetato de etilo, 1:1. *R*<sub>f</sub> (hexano/acetato de etilo, 1:1) 0.45.



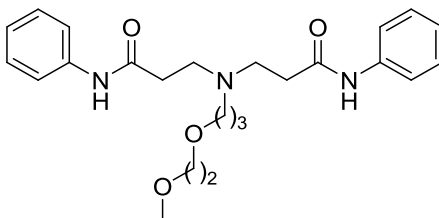
IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3294, 1659, 1601, 1546, 1498, 1443.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.85 (t,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 1.08 (m, 2H), 1.19-1.25 (m, 8H), 1.52 (m, 2H), 2.53 (t,  $J = 6.3$  Hz, 6H), 2.85 (t,  $J = 6.2$  Hz, 4H), 7.02 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.20 (t,  $J = 7.8$  Hz, 4H), 7.43 (d,  $J = 7.8$  Hz, 4H), 8.90 (s, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.0 ( $\text{CH}_3$ ), 22.6, 26.8, 27.7, 29.3, 29.5, 31.8 ( $6\text{CH}_2$ ), 34.5 ( $2\text{CH}_2$ ), 49.9 ( $2\text{CH}_2$ ), 53.7 ( $\text{CH}_2$ ), 119.9 (4CH), 124.0 (2CH), 128.9 (4CH), 138.1 (2C), 170.4 (2C). HRMS (ESI) calcd para  $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_2$  [(M+H) $^+$ ] 424.2959, encontrado 424.2959.

**$N^3$ -(3-anilino-3-oxopropil)- $N^1$ -fenil- $N^3$ -(3-butoxi)propil)- $\beta$ -alaninamida (5).** Se obtiene a partir de  $N$ -fenilacrilamida (2.3 mmol) y 3-butoxi-1-propanamina (0.76 mmol) con un rendimiento del 35%. Cromatografía: hexano a acetato de etilo.  $R_f$  (acetato de etilo) 0.37.



$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0.76 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.08 (m, 2H), 1.10-1.37 (m, 4H), 1.64 (qt,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.44-2.52 (m, 6H), 2.75 (t,  $J = 6.3$  Hz, 4H), 3.13 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 3.30 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 6.93 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.10 (t,  $J = 7.9$  Hz, 4H), 7.37 (d,  $J = 8.8$  Hz, 4H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.4 ( $\text{CH}_3$ ), 20.4, 28.3, 32.9 ( $3\text{CH}_2$ ), 35.6 ( $2\text{CH}_2$ ), 51.2 ( $2\text{CH}_2$ ), 51.4, 69.8, 71.7 ( $3\text{CH}_2$ ), 121.3 (4CH), 125.1 (2CH), 129.8 (4CH), 139.8 (2C), 173.4 (2C). MS (ESI) 425.9 [(M+H) $^+$ ].

**$N^3$ -(3-anilino-3-oxopropil)- $N^1$ -fenil- $N^3$ -[3-(2-metoxietoxi)propil]- $\beta$ -alaninamida (6).** Se obtiene a partir de  $N$ -fenilacrilamida (2.2 mmol) y 3-(2-metoxietoxi)-1-propanamina (0.75 mmol) con un rendimiento del 30%. Cromatografía: hexano a acetato de etilo.  $R_f$  (acetato de etilo/metanol, 95:5) 0.15.



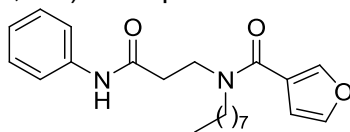
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.59 (qt,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 2.50-2.58 (m, 6H), 2.77 (t ap,  $J = 5.4$  Hz, 4H), 3.28 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 3.40-3.43 (m, 2H), 3.47 (m, 3H), 3.62-3.65 (m, 2H), 6.98 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.10 (t,  $J = 7.7$  Hz, 4H), 7.38 (d,  $J = 7.7$  Hz, 4H).

## EJEMPLO 8. Síntesis de las amidas (If) y (Ig).

### Procedimiento general A.

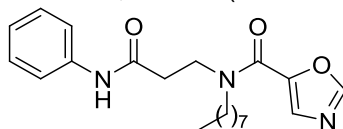
A una disolución de 1 equiv del ácido carboxílico correspondiente (XIII) en diclorometano anhidro (4 mL/mmol), se le añaden, bajo atmósfera de argón, 1 equiv de EDC y 1 equiv de HOBt. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, se adiciona una disolución de 1.5 equiv de la amina correspondiente (XIV) o (XV) en diclorometano anhidro (2 mL/mmol). En el caso de los ácidos carboxílicos que poseen otros hidrógenos ácidos, como por ejemplo  $N$ -octil- $N$ -(1*H*-pirrol-2-ilcarbonil)- $\beta$ -alanina y  $N$ -(1*H*-imidazol-2-ilcarbonil)- $N$ -octil- $\beta$ -alanina, no se dejan activando con los agentes de condensación durante 1 h, sino que la amina correspondiente se adicionan inmediatamente después de la EDC y el HOBt a la mezcla de reacción. A continuación, la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. El crudo de reacción se lava con disoluciones acuosas saturadas de  $\text{NaHCO}_3$  y  $\text{NaCl}$ , consecutivamente. Los extractos orgánicos se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna, obteniéndose las diamidas correspondientes (If) y (Ig).

***N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>3</sup>-3-furooil-*N*<sup>3</sup>-octil-β-alaninamida (7).** Se obtiene a partir de *N*-3-furooil-*N*-octil-β-alanina (0.16 mmol) y anilina (0.24 mmol) con un rendimiento del 61%. Cromatografía: hexano/acetato de etilo, 7:3. *R*<sub>f</sub> (hexano/acetato de etilo, 7:3) 0.14. p.f. 68-69 °C.



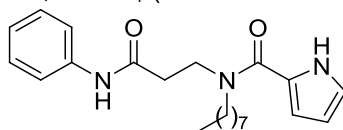
5 IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3281, 1685, 1605, 1547, 1501, 1441. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.25 (m, 10H), 1.61 (m, 2H), 2.76 (m, 2H), 3.44 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 3.82 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 6.55 (m, 1H), 7.08 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.29 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.41 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.68 (m, 1H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 14.1 (CH<sub>3</sub>), 22.6, 26.6, 29.2 (3C), 31.7, 36.5, 43.2, 50.1 (9CH<sub>2</sub>), 110.1 (CH), 119.8 (2CH), 121.3 (C), 124.1 (CH), 128.9 (2CH), 138.3 (C), 143.1, 143.2 (2CH), 165.6, 169.4 (2C). MS(ESI) 371.2 [(M+H)<sup>+</sup>]. Análisis calcd para C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> C, 71.32; H, 8.16; N, 7.56; Encontrado C, 71.15; H, 7.91; N, 7.61.

15 ***N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>3</sup>-octil-*N*<sup>3</sup>-(1,3-oxazol-5-ilcarbonil)-β-alaninamida (10).** Se obtiene a partir de *N*-octil-*N*-(1,3-oxazol-5-ilcarbonil)-β-alanina (0.20 mmol) y anilina (0.30 mmol) con un rendimiento del 94%. Cromatografía: hexano/acetato de etilo, 1:1. *R*<sub>f</sub> (hexano/acetato de etilo, 1:1) 0.21.



20 IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3312, 1684, 1623, 1546, 1495, 1442. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.27 (m, 10H), 1.66 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 7.08 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.54-7.56 (m, 3H), 7.91 (m, 1H), 8.52 y 8.94 (s a, 1H combinado, NH). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 13.0 (CH<sub>3</sub>), 21.6, 25.6, 28.1, 28.2, 28.4, 30.7, 34.8, 43.3, 48.7 (9CH<sub>2</sub>), 118.9 (2CH), 123.2 (CH), 127.9 (2CH), 130.4 (CH), 137.2, 144.2 (2C), 150.7 (CH), 157.6, 168.3 (2C). HRMS (ESI) calcd para C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Na [(M+Na)<sup>+</sup>] 394.2101, encontrado 394.2908.

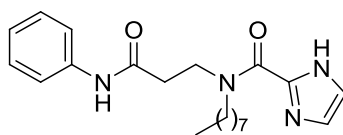
25 ***N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>3</sup>-octil-*N*<sup>3</sup>-(1*H*-pirrol-2-ilcarbonil)-β-alaninamida (12).** Se obtiene a partir de *N*-octil-*N*-(1*H*-pirrol-2-ilcarbonil)-β-alanina (0.14 mmol) y anilina (0.21 mmol) con un rendimiento del 56%. Cromatografía: hexano/acetato de etilo, 7:3. *R*<sub>f</sub> (hexano/acetato de etilo, 1:1) 0.40. p.f. 105-107 °C.



30 IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3264, 1666, 1599, 1548, 1483, 1445. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.28-1.31 (m, 10H), 1.71 (m, 2H), 2.74 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 6.25-6.28 (m, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.07 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 8.84 (s a, 1H), 9.84 (s a, 1H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 14.1 (CH<sub>3</sub>), 22.6, 26.8, 28.6, 29.2, 29.4, 31.8, 36.7, 44.3, 49.3 (9CH<sub>2</sub>), 110.3, 112.2 (2CH), 119.9 (2CH), 121.3, 124.1 (2CH), 124.4 (C), 128.9 (2CH), 138.3, 162.5, 169.4 (3C). MS (ESI) 370.2 [(M+H)<sup>+</sup>]. Análisis calcd para C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> C, 71.51; H, 8.46; N, 11.37, encontrado C, 71.29; H, 8.01; N, 11.35.

35

***N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>3</sup>-(1*H*-imidazol-2-ilcarbonil)-*N*<sup>3</sup>-octil-β-alaninamida (16).** Se obtiene a partir de *N*-(1*H*-imidazol-2-ilcarbonil)-*N*-octil-β-alanina (0.21 mmol) y anilina (0.32 mmol) con un rendimiento del 68%. Cromatografía: hexano/acetato de etilo, 7:3. *R*<sub>f</sub> (hexano/acetato de etilo, 7:3) 0.12. p.f. 96-97 °C.

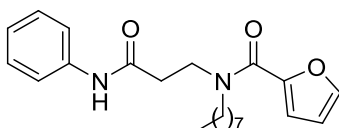


IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3201, 1668, 1604, 1546, 1483, 1443.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (mezcla de rotámeros A:B, 6:1) 0.81 (t,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 1.20-1.26 (m, 10H), 1.60 (m, 2H), 2.71 (m, 2H, rotámero B), 2.82 (t,  $J = 8.1$  Hz, 2H, rotámero A), 3.47 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H, rotámero A), 3.81 (m, 2H, rotámero B), 4.21 (m, 2H, rotámero B), 4.30 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H, rotámero A), 7.03 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.45-7.55 (m, 2H), 8.29 (s a, 1H, rotámero B), 9.98 (s a, 1H, rotámero A), 10.94 (s a, 1H, rotámero B), 11.52 (s a, 1H, NH, rotámero A).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.1 ( $\text{CH}_3$ ), 22.6, 27.1, 27.8, 29.2, 29.4, 31.8, 39.7, 46.8, 48.3 ( $9\text{CH}_2$ ), 118.8 (CH), 119.6 (2CH), 123.9 (CH), 129.1 (2CH), 129.8 (CH), 138.6, 141.5, 158.3, 169.1 (4C). MS (ESI): 371.2  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ . Análisis calcd para  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2$  C, 68.08; H, 8.16; N, 15.12; encontrado C, 68.42; H, 8.49; N, 15.18.

### Procedimiento general B.

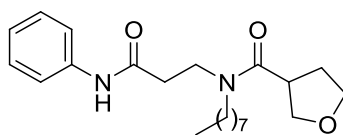
A una disolución de 2 equiv del ácido carboxílico correspondiente (XI) en diclorometano anhidro (4 mL/mmol), se le añaden, bajo atmósfera de argón, 2 equiv de EDC ó 2.2 equiv de DCC y 2 equiv de HOBT ó 0.4 equiv de DMAP. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, se adiciona una disolución de 1 equiv de la amina correspondiente (IV) en diclorometano anhidro (2 mL/mmol). En el caso de los ácidos 1*H*-pirrol-3-carboxílico, 1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxílico y 1*H*-indol-2-carboxílico, no se dejan activando con los agentes de condensación durante 1 h, sino que la amina se adiciona inmediatamente después de la carbodiimida y el HOBT o la DMAP a la mezcla de reacción. A continuación, se agita la mezcla a temperatura ambiente durante toda la noche. El crudo de reacción se lava con disoluciones acuosas saturadas de  $\text{NaHCO}_3$  y  $\text{NaCl}$ , consecutivamente. Los extractos orgánicos se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna, obteniéndose las diamidas correspondientes (Ii).

***N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>3</sup>-2-furoil-*N*<sup>3</sup>-octil- $\beta$ -alaninamida (8).** Se obtiene a partir de *N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>3</sup>-octil- $\beta$ -alaninamida (1.4 mmol) y ácido 2-furoico (2.8 mmol) con un rendimiento del 77%. Cromatografía: hexano a hexano/acetato de etilo, 1:1.  $R_f$  (hexano/acetato de etilo, 1:1) 0.40. p.f. 90-93 °C.



IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3315, 1668, 1605.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.87 (t,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.25 (m, 10H), 1.65 (m, 2H), 2.75 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 6.43 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.06 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.27 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.49-7.60 (m, 2H), 9.29 (s a, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.1 ( $\text{CH}_3$ ), 22.6, 26.8, 29.2, 29.3, 29.7, 31.8, 36.2, 44.3, 49.6 ( $9\text{CH}_2$ ), 111.4, 116.5 (2CH), 119.9 (2CH), 123.9 (CH), 128.8 (2CH), 138.5 (C), 144.0 (CH), 147.9, 160.5, 169.6 (3C). MS (ESI) 371.2  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ . Análisis calcd para  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$  C, 71.35; H, 8.03; N, 7.30; encontrado: C, 71.32; H, 8.16; N, 7.56.

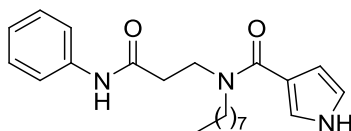
***N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>3</sup>-octil-*N*<sup>3</sup>-(tetrahydrofuran-3-ilcarbonil)- $\beta$ -alaninamida (9).** Se obtiene a partir de *N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>3</sup>-octil- $\beta$ -alaninamida (0.36 mmol) y ácido tetrahydrofuran-3-carboxílico (0.72 mmol) con un rendimiento del 84%. Cromatografía: hexano/acetato de etilo, 7:3.  $R_f$  (hexano/acetato de etilo, 7:3) 0.13. p.f. 68-70 °C.



IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3309, 1684, 1624, 1545, 1494, 1442.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.89 (t,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 1.28-1.30 (m, 10H), 1.56-1.61 (m, 2H), 2.01-2.23 (m, 2H), 2.69 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 3.22 (qt,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 3.34 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.70 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 3.81-4.02 (m, 4H), 7.09 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.31 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.54 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 8.47 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.0 ( $\text{CH}_3$ ), 22.6, 26.8, 29.2, 29.3, 29.5, 30.8, 31.7, 36.8 ( $8\text{CH}_2$ ), 41.2 (CH), 43.2, 49.0, 68.6, 71.2 ( $4\text{CH}_2$ ), 119.8 (2CH), 124.1 (CH), 128.9 (2CH), 138.2 (C), 168.4, 174.1 (2C). MS (ESI) 375.2  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ . Análisis calcd para  $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3$  C, 70.55; H, 9.15; N, 7.48; encontrado C, 70.83; H, 8.67; N, 7.50.

10

**$N^1$ -fenil- $N^3$ -octil- $N^3$ -(1H-pirrol-3-ilcarbonil)- $\beta$ -alaninamida (11).** Se obtiene a partir de  $N^1$ -fenil- $N^3$ -octil- $\beta$ -alaninamida (1.3 mmol) y ácido 1H-pirrol-3-carboxílico (2.6 mmol) con un rendimiento del 75%. Cromatografía: hexano a hexano/acetato de etilo, 3:7.  $R_f$  (acetato de etilo) 0.25. p.f. 99-101  $^\circ\text{C}$ .



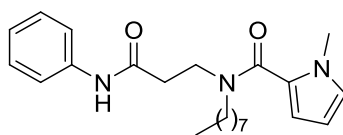
15

IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3250, 1598, 1548.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.79 (t,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 1.16 (m, 10H), 1.54 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 3.41 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.74 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 6.26 (m, 1H), 6.56 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.97 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.18 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.49 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 9.37 (s, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.1 ( $\text{CH}_3$ ), 22.6, 26.7, 28.9, 29.2, 29.3, 31.8, 36.6, 43.4, 49.8 ( $9\text{CH}_2$ ), 108.6, 118.3 (2CH), 118.4 (C), 120.0 (2CH), 121.1, 123.9 (2CH), 128.8 (2CH), 138.5, 168.4, 170.0 (3C). MS (ESI) 370.3  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ . Análisis calcd para  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$  C, 71.51; H, 8.46; N, 11.37; encontrado C, 71.40; H, 8.22; N, 11.18.

20

**$N^1$ -fenil- $N^3$ -[(1-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]- $N^3$ -octil- $\beta$ -alaninamida (13).** Se obtiene a partir de  $N^1$ -fenil- $N^3$ -octil- $\beta$ -alaninamida (0.59 mmol) y ácido 1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (1.2 mmol) con un rendimiento del 49%. Cromatografía: hexano/acetato de etilo, 7:3.  $R_f$  (hexano/acetato de etilo, 7:3) 0.44.

25

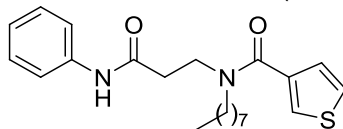


IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3277, 1684, 1602, 1543, 1473, 1439.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.87 (t,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 1.23-1.30 (m, 10H), 1.58-1.65 (m, 2H), 2.73 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.54 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.80 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 6.06 (dd,  $J = 3.7, 2.7$  Hz, 1H), 6.30 (dd,  $J = 3.7, 1.4$  Hz, 1H), 6.66 (t,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 7.07 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.28 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.55 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 9.11 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.5 ( $\text{CH}_3$ ), 23.0, 26.9, 29.2, 29.6 (2C), 32.1 ( $6\text{CH}_2$ ), 35.9 ( $\text{CH}_3$ ), 36.8, 43.5, 50.6 ( $3\text{CH}_2$ ), 107.5, 112.5 (2CH), 120.2 (2CH), 124.4 (CH), 125.7 (C), 126.6 (CH), 129.2 (2CH), 138.8, 165.6, 170.1 (3C). HRMS (ESI) calcd para  $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_2$   $[(\text{M}+\text{H})^+]$  384.2646; encontrado 384.2655.

30

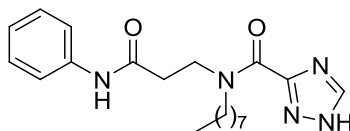
35

***N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>3</sup>-octil-*N*<sup>3</sup>-(tien-3-ilcarbonil)-β-alaninamida (14).** Se obtiene a partir de *N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>3</sup>-octil-β-alaninamida (1.4 mmol) y ácido tienfen-3-carboxílico (2.8 mmol) con un rendimiento del 68%. Cromatografía: hexano a hexano/acetato de etilo, 7:3. *R*<sub>f</sub> (hexano/acetato de etilo, 7:3) 0.11.



5 IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3311, 1685, 1605, 1546, 1440. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.87 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.21-1.30 (m, 10H), 1.58 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 3.37 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.82 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 7.08 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.29-7.34 (m, 3H), 7.45 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 8.82 (s a, 1H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 14.1 (CH<sub>3</sub>), 22.6, 26.6, 28.8 (2C), 29.1, 31.7, 36.4, 42.8, 50.5 (9CH<sub>2</sub>), 119.8 (2CH), 124.0, 125.6, 126.2, 126.7 (4CH), 128.9 (2CH), 136.7, 138.4, 168.1, 169.6 (4C). HRMS calcd para C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub>S 409.1920 [(M+Na)<sup>+</sup>]; encontrado: 409.1923.

***N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>3</sup>-octil-*N*<sup>3</sup>-(1*H*-1,2,4-triazol-3-ilcarbonil)-β-alaninamida (15).** Se obtiene a partir de *N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>3</sup>-octil-β-alaninamida (1.4 mmol) y ácido 1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxílico (2.8 mmol) con un rendimiento del 48%. Cromatografía: acetato de etilo. *R*<sub>f</sub> (acetato de etilo) 0.25. p.f. 110-111 °C.

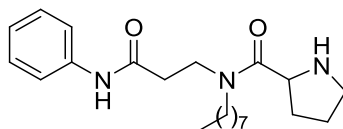


15 IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3281, 1623, 1547. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (Mezcla de rotámeros A:B, 3:2) 0.84-0.89 (m, 3H), 1.25-1.29 (m, 10H), 1.61-1.78 (m, 2H), 2.81-2.87 (m, 2H), 3.55 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, rotámero B), 3.92 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, rotámero A), 4.08-4.15 (m, 2H, rotámero A), 4.27 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, rotámero B), 7.05-7.12 (m, 1H), 7.31 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.54-7.58 (m, 2H), 8.13 (s, 1H, rotámero A), 8.22 (m, 1H, rotámero B), 8.96 (s a, 1H), 13.94 (s a, 1H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 14.1 (CH<sub>3</sub>), 22.6, 26.6, 27.0, 27.6, 29.2 (2C), 29.3, 31.8, 35.7, 38.9, 45.6, 46.1, 48.1, 50.2 (9CH<sub>2</sub>, rotámeros A y B), 119.7, 120.0 (2CH, rotámeros A y B), 124.3 (CH), 128.9, 129.0 (2CH, rotámeros A y B), 138.1, 138.2 (C, rotámeros A y B), 150.8 (CH), 158.8 (C), 168.7, 169.0 (C, rotámeros A y B), 171.2 (C). MS (ESI) 372.2 [(M+H)<sup>+</sup>]. Análisis calcd para C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> C, 64.66; H, 7.87; N, 18.85; encontrado C, 64.49; H, 7.66; N, 18.39.

***N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>3</sup>-octil-*N*<sup>3</sup>-(pirrolidin-2-ilcarbonil)-β-alaninamida (17).** A partir de *N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>3</sup>-octil-β-alaninamida (0.26 mmol) y *N*-Boc-prolina (0.51 mmol) se obtiene *N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>3</sup>-octil-*N*<sup>3</sup>-{[(1-(*tert*-butoxicarbonil)]-pirrolidin-2-ilcarbonil]-β-alaninamida con un rendimiento del 64%. Cromatografía: hexano/acetato de etilo, 1:1. *R*<sub>f</sub> (hexano/acetato de etilo, 1:1) 0.27. IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3312, 1685, 1667, 1604, 1546, 1441. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (mezcla de rotámeros A:B, 2:1) 0.80-0.88 (m, 3H), 1.17-1.28 (m, 10H), 1.44-1.67 (m, 11H), 1.74-1.95 (m, 2H), 2.06-2.19 (m, 2H), 2.31-2.51 (m, 2H), 2.60-2.79 (m, 2H, rotámero A), 3.00-3.32 (m, 2H), 3.52-3.65 (m, 2H), 3.67-3.87 (m, 2H, rotámero B), 4.41-4.57 (m, 1H), 7.01 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.52-7.57 (m, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 9.13 (s a, 1H, rotámero A), 9.34 (s a, 1H, rotámero B). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 14.0 (CH<sub>3</sub>), 22.6 (2C), 24.4, 24.7, 26.7, 27.7 (4CH<sub>2</sub>, rotámeros A y B), 28.5, 28.6 (3CH<sub>3</sub>, rotámeros A y B), 29.1, 29.3, 30.0, 30.1, 30.2, 31.7 (2C) (4CH<sub>2</sub>, rotámeros A y B), 37.1, 37.9 (CH<sub>2</sub>, rotámeros A y B), 44.9, 46.0, 47.2, 47.3, 47.9, 50.0 (3CH<sub>2</sub>, rotámeros A y B), 56.1, 56.5 (CH, rotámeros A y B), 80.0, 80.1 (C, rotámeros A y B), 120.1, 120.2 (2CH, rotámeros A y B), 123.8, 124.0 (CH, rotámeros A y B), 128.7 (2CH), 138.5, 139.0 (C, rotámeros A y B), 154.7, 154.9 (C, rotámeros A y B), 169.6, 171.2, 172.5, 173.1 (2C, rotámeros A y B). MS (ESI) 474.3 [(M+H)<sup>+</sup>].

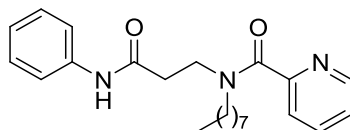
A una disolución de *N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>3</sup>-octil-*N*<sup>3</sup>-{[(1-(*tert*-butoxicarbonil)]-pirrolidin-2-ilcarbonil]-β-alaninamida (63 mg, 0.13 mmol) en diclorometano (0.5 mL), se le añade bajo atmósfera de argón

ácido trifluoroacético (0.2 mL, 2.7 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante una hora. A continuación, el crudo de reacción se basicifica con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>2</sub> hasta pH 8 y se extrae con diclorometano. Los extractos orgánicos se lavan con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose la amina libre con un rendimiento del 70%. *R<sub>f</sub>* (acetato de etilo) 0.19.



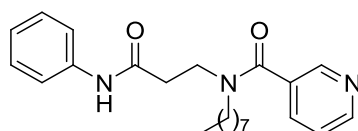
IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3269, 1644, 1605, 1548, 1494, 1444. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (mezcla de rotámeros A:B, 2:1) 0.83-0.88 (m, 3H), 1.21-1.24 (m, 10H), 1.45-2.30 (m, 6H), 2.56-3.05 (m, 4H), 3.15-3.34 (m, 2H), 3.55-3.76 (m, 2H), 3.91 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, rotámero A), 4.37 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, rotámero B), 5.10 (s a, 1H), 7.05 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.23-7.30 (m, 2H), 7.56 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, rotámero A), 7.61 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, rotámero B), 8.97 (s a, 1H, rotámero A), 9.58 (s a, 1H, rotámero B). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 14.1 (CH<sub>3</sub>), 22.6, 25.8, 26.3, 26.8, 27.6, 29.1, 29.2 (2C), 29.3 (2C), 29.7, 30.6, 31.1, 31.7, 36.3, 37.2, 43.2, 44.0, 46.8, 46.9, 47.4, 48.3 (12CH<sub>2</sub>, rotámeros A y B), 57.8, 58.2 (CH, rotámeros A y B), 119.9 (2CH), 124.1 (CH), 128.8, 128.9 (2CH), 138.4 (C), 168.7, 169.5, 171.4, 173.9 (2C, rotámeros A y B). HRMS (ESI) calcd para C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 374.2796; encontrado: 374.2802.

**N<sup>1</sup>-fenil-N<sup>3</sup>-octil-N<sup>3</sup>-(piridin-2-ilcarbonil)-β-alaninamida (18).** Se obtiene a partir de N<sup>1</sup>-fenil-N<sup>3</sup>-octil-β-alaninamida (0.54 mmol) y ácido 2-piridincarboxílico (1.1 mmol) con un rendimiento del 92%. Cromatografía: hexano a hexano/acetato de etilo, 2:8. *R<sub>f</sub>* (hexano/acetato de etilo, 3:7) 0.30.



IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3309, 1685, 1615, 1547, 1495, 1443. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (mezcla de rotámeros A:B, 2:1) 0.85 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.11-1.25 (m, 10H), 1.57 (m, 2H), 2.81 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.37 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, rotámero A), 3.46-3.47 (m, 2H, rotámero B), 3.69-3.75 (m, 2H, rotámero B), 3.87 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, rotámero A), 7.05 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.24-7.32 (m, 3H), 7.54-7.56 (m, 3H), 7.71-7.76 (m, 1H), 8.55 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.64 (s a, 1H, rotámero B), 8.92 (s a, 1H, rotámero A). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 14.0 (CH<sub>3</sub>), 22.6, 26.5, 28.8, 29.0 (2C), 31.7, 36.5, 43.2, 50.0 (9CH<sub>2</sub>), 119.9 (2CH), 123.1, 123.9, 124.4 (3CH), 128.8 (2CH), 137.0 (CH), 138.4 (C), 148.5 (CH), 154.5, 169.5, 169.7 (3C). HRMS (ESI) calcd para C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Na [(M+Na)<sup>+</sup>] 404.2308; encontrado 404.2276.

**N<sup>1</sup>-fenil-N<sup>3</sup>-octil-N<sup>3</sup>-(piridin-3-ilcarbonil)-β-alaninamida (19).** Se obtiene a partir de N<sup>1</sup>-fenil-N<sup>3</sup>-octil-β-alaninamida (0.36 mmol) y ácido 3-piridincarboxílico (0.72 mmol) con un rendimiento del 36%. Cromatografía: hexano/acetato de etilo, 2:8. *R<sub>f</sub>* (acetato de etilo) 0.28.

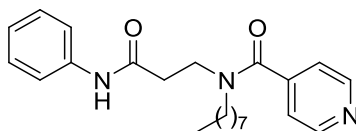


IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3312, 1685, 1612, 1546, 1495, 1440. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (mezcla de rotámeros A:B, 6:1) 0.87 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.13-1.18 (m, 10H), 1.53 (m, 2H), 2.50 (m, 2H, rotámero B), 2.79 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H, rotámero A), 3.28 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, rotámero A), 3.49 (m, 2H, rotámero B), 3.64 (m, 2H, rotámero B), 3.86 (m, 2H, rotámero A), 7.07 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.24-7.32 (m, 3H), 7.53 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.64 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 9.27 (s a, 1H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ



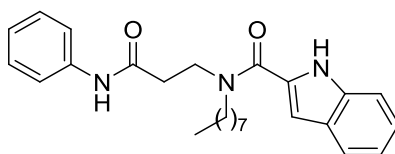
14.0 (CH<sub>3</sub>), 22.5, 26.4, 28.9, 29.0 (2C), 31.6, 35.8, 42.7, 50.7 (9CH<sub>2</sub>), 119.9 (2CH), 123.4, 124.1 (2CH), 128.8 (2CH), 132.4 (C), 134.2 (CH), 138.3 (C), 147.3, 150.6 (2CH), 169.5, 169.8 (2C). HRMS (ESI) calcd para C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Na [(M+Na)<sup>+</sup>] 404.2309, encontrado: 404.2302.

- 5 **N<sup>1</sup>-fenil-N<sup>3</sup>-octil-N<sup>3</sup>-(piridin-4-ilcarbonil)-β-alaninamida (20).** Se obtiene a partir de N<sup>1</sup>-fenil-N<sup>3</sup>-octil-β-alaninamida (1.4 mmol) y ácido 4-piridincarboxílico (2.8 mmol) con un rendimiento del 84%. Cromatografía: hexano a hexano/acetato de etilo, 2:8. R<sub>f</sub> (acetato de etilo) 0.19.



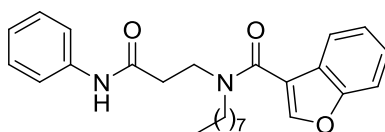
- 10 IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3310, 1624, 1547. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (mezcla de isómeros A:B, 4:1) 0.76 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.02-1.07 (m, 10H), 1.41 (qt, J = 6.9 Hz, 2H), 2.40 (m, 2H, rotámero B), 2.70 (t, J = 6.5 Hz, 2H, rotámero A), 3.12 (t, J = 7.6 Hz, 2H, rotámero A), 3.41 (m, 2H, rotámero B), 3.50 (m, 2H, rotámero B), 3.74 (t, J = 6.5 Hz, 2H, rotámero A), 7.00 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.16-7.21 (m, 2H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 8.55 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 8.78 (s a, 1H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 14.0 (CH<sub>3</sub>), 22.5, 26.4, 28.8, 29.0 (2C), 31.6, 35.9, 42.4, 50.4 (9CH<sub>2</sub>), 119.8 (2CH), 120.8 (2CH), 124.2 (CH), 128.9 (2CH), 138.2, 144.1 (2C), 150.3 (2CH), 169.2, 169.9 (C, rotámeros A y B), 171.1 (C). HRMS calcd para C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>2</sub> 404.2308 [(M+Na)<sup>+</sup>], encontrado 404.2311.
- 15

- 20 **N<sup>1</sup>-fenil-N<sup>3</sup>-(1H-indol-2-ilcarbonil)-N<sup>3</sup>-octil-β-alaninamida (21).** Se obtiene a partir de N<sup>1</sup>-fenil-N<sup>3</sup>-octil-β-alaninamida (1.4 mmol) y ácido 1H-indol-2-carboxílico (2.8 mmol) con un rendimiento del 50%. Cromatografía: hexano a hexano/acetato de etilo, 7:3. R<sub>f</sub> (hexano/acetato de etilo, 1:1) 0.47. p.f. 142-144 °C.



- 25 IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3284, 1666, 1600, 1533, 1442. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.79 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.16 (m, 10H), 1.59 (m, 2H), 2.62 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 6.63 (m, 1H), 6.92-7.03 (m, 2H), 7.09-7.16 (m, 3H), 7.26 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.53 (s a, 1H), 9.82 (s a, 1H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 14.1 (CH<sub>3</sub>), 22.7, 26.8, 28.8, 29.2, 29.3, 31.8, 36.3, 44.5, 49.9 (9CH<sub>2</sub>), 105.2, 111.8 (2CH), 120.0 (2CH), 120.6, 122.1, 124.3, 124.6 (4CH), 127.9 (C), 128.9 (2CH), 129.2, 135.7, 138.1, 163.4, 169.5 (5C). MS (ESI) 420.4 [(M+H)<sup>+</sup>]. Análisis calcd para C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> C, 74.43; H, 7.93; N, 10.02, encontrado C, 74.19; H, 7.83; N, 10.00.
- 30

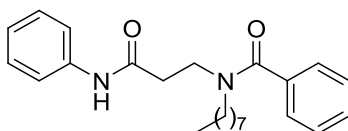
- N<sup>3</sup>-(1-benzofuran-3-ilcarbonil)-N<sup>1</sup>-fenil-N<sup>3</sup>-octil-β-alaninamida (22).** Se obtiene a partir de N<sup>1</sup>-fenil-N<sup>3</sup>-octil-β-alaninamida (0.36 mmol) y ácido 1-benzofuran-3-carboxílico (0.72 mmol) con un rendimiento del 58%. Cromatografía: diclorometano/ etanol, 95:5. R<sub>f</sub> (diclorometano/etanol, 95:5) 0.38.



- 35 IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3313, 1683, 1609, 1548, 1492, 1443. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.84 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.14-1.26 (m, 10H), 1.54 (m, 2H), 2.76 (m, 2H), 3.45 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 6.5 Hz, 2H),

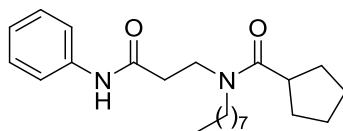
7.06 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.15 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.22-7.33 (m, 3H), 7.46-7.61 (m, 4H), 7.74 (s, 1H), 9.15 (s a, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.0 ( $\text{CH}_3$ ), 22.5, 26.5, 29.1 (3C), 31.7, 36.2, 43.0, 50.4 (9 $\text{CH}_2$ ), 111.7 (CH), 117.2 (C), 119.9 (2CH), 120.9, 123.7, 124.1, 125.3 (4CH), 125.4 (C), 128.8 (2CH), 138.4 (C), 143.9 (CH), 154.6, 165.4, 169.6 (3C). HRMS (ESI) calcd para  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$  [(M+Na) $^+$ ] 443.2305; encontrado 443.2319.

**$N^{\beta}$ -benzoil- $N^{\alpha}$ -fenil- $N^{\delta}$ -octil- $\beta$ -alaninamida (23).** Se obtiene a partir de  $N^{\alpha}$ -fenil- $N^{\delta}$ -octil- $\beta$ -alaninamida (0.54 mmol) y ácido benzoico (1.1 mmol) con un rendimiento del 91%. Cromatografía: hexano/acetato de etilo, 9:1.  $R_f$  (hexano/acetato de etilo, 7:3) 0.28. p.f. 65-67 °C.



IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3307, 1686, 1607, 1546, 1498, 1439.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.85 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.09-1.15 (m, 10H), 1.50 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 7.04 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.32-7.40 (m, 5H), 7.51 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 9.35 (s a, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.0 ( $\text{CH}_3$ ), 22.6, 26.4, 28.8, 29.0 (2C), 31.7, 36.2, 42.6, 50.6 (9 $\text{CH}_2$ ), 119.9 (2CH), 123.9 (CH), 126.4 (2CH), 128.5 (2CH), 128.8 (2CH), 129.5 (CH), 136.4, 138.6, 169.8, 172.7 (4C). MS (ESI) 381.2 [(M+H) $^+$ ]. Análisis calcd para  $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$  C, 75.75; H, 8.48; N, 7.36, encontrado C, 75.45; H, 8.21; N, 7.41.

**$N^{\beta}$ -(ciclopentilcarbonil)- $N^{\alpha}$ -fenil- $N^{\delta}$ -octil- $\beta$ -alaninamida (24).** Se obtiene a partir de  $N^{\alpha}$ -fenil- $N^{\delta}$ -octil- $\beta$ -alaninamida (0.54 mmol) y ácido ciclopentanocarboxílico (1.1 mmol) con un rendimiento del 69%. Cromatografía: hexano/acetato de etilo, 9:1.  $R_f$  (hexano/acetato de etilo, 7:3) 0.22. p.f. 67-70 °C.



IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3281, 1682, 1611, 1547, 1494, 1442.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (mezcla de rotámeros A:B, 7:1) 0.88 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.29 (m, 10H), 1.57 (m, 4H), 1.76-1.79 (m, 6H), 2.61 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H, rotámero B), 2.69 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H, rotámero A), 2.86 (qt,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 3.33 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 3.69 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H, rotámero A), 3.75 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H, rotámero B), 7.06 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.29 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.50 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H, rotámero B), 7.58 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H, rotámero A), 8.02 (s a, 1H, rotámero B), 8.96 (s a, 1H, rotámero A).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.0 ( $\text{CH}_3$ ), 22.6, 25.9, 26.2, 26.9, 27.0, 27.7, 29.2 (2C), 29.3, 29.4, 29.5, 30.2, 30.7, 30.8, 31.7, 36.7, 37.2 (11 $\text{CH}_2$ , rotámeros A y B), 41.0 (CH), 43.0, 43.7, 46.0, 48.8 (2 $\text{CH}_2$ , rotámeros A y B), 119.9, 120.0 (2CH, rotámeros A y B), 123.9, 124.3 (CH, rotámeros A y B), 128.8, 128.9 (2CH, rotámeros A y B), 138.1, 138.6, 169.1, 169.6, 176.4, 177.4 (3C, rotámeros A y B). MS (ESI) 373.2 [(M+H) $^+$ ]. Análisis calcd para  $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2$  C, 74.15; H, 9.74; N, 7.52, encontrado C, 74.44; H, 9.29; N, 7.43.

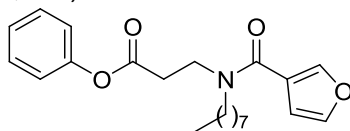
### EJEMPLO 9. Síntesis de los ésteres (If,g). Procedimiento general.

A una disolución de 1 equiv del ácido carboxílico correspondiente (XI) en diclorometano anhidro (4 mL/mmol), se le añaden, bajo atmósfera de argón, 1 equiv de EDC y 1 equiv de HOBt. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante una hora. A continuación, se adiciona una disolución de 1.5 equiv del alcohol correspondiente (XII) en diclorometano anhidro (2 mL/mmol). En el caso de los ácidos carboxílicos que poseen otros hidrógenos ácidos, como por ejemplo  $N$ -octil- $N$ -(1*H*-pirrol-2-ilcarbonil)- $\beta$ -alanina y  $N$ -(1*H*-imidazol-2-ilcarbonil)- $N$ -octil- $\beta$ -alanina, no se dejan activando con los agentes de condensación durante 1 h, sino que el alcohol se adicionan inmediatamente después de la EDC y el HOBt a la mezcla de reacción. A continuación, la mezcla

se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. El crudo de reacción se lava con disoluciones acuosas saturadas de NaHCO<sub>3</sub> y NaCl, consecutivamente. Los extractos orgánicos se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna, obteniéndose los amidoesteres correspondientes (If,g).

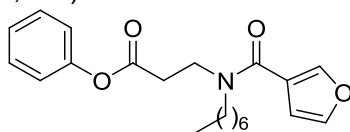
5

**N-3-furoil-N-octil-β-alaninato de fenilo (26).** Se obtiene a partir de N-3-furoil-N-octil-β-alanina (0.21 mmol) y fenol (0.32 mmol) con un rendimiento del 53%. Cromatografía: hexano/acetato de etilo, 9:1. R<sub>f</sub> (hexano/acetato de etilo, 7:3) 0.49.



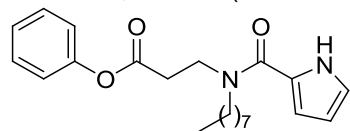
10 IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 1758, 1627, 1496, 1428. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 1.26 (m, 10H), 1.63 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 3.48 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 6.59 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 13.0 (CH<sub>3</sub>), 21.6, 25.7, 28.1, 28.2, 28.7, 30.7, 32.0, 41.4, 48.8 (9CH<sub>2</sub>), 109.1 (CH), 120.4 (2CH), 120.5 (C), 124.9 (CH), 128.4 (2CH), 141.9, 142.1 (2CH),  
15 149.5, 163.9, 169.4 (3C). HRMS (ESI) calcd para C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub>Na [(M+Na)<sup>+</sup>] 394.1989, encontrado 394.1973.

**N-3-furoil-N-heptil-β-alaninato de fenilo (27).** Se obtiene a partir de N-3-furoil-N-heptil-β-alanina (0.18 mmol) y fenol (0.27 mmol) con un rendimiento del 32%. Cromatografía: hexano/acetato de etilo, 9:1. R<sub>f</sub> (hexano/acetato de etilo, 7:3) 0.40.



25 IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 1735, 1675, 1624, 1461. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.89 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.28-1.34 (m, 8H), 1.61-1.68 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 3.48 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 6.59 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.38 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.72 (m, 1H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 14.5 (CH<sub>3</sub>), 23.0, 27.1, 29.4, 29.6, 32.2, 33.4, 42.8, 50.2 (8CH<sub>2</sub>), 110.6 (CH), 121.9 (2CH, C), 126.4 (CH), 129.9 (2CH), 143.3, 143.5 (2CH), 151.0, 165.4, 171.0 (3C). HRMS (ESI) calcd para C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>Na [(M+Na)<sup>+</sup>] 380.1838, encontrado 380.1839.

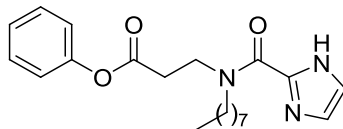
**N-octil-N-(1H-pirrol-2-ilcarbonil)-β-alaninato de fenilo (28).** Se obtiene a partir de N-octil-N-(1H-pirrol-2-ilcarbonil)-β-alanina (0.20 mmol) y fenol (0.30 mmol) con un rendimiento del 56%. Cromatografía: hexano/acetato de etilo, 7:3. R<sub>f</sub> (hexano/acetato de etilo, 7:3) 0.49.



35 IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3261, 1757, 1592, 1484, 1441. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.89 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 1.29-1.36 (m, 10H), 1.75 (m, 2H), 3.00 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.93 (m, 2H), 6.26-6.29 (m, 1H), 6.57 (m, 1H), 6.95 (td, J = 2.6, 1.1 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 10.01 (s, 1H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 14.1 (CH<sub>3</sub>), 22.6, 26.9, 28.7, 29.3, 29.4, 31.8, 33.4, 43.9, 49.2 (9CH<sub>2</sub>), 110.1, 111.8, 121.1 (3CH), 121.5 (2CH), 124.7 (C), 126.0 (CH), 129.5 (2CH), 150.6, 162.1, 170.5 (3C). HRMS (ESI) calcd para C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Na [(M+Na)<sup>+</sup>]: 393.2149, encontrado: 393.2132.

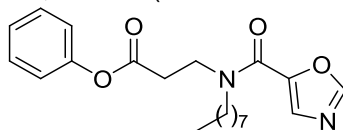
40

***N*-(1*H*-imidazol-2-ilcarbonil)-*N*-octil- $\beta$ -alaninato de fenilo (29).** Se obtiene a partir de *N*-(1*H*-imidazol-2-ilcarbonil)-*N*-octil- $\beta$ -alanina (0.23 mmol) y fenol (0.35 mmol) con un rendimiento del 58%. Cromatografía: hexano/acetato de etilo, 7:3.  $R_f$  (hexano/acetato de etilo, 7:3) 0.31. p.f. 65-67 °C.



5  
10  
15  
IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3216, 1758, 1604, 1484, 1446.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (mezcla de rotámeros A:B, 1:1) 0.88 (t,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 1.23-1.34 (m, 10H), 1.70-1.73 (m, 2H), 3.00 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H, rotámero A), 3.10 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H, rotámero B), 3.59 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H, rotámero B), 3.91 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H, rotámero A), 4.35 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H, rotámero A), 4.60 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H, rotámero B), 7.07-7.10 (m, 2H), 7.15 (m, 2H, 2CH), 7.22 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, CH), 7.37 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H, 2CH), 11.91 (s a, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.1 ( $\text{CH}_3$ ), 22.7, 26.7, 27.1, 27.7, 29.2, 29.3 (2C), 29.4, 31.8, 32.9, 34.7, 43.8, 44.6, 48.1, 49.6 (9 $\text{CH}_2$ , rotámeros A y B), 121.5 (2CH), 125.9, 126.0, 129.4, 129.5, 130.1 (5CH), 141.3, 150.6 (2C), 159.3, 159.6, 170.4, 170.5 (2C, rotámeros A y B). MS (ESI): 372.2 [(M+H) $^+$ ]. Análisis calcd para  $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$  C, 67.90; H, 7.87; N, 11.31; encontrado: C, 67.77; H, 7.67; N, 11.24.

***N*-octil-*N*-(1,3-oxazol-5-ilcarbonil)- $\beta$ -alaninato de fenilo (30).** Se obtiene a partir de *N*-octil-*N*-(1,3-oxazol-5-ilcarbonil)- $\beta$ -alanina (0.29 mmol) y fenol (0.44 mmol) con un rendimiento del 61%. Cromatografía: hexano/acetato de etilo, 7:3.  $R_f$  (hexano/acetato de etilo, 7:3) 0.19.

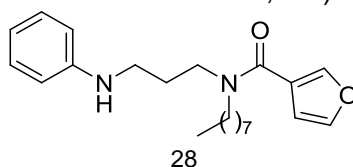


20  
25  
IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1757, 1633, 1490, 1430.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.86 (t,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 1.25-1.28 (m, 10H), 1.66 (m, 2H), 2.96 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 7.06 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.21 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.33-7.38 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.93 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.1 ( $\text{CH}_3$ ), 22.6, 26.7, 29.2 (2C), 29.5, 31.7, 32.7, 43.5 49.5 (9 $\text{CH}_2$ ), 121.4 (2CH), 126.0 (CH), 129.5 (2CH), 131.6 (CH), 145.5, 150.5 (2C), 151.5 (CH), 158.4, 170.4 (2C). HRMS (ESI) calcd para  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$  [(M+Na) $^+$ ] 395.1941, encontrado 395.1924.

#### EJEMPLO 10. Síntesis de los derivados (Ih). Procedimiento general.

30  
35  
A una disolución de 1 equiv del ácido carboxílico correspondiente (XI) en diclorometano anhidro (5 mL/mmol), se le añaden, bajo atmósfera de argón, 1 equiv de EDC y 1 equiv de HOBt. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, se añade una disolución de 1 equiv de la diamina correspondiente (XVI) en diclorometano anhidro (2.5 mL/mmol) y se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. El crudo de reacción se lava con disoluciones acuosas saturadas de  $\text{NaHCO}_3$  y  $\text{NaCl}$ , consecutivamente. Los extractos orgánicos se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna, obteniéndose las amidas (Ih).

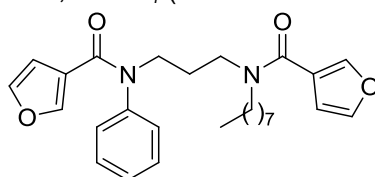
40  
***N*-(3-anilinopropil)-*N*-octil-3-furamida (25).** Se obtiene a partir de ácido 3-furoico (0.19 mmol) y *N*-octil-*N*-fenilpropano-1,3-diamina (0.19 mmol) con un rendimiento del 35%. Cromatografía: hexano/acetato de etilo, 7:3.  $R_f$  (hexano/acetato de etilo, 7:3) 0.42.



IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3356, 1726, 1610, 1507, 1463.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88 (t,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 1.26 (m, 10H), 1.59 (m, 2H), 1.91 (qt,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.39 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.57 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 4.21 (s a, 1H), 6.56 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 6.62 (d,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 6.69 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.17 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.68 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.1 ( $\text{CH}_3$ ), 22.6, 26.8, 27.0, 29.2, 29.3, 29.4, 31.8, 41.0, 43.1, 49.1 ( $10\text{CH}_2$ ), 110.2 (CH), 112.9 (2CH), 117.3 (CH), 121.7 (C), 129.3 (2CH), 142.9 (2CH), 148.2, 164.9 (2C). HRMS (ESI) calcd para  $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_2$  [(M+H) $^+$ ] 357.2537, encontrado: 357.2538.

### EJEMPLO 11. Síntesis de los derivados (Ij).

***N*-fenil-*N*-{3-[3-furoil(octil)amino]propil}-3-furamida (31).** Se obtiene a partir de ácido 3-furoico (0.38 mmol) y *N*-octil-*N*-fenilpropano-1,3-diamina (0.19 mmol), siguiendo el procedimiento general B descrito para la síntesis de amidas (If) en el ejemplo 8, con un rendimiento del 45%. Cromatografía: hexano/acetato de etilo, 7:3.  $R_f$  (hexano/acetato de etilo, 7:3) 0.16.



IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1630, 1568, 1502, 1432.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.87 (t,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 1.25 (m, 10H), 1.54-1.59 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 3.38 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 3.51 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 3.86 (m, 2H), 6.10 (m, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.13 (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.38-7.42 (m, 4H), 7.66 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.1 ( $\text{CH}_3$ ), 22.6, 26.8 (2C), 29.2, 29.3 (2C), 31.8, 43.6, 47.8, 47.9 ( $10\text{CH}_2$ ), 110.2, 111.1 (2CH), 121.7, 121.9 (2C), 128.4 (2CH), 128.7 (CH), 129.8 (2CH), 142.0 (CH), 142.4 (C), 142.8 (2CH), 145.8 (CH), 163.1, 164.7 (2C). HRMS (ESI) calcd para  $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$  [(M+Na) $^+$ ] 473.2411, encontrado 473.2398.

### EJEMPLO 12. Determinación de la capacidad de inhibición de la enzima isoprenilcarboximetil transferasa de los derivados de fórmula general (I).

La determinación de la capacidad de los compuestos sintetizados para inhibir la actividad ICMT se realizó empleando como fuente de enzima membranas procedentes de células *Sf9* (ovario de *Spodoptera frugiperda*) que sobreexpresan ICMT, y como sustratos biotinil-*S*-farnesilcisteína (BFC) y *S*-adenosilmetionina marcada con tritio ( $[^3\text{H}]\text{SAM}$ ). En este caso, tras preincubar la enzima con el compuesto objeto de estudio durante 20 min a 37 °C, se añaden los sustratos BFC y  $[^3\text{H}]\text{SAM}$  siendo las concentraciones finales de 1 y 0.5  $\mu\text{M}$ , respectivamente. La mezcla se incuba durante 20 min a 37 °C. Pasado este tiempo, la reacción se termina con la adición de Tween 20 y mediante el posterior enriquecimiento con estreptavidina unida a un soporte sólido, se cuantifica la radiactividad por medio de espectrometría de centelleo líquido. Alternativamente, se puede emplear un ensayo basado en fluorescencia en el que la enzima ICMT se incuba en condiciones análogas a las indicadas anteriormente empleando como sustrato y cosustrato *N*-acetil-*S*-geranilgeranilcisteína (AGGC) y SAM, respectivamente, y en presencia de enzima *S*-adenosilhomocisteína hidrolasa (SAHH) y el sustrato fluorescente ThioGlo1. En estas condiciones, la *S*-adenosilhomocisteína generada en la reacción catalizada por la ICMT es hidrolizada por la enzima SAHH generándose adenosina y homocisteína. Esta última reacciona con el ThioGlo1 generándose un aducto fluorescente que puede ser cuantificado en un espectrofluorímetro ( $\lambda_{\text{ex}} = 400$  nm,  $\lambda_{\text{em}} = 515$  nm). En cualquiera de los dos casos, el análisis de los datos obtenidos respecto al control positivo de ICMT obtenido en ausencia de inhibidor (100% de actividad) permite determinar la capacidad inhibitoria de los compuestos.

Los compuestos ensayados se consideran activos frente a la enzima ICMT cuando presentan un porcentaje de inhibición enzimática superior al 50% a una concentración de 50  $\mu\text{M}$  (Tabla 2).

Tabla 2. Valores de inhibición de los compuestos (I)

Compuesto	Inhibición (%) <sup>a</sup>
1	71
3	62
4	93
7	84
10	56
11	81
12	79
13	75
17	62
18	63
23	57
24	66
25	51
26	60
27	70
30	61
31	92

<sup>a</sup> Los valores de inhibición se han determinado a una concentración de compuesto de 50  $\mu\text{M}$  y corresponden al valor medio de dos experimentos independientes realizados por triplicado con un error asociado menor del 10% en todos los casos.

Brevemente, estos resultados ponen de manifiesto que la mayoría de los compuestos de fórmula general (I) inhiben la enzima ICMT.

### 10 EJEMPLO 13. Determinación de la estabilidad de los derivados de fórmula general (I) en suero y microsomas humano y de ratón.

Se ha determinado la estabilidad de los compuestos de fórmula general (I) que presentan una inhibición de la enzima ICMT superior al 70% a una concentración de 50  $\mu\text{M}$ . Para ello se ha medido la cantidad de compuesto remanente tras la incubación en suero o microsomas humanos o de ratón a diferentes tiempos con el fin de determinar el tiempo de vida media.

**Estabilidad en suero.** A 900  $\mu\text{L}$  de suero humano (Sigma, S7023) o de ratón (Europa Bioproducts, EQSM-0100) previamente termostatzado a 37  $^{\circ}\text{C}$  se añaden 300  $\mu\text{L}$  de una disolución 2 mM del compuesto objeto de estudio en tampón fosfato (*phosphate buffered saline*, PBS) y la mezcla se incuba a 37  $^{\circ}\text{C}$  durante el tiempo de interés. Una vez transcurrido éste, 200  $\mu\text{L}$  de la mezcla se añaden sobre 200  $\mu\text{L}$  de acetonitrilo frío, se agita y se incuba durante 10 min en hielo para precipitar las proteínas. El sobrenadante se separa del precipitado por centrifugación a 39000g durante 10 min y se hace pasar a través de un filtro de teflón de tamaño de poro de 0.22  $\mu\text{m}$  (Albet Labscience). A continuación, 50  $\mu\text{L}$  del sobrenadante filtrado se analizan mediante HPLC-MS en un espectrómetro Agilent 1200LC-MSD VL, empleando una columna Eclipse XDB-C18 (5  $\mu\text{m}$ , 4.6 mm x 150 mm) junto con una precolumna (5  $\mu\text{m}$ , 4.6 mm x 12.5 mm). La fase móvil empleada consiste en un gradiente de disoluciones A (agua:metanol 95:5) y B (agua:metanol 5:95) con un 0.1% de hidróxido amónico y 0.1% de ácido fórmico como aditivos. En todos los casos se ha usado un flujo constante de 0.5 mL/min, un tiempo total de 15 min y el siguiente gradiente: 0 min, 60% A; 1 min, 100% B; 1-14 min, 100% B; 15 min, 60% A. El análisis de EM se ha llevado a cabo utilizando la técnica de ionización ESI en modo positivo SIM. El voltaje del capilar fue de 3.0 kV y el voltaje del fragmentador de 70 eV. La temperatura del gas secante fue de 350  $^{\circ}\text{C}$ , el flujo de 10 L/min y la presión del nebulizador de 20 psi.

5 **Estabilidad en microsomas.** A 1185  $\mu\text{L}$  de PBS termostatzado a 37 °C, se añaden 150  $\mu\text{L}$  de una disolución 10 mM de NADPH (Aldrich, N7505) en PBS y 15  $\mu\text{L}$  de una disolución 1 mM del compuesto objeto de estudio en PBS y la mezcla se incuba durante 5 min a 37 °C. A continuación se añaden 150  $\mu\text{L}$  de una suspensión de microsomas humanos (Aldrich, M0567) o de ratón (Aldrich, M9441) a una concentración de 5 mg/mL y se incuba a 37 °C durante el tiempo de interés, siendo las concentraciones finales de compuesto, NADPH y microsomas en la mezcla de 10  $\mu\text{M}$ , 1 mM y 0.5 mg/mL, respectivamente. Una vez transcurrido éste, 250  $\mu\text{L}$  de la mezcla se añaden sobre 250  $\mu\text{L}$  de acetonitrilo frío, se agita y se incuba durante 10 min en hielo para precipitar las proteínas. El sobrenadante se separa del precipitado por centrifugación a 10000g durante 5 min y se hace pasar a través de un filtro de teflón de tamaño de poro de 0.22  $\mu\text{m}$  (Albet Labscience). A continuación, 50  $\mu\text{L}$  del sobrenadante filtrado se analizan mediante HPLC-MS de forma análoga a la descrita para el caso de los ensayos de estabilidad en suero.

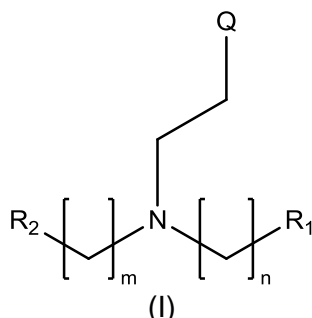
15 Tabla 3. Estabilidad de los compuestos de fórmula general (I) en suero y microsomas.

Compuesto	Estabilidad en suero ( $t_{1/2}$ , min.) <sup>a</sup>		Estabilidad en microsomas ( $t_{1/2}$ , min.) <sup>a</sup>	
	Humano	Ratón	Humano	Ratón
1	> 90	> 90	9 $\pm$ 3	16.6 $\pm$ 0.6
4	8 $\pm$ 3	27 $\pm$ 8	4.9 $\pm$ 0.6	6 $\pm$ 3
7	> 90	6 $\pm$ 3	1.3 $\pm$ 0.1	6.2 $\pm$ 0.3
11	> 90	21 $\pm$ 9	6 $\pm$ 3	4.0 $\pm$ 0.2
12	> 90	54 $\pm$ 19	5.4 $\pm$ 0.5	32 $\pm$ 4
13	> 90	11.70 $\pm$ 0.02	5 $\pm$ 3	NT
17	> 90	25 $\pm$ 7	7 $\pm$ 3	NT
31	> 90	> 90	11 $\pm$ 3	8.7 $\pm$ 0.6

<sup>a</sup> Los valores corresponden a la media  $\pm$  SEM de dos experimentos independientes realizados por duplicado.

## REIVINDICACIONES

## 1. Compuesto de fórmula (I)



o una de sus sales, solvatos, formas cristalinas o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables en donde:

n es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2;

m es un número entero seleccionado entre 1 y 2;

Q es un radical seleccionado entre  $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ , y  $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ ;

$R_1$  es un radical seleccionado entre  $-\text{CONR}_3\text{R}_4$ ,  $-\text{COR}_4$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}_4$ , y  $-\text{SO}_2\text{NR}_3\text{R}_4$ ;

$R_2$  es un radical seleccionado entre  $-\text{CONR}_5\text{R}_6$ ,  $-\text{CONR}_5\text{CH}_2\text{R}_6$ ,  $-\text{COR}_6$ ,  $-\text{COCH}_2\text{R}_6$ ,  $-\text{COOR}_6$ ,  $-\text{COOCH}_2\text{R}_6$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}_6$ ,  $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{R}_6$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}_5\text{R}_6$ ,  $-\text{CH}_2\text{NR}_5\text{R}_6$ ,  $-\text{CH}_2\text{NR}_5\text{CH}_2\text{R}_6$ ,  $-\text{CH}_2\text{NR}_5\text{COR}_6$  y  $-\text{CH}_2\text{NR}_5\text{SO}_2\text{R}_6$ ;

$R_3$  y  $R_5$  son independientemente seleccionados entre H o un grupo alquilo( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ ), ciclilo( $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ ), arilo( $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ ) o heterociclilo( $\text{C}_5$ - $\text{C}_{10}$ );

$R_4$  y  $R_6$  son independientemente seleccionados entre un grupo ciclilo( $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ ), arilo( $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ ) o heterociclilo( $\text{C}_5$ - $\text{C}_{10}$ ) opcionalmente sustituidos por al menos un grupo seleccionado entre: H, alquilo( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ ), alcoxi( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ ), halógeno,  $\text{CF}_3$ , OH,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NH}_2$ , COOH, CN, alquil( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ )arilo( $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ ), alquil( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ )carbonilo, alquil( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ )éster, alquil( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ )amida;

con la condición de que el compuesto no es  $N^1$ -etil- $N^2$ -{2-[etil(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino]-2-oxoetil}- $N^2$ -octyl- $N^1$ -(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)glicinamida.

2. Compuesto según la reivindicación 1 caracterizado porque:

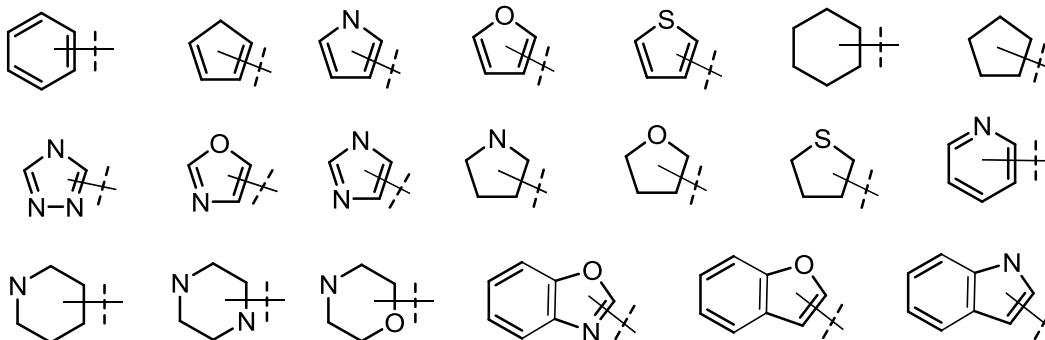
$R_2$  es un radical seleccionado entre  $-\text{CONR}_5\text{R}_6$ ,  $-\text{CONR}_5\text{CH}_2\text{R}_6$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}_5\text{R}_6$ ,  $-\text{CH}_2\text{NR}_5\text{R}_6$ ,  $-\text{COOR}_6$  y  $-\text{CH}_2\text{NR}_5\text{COR}_6$ .

3. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, caracterizado porque:

$R_1$  es un radical seleccionado entre  $-\text{COR}_4$  y  $-\text{CONR}_3\text{R}_4$ ;

$R_2$  es un radical seleccionado entre  $-\text{CONR}_5\text{R}_6$ ,  $-\text{CONR}_5\text{CH}_2\text{R}_6$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}_5\text{R}_6$ ,  $-\text{CH}_2\text{NR}_5\text{R}_6$ ,  $-\text{COOR}_6$  y  $-\text{CH}_2\text{NR}_5\text{COR}_6$ ;

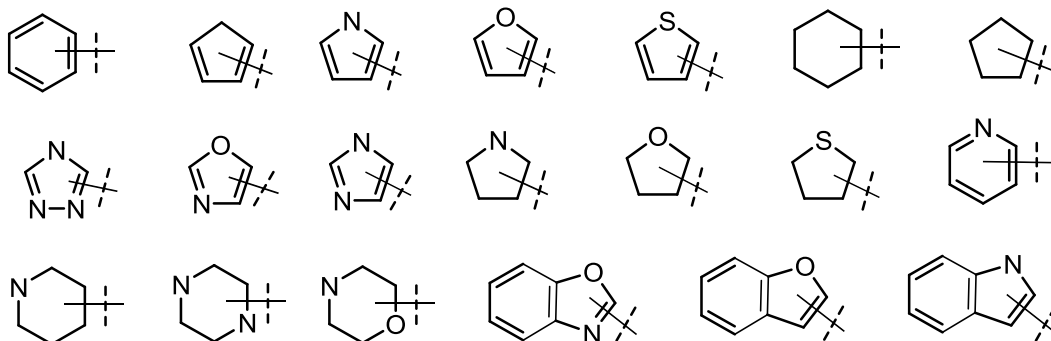
$R_4$  y  $R_6$  se seleccionan independientemente uno del otro entre





estando cada uno de los anillos opcionalmente sustituido por al menos un grupo seleccionado entre: H, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, CF<sub>3</sub>, OH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, COOH, CN, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)éster, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amida.

- 5 4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1-3 caracterizado porque R<sub>3</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente uno del otro entre H, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o un radical



- 10 5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 caracterizado porque: Q es un radical seleccionado entre -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>.

- 15 6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1-5, caracterizado porque: Q es un radical seleccionado entre -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>;

R<sub>1</sub> es un radical seleccionado entre -COR<sub>4</sub> y -CONR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>;

R<sub>2</sub> es un radical seleccionado entre -CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -CONR<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -CH<sub>2</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -COOR<sub>6</sub> y -CH<sub>2</sub>NR<sub>5</sub>COR<sub>6</sub>;

- 20 R<sub>3</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente uno del otro entre H, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 3-furoilo, 2-furoilo, 3-tetrahydrofurano, 1,3-oxazol-5-ilo, 1H-pirrol-3-ilo, 1H-pirrol-2-ilo, 1-metil-1H-pirrol-2-ilo, tien-3-ilo, 1H-1,2,4-triazol-3-ilo, 1H-imidazol-2-ilo, pirrolidin-2-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1H-indol-2-ilo, 1-benzofuran-3-ilo, morfolin-4-ilo, fenilo y ciclopentilo;

- 25 R<sub>4</sub> y R<sub>6</sub> se seleccionan independientemente uno del otro entre 3-furoilo, 2-furoilo, 3-tetrahydrofurano, 1,3-oxazol-5-ilo, 1H-pirrol-3-ilo, 1H-pirrol-2-ilo, 1-metil-1H-pirrol-2-ilo, tien-3-ilo, 1H-1,2,4-triazol-3-ilo, 1H-imidazol-2-ilo, pirrolidin-2-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1H-indol-2-ilo, 1-benzofuran-3-ilo, morfolin-4-ilo, fenilo y ciclopentilo; opcionalmente sustituidos por al menos un grupo seleccionado entre: H, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, CF<sub>3</sub>, OH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, COOH, CN, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)éster, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amida;

30 n es 0;

m es un número entero seleccionado entre 1 y 2.

- 35 7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1-6, caracterizado porque se selecciona entre

N<sup>β</sup>-(2-anilino-2-oxoetil)-N<sup>1</sup>-fenil-N<sup>β</sup>-octil-β-alaninamida;

N<sup>1</sup>-fenil-N<sup>β</sup>-(3-morfolin-4-il-3-oxopropil)-N<sup>β</sup>-octil-β-alaninamida;

N<sup>2</sup>-(2-anilino-2-oxoetil)-N<sup>1</sup>-fenil-N<sup>2</sup>-octilglicinamida;

N<sup>β</sup>-(3-anilino-3-oxopropil)-N<sup>1</sup>-fenil-N<sup>β</sup>-octil-β-alaninamida;

- 40 N<sup>β</sup>-(3-anilino-3-oxopropil)-N<sup>1</sup>-fenil-N<sup>β</sup>-(3-butoxi)propil-β-alaninamida;

N<sup>β</sup>-(3-anilino-3-oxopropil)-N<sup>1</sup>-fenil-N<sup>β</sup>-[3-(2-metoxietoxi)propil]-β-alaninamida;

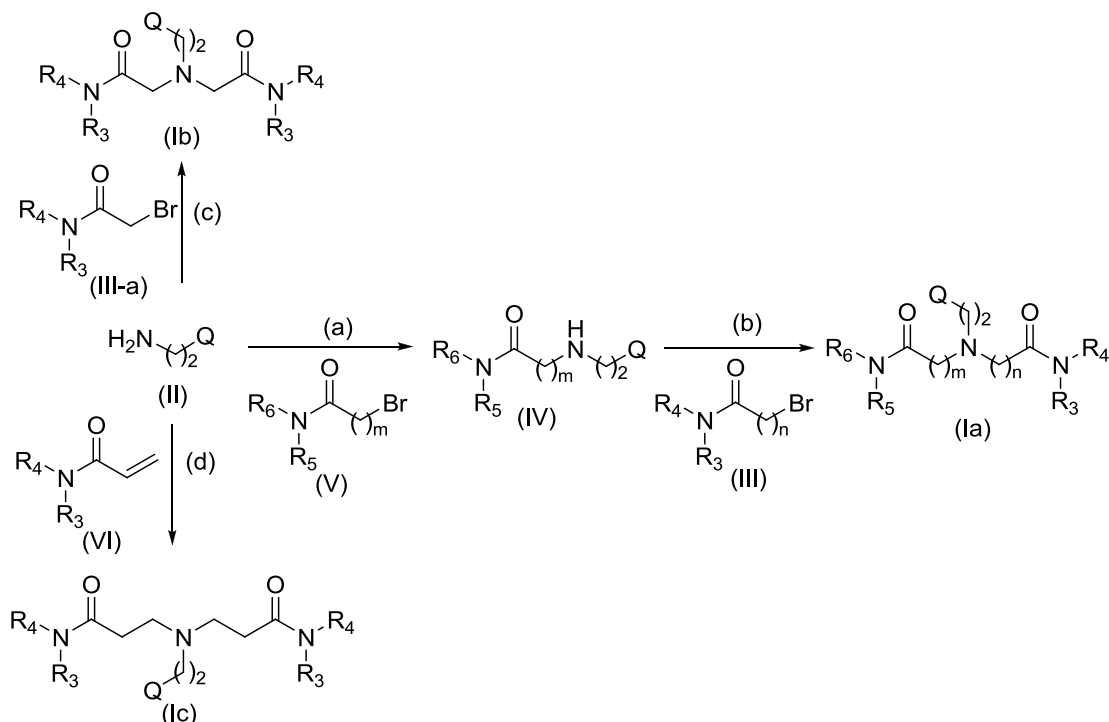
N<sup>1</sup>-fenil-N<sup>β</sup>-3-furoil-N<sup>β</sup>-octil-β-alaninamida;

N<sup>1</sup>-fenil-N<sup>β</sup>-2-furoil-N<sup>β</sup>-octil-β-alaninamida;

- N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>β</sup>-octil-*N*<sup>β</sup>-(tetrahidrofuran-3-ilcarbonil)-β-alaninamida;  
*N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>β</sup>-octil-*N*<sup>β</sup>-(1,3-oxazol-5-ilcarbonil)-β-alaninamida;  
*N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>β</sup>-octil-*N*<sup>β</sup>-(1*H*-pirrol-3-ilcarbonil)-β-alaninamida;  
5 *N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>β</sup>-octil-*N*<sup>β</sup>-(1*H*-pirrol-2-ilcarbonil)-β-alaninamida;  
*N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>β</sup>-[(1-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]-*N*<sup>β</sup>-octil-β-alaninamida;  
*N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>β</sup>-octil-*N*<sup>β</sup>-(tien-3-ilcarbonil)-β-alaninamida;  
*N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>β</sup>-octil-*N*<sup>β</sup>-(1*H*-1,2,4-triazol-3-ilcarbonil)-β-alaninamida;  
*N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>β</sup>-(1*H*-imidazol-2-ilcarbonil)-*N*<sup>β</sup>-octil-β-alaninamida;  
10 *N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>β</sup>-octil-*N*<sup>β</sup>-(pirrolidin-2-ilcarbonil)-β-alaninamida;  
*N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>β</sup>-octil-*N*<sup>β</sup>-(piridin-2-ilcarbonil)-β-alaninamida;  
*N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>β</sup>-octil-*N*<sup>β</sup>-(piridin-3-ilcarbonil)-β-alaninamida;  
*N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>β</sup>-octil-*N*<sup>β</sup>-(piridin-4-ilcarbonil)-β-alaninamida;  
*N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>β</sup>-(1*H*-indol-2-ilcarbonil)-*N*<sup>β</sup>-octil-β-alaninamida;  
15 *N*<sup>β</sup>-(1-benzofuran-3-ilcarbonil)-*N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>β</sup>-octil-β-alaninamida;  
*N*<sup>β</sup>-benzoil-*N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>β</sup>-octil-β-alaninamida;  
*N*<sup>β</sup>-(ciclopentilcarbonil)-*N*<sup>1</sup>-fenil-*N*<sup>β</sup>-octil-β-alaninamida;  
*N*-(3-anilinopropil)-*N*-octil-3-furamida;  
*N*-3-furoil-*N*-octil-β-alaninato de fenilo;  
20 *N*-3-furoil-*N*-heptil-β-alaninato de fenilo;  
*N*-octil-*N*-(1*H*-pirrol-2-ilcarbonil)-β-alaninato de fenilo;  
*N*-(1*H*-imidazol-2-ilcarbonil)-*N*-octil-β-alaninato de fenilo;  
*N*-octil-*N*-(1,3-oxazol-5-ilcarbonil)-β-alaninato de fenilo;  
*N*-fenil-*N*-{3-[3-furoil(octil)amino]propil}-3-furamida.
- 25 8. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de fórmula (I), según se ha definido en las reivindicaciones anteriores, y al menos un vehículo o adyuvante farmacéuticamente aceptable.
- 30 9. Compuesto de fórmula (I), según se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1-7 para su uso como medicamento.
- 35 10. Uso de un compuesto de fórmula (I), según se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1-7 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de una patología mediada por la enzima ICMT que se selecciona entre cáncer y trastornos celulares proliferativos.
- 40 11. Uso según la reivindicación 10 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento del cáncer o trastornos celulares proliferativos.
- 45 12. Uso de un compuesto de fórmula (I), según se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1-7 para la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento o prevención de cáncer o trastornos celulares proliferativos en un paciente cuando dicho medicamento se administra en terapia simultánea, secuencial o combinada con un régimen de radioterapia o quimioterapia con uno o más agentes quimioterapéuticos.
- 50 13. Un producto o kit que comprende un compuesto de fórmula (I), según se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1-7, o composiciones farmacéuticas de los mismos como se define en la reivindicación 8 y uno o más agentes quimioterapéuticos, como una preparación combinada para el uso en terapia simultánea, individual o secuencial contra el cáncer o trastornos celulares proliferativos.
14. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (Ia), (Ib) y (Ic) que comprende:
  - alquilación de las aminas de fórmula (II) con bromoalquilamidas (III) y (V) o con

acrilamidas (VI);

b) purificación del compuesto de fórmula (Ia), (Ib) o (Ic) obtenido.

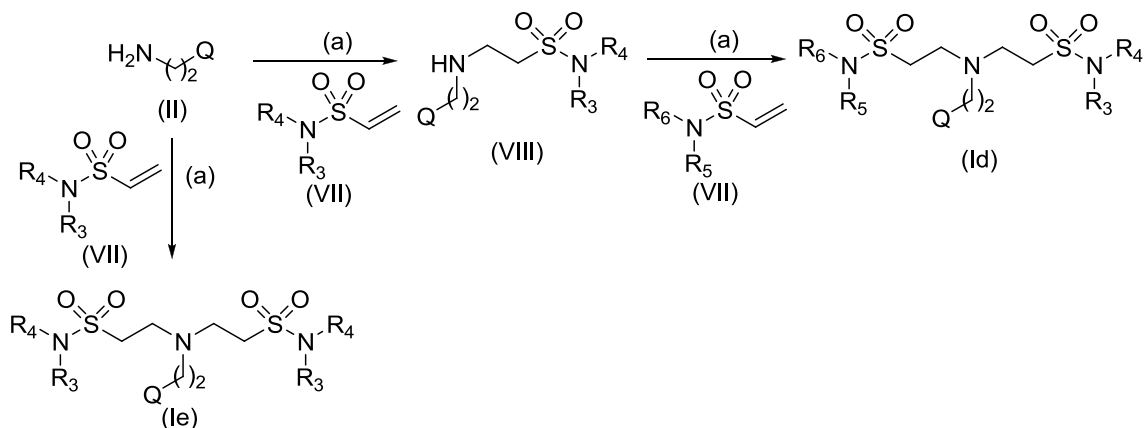


5

15. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (Id) y (Ie) que comprende:

a) alquilaciones sucesivas de las aminas de fórmula (II) con dos etilensulfonamidas (VII) diferentes, en el caso de los derivados (Id), o con la misma etilensulfonamida en exceso para obtener las sulfonamidas simétricas (Ie);

10 b) purificación del compuesto de fórmula (Id) o (Ie) obtenido.

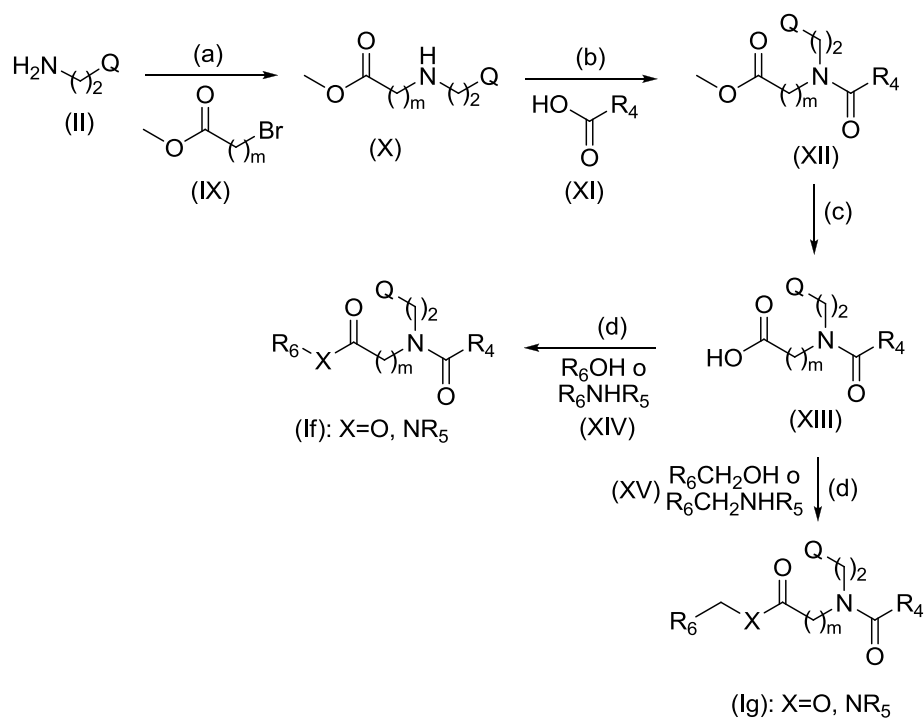


15

16. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (If) y (Ig) que comprende:

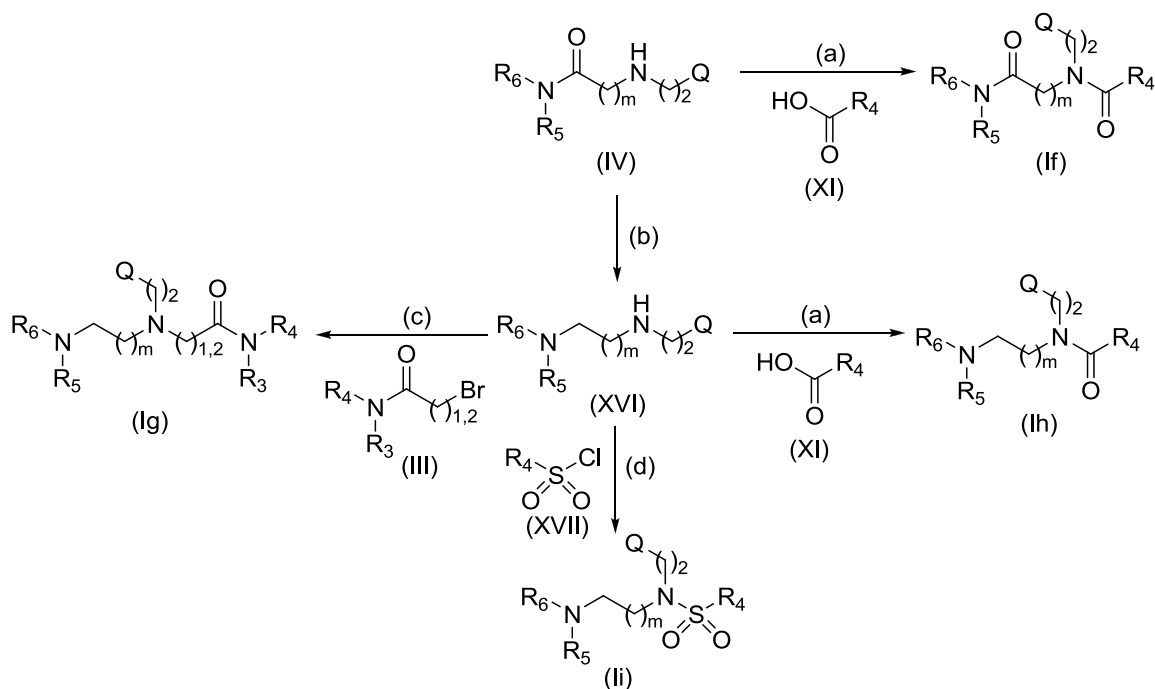
a) alquilación de las aminas de fórmula (II) con los bromoésteres (IX), seguido de condensación con los ácidos carboxílicos (XI), hidrólisis de los ésteres obtenidos y tratamiento de los ácidos carboxílicos libres con los alcoholes o aminas (XIV) o (XV);

b) purificación del compuesto de fórmula (If) o (Ig) obtenido.



17. Procedimiento alternativo de preparación de los compuestos de fórmula (If) y (Ig), así como de los compuestos de fórmula (Ih) y (Ii) que comprende:

- 5 a) condensación de las aminoamidas previamente obtenidas de fórmula (IV) con los ácidos carboxílicos (XI), en el caso de los derivados (If), o la reducción de dichas aminoamidas, seguido de la alquilación con los derivados halogenados (III), para obtener los compuestos de fórmula (Ig), o el acoplamiento con los ácidos (XI) o con los cloruros de sulfonilo (XVII), en el caso de las amidas (Ih) o las sulfonamidas (Ii), respectivamente;
- 10 b) purificación del compuesto de fórmula (If), (Ig), (Ih) o (Ii) obtenido.



18. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (Ij) que comprende:  
 a) acilaciones sucesivas de las diaminas (XVI-a) con dos ácidos carboxílicos (XI) diferentes o doble acilación con el mismo ácido en exceso;  
 b) purificación del compuesto de fórmula (Ij) obtenido.

5

