

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 594**

51 Int. Cl.:

C07D 413/12 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

C07K 5/062 (2006.01)

C07K 5/065 (2006.01)

C07K 5/068 (2006.01)

C07K 5/072 (2006.01)

C07K 5/078 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.12.2009 E 09764200 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.10.2014 EP 2379540**

54 Título: **Profármacos de dipeptoides y su uso**

30 Prioridad:

16.12.2008 DE 102008062567

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

10.12.2014

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)**

**Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**LERCHEN, HANS-GEORG;
MEIBOM, DANIEL;
VAKALOPOULOS, ALEXANDROS;
ALBRECHT-KÜPPER, BARBARA;
KELDENICH, JÖRG;
ZIMMERMANN, KATJA;
NELL, PETER y
KRENZ, URSULA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 524 594 T3

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

DESCRIPCIÓN

Profármacos de dipeptoides y su uso

La presente solicitud se refiere a derivados de profármaco similares a dipéptido de 2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-4-(4-{[2,3-dihidroxiopropil]oxi}fenil)piridin-3,5-dicarbonitrilo, a procedimientos para su preparación, a su uso para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades así como a su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, de forma particular de enfermedades cardiovasculares.

Profármacos son derivados de un principio activo, que sufre *in vivo* una biotransformación de una o varias etapas de tipo enzimático y/o químico, antes de que se libere el principio activo propiamente. Un resto de profármaco se usa por lo general para mejorar el perfil de propiedades del principio activo en el que se basa [P. Etmayer y col., J. Med. Chem. 47, 2393-2404 (2004)]. Para conseguir un perfil de principio activo óptimo se debe determinar a este respecto el diseño del resto de profármaco así como el mecanismo de liberación pretendido de forma muy exacta sobre el principio activo individual, la indicación, el lugar de acción y la ruta de aplicación. Un gran número de medicamentos se administra como profármaco, que presentan frente al principio activo en el que se basan una mejor biodisponibilidad, por ejemplo, conseguida mediante una mejora del perfil físicoquímico, especialmente de la solubilidad, de las propiedades de absorción activas o pasivas o de la distribución específica del tejido. De la extensa bibliografía sobre profármaco es de citar a modo de ejemplo: H. Bundgaard (Ed.), Design of Prodrugs: Bioreversible derivatives for various functional groups and chemical entities, Elsevier Science Publishers B.V., 1985.

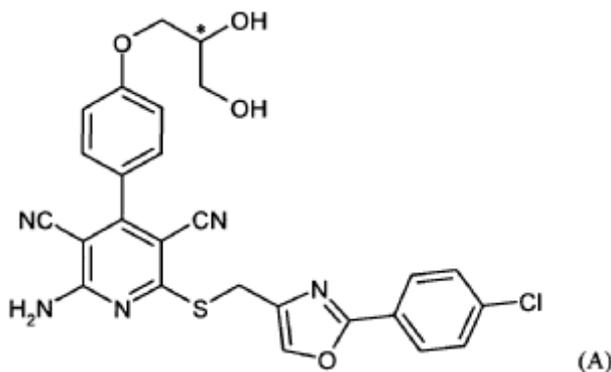
La adenosina, un nucleósido de purina, se encuentra presente en todas las células y se libera con una pluralidad de estímulos fisiológicos y patofisiológicos. La adenosina se genera intracelularmente en la degradación de adenosin-5'-monofosfato (AMP) y S-adenosilhomocisteína como producto intermedio, sin embargo puede liberarse de las células y ejercer luego mediante unión en receptores específicos efectos como sustancia similar a hormonas o neurotransmisores. Se conocen hasta ahora los subtipos de receptores A1, A2a, A2b y A3 [véase K. A. Jacobson y Z.-G. Gao, Nat. Rev. Drug Discover. 5, 247-264 (2006)].

La activación de receptores A1 por agonistas A1 específicos conduce en humanos a una reducción dependiente de la frecuencia de la frecuencia cardiaca, sin que se tenga una influencia en la presión arterial. Agonistas A1 selectivos podrían ser adecuados por tanto entre otros para el tratamiento de la angina de pecho y fibrilación auricular.

La activación de receptores A2b por adenosina o agonistas A2b específicos conduce por el ensanchamiento de vasos a una reducción de la presión arterial. La reducción de la presión arterial va acompañada de un aumento de la frecuencia cardiaca refleja. El aumento de la frecuencia cardiaca se puede reducir con la activación de receptores A1 mediante agonistas A1 específicos.

El efecto combinado de agonistas de A1/A2b selectivos sobre el sistema vascular y la frecuencia cardiaca da lugar por tanto a una reducción de la presión arterial sistémica sin aumento relevante de la frecuencia cardiaca. Con un perfil farmacológico de este tipo se podrían usar agonistas A1/A2b duales para el tratamiento, por ejemplo, de hipertensión en humanos.

El compuesto 2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-4-(4-{[2,3-dihidroxiopropil]oxi}fenil)piridin-3,5-dicarbonitrilo de fórmula (A)



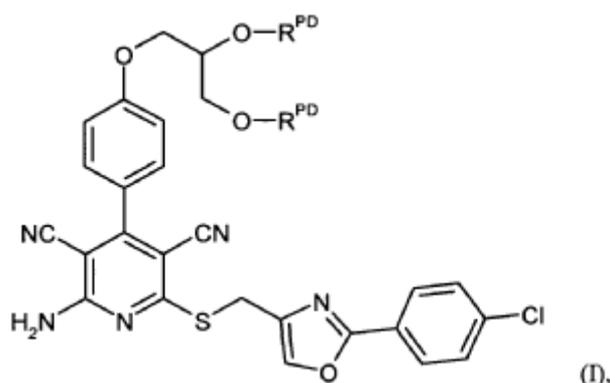
es un agonista del receptor A1 de la adenosina potente y selectivo con un componente activo agonístico A2b dual determinado (véase la solicitud PCT WO 2009/015776-A1). La sustancia se encuentra en la actualidad en estudio intensivo como posible nuevo principio activo para medicamentos para la prevención y terapia particularmente de enfermedades cardiovasculares. A este respecto es de especial significancia la forma enantioméricamente pura del compuesto (A), que posee en el átomo de carbono C* del grupo de propano-1,2-diol una configuración R.

El compuesto (A) presenta sin embargo solo una solubilidad limitada en agua, medios fisiológicos y disolventes orgánicos así como una biodisponibilidad baja tras aplicación por vía oral de una suspensión de materiales cristalinos. Esto permite por una parte una aplicación por vía intravenosa del principio activo solo en dosificación muy baja; soluciones de infusión basadas en soluciones salinas fisiológicas son de difícil preparación con diluyentes habituales. Por otra parte es difícil una formulación en forma de comprimidos.

Por tanto fue objetivo de la presente invención la identificación de derivados o profármacos del compuesto (A), que posean una mejor solubilidad en los medios citados y/o una mejor biodisponibilidad tras aplicación por vía oral y al mismo tiempo posibiliten tras aplicación una liberación controlada del principio activo (A) en el cuerpo del paciente. Con una mejor aplicabilidad por vía intravenosa se podrían explotar además otros ámbitos de uso terapéuticos para estos principios activos.

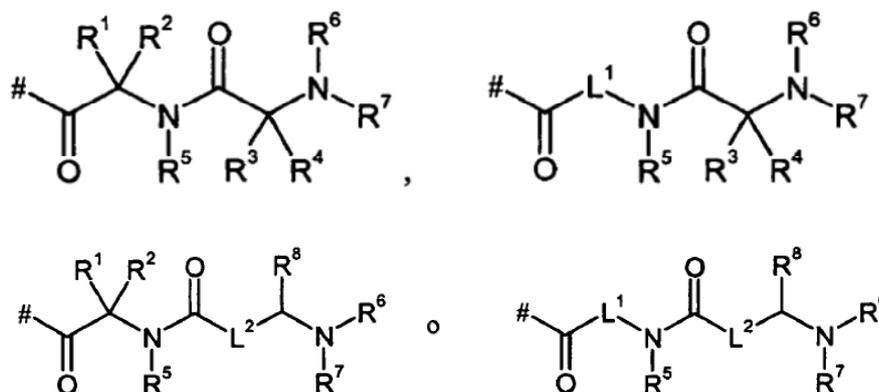
Una revisión de los derivados de profármacos basados en ésteres de ácido carboxílicos y posibles propiedades de tales compuestos se da, por ejemplo, en K. Beaumont y col., Curr. Drug Metab. 4, 461-485 (2003).

Son objeto de la presente invención compuestos de fórmula general (I)



15 en la que

R^{PD} representa un grupo de fórmula



en los que

20 # significa el punto de unión con el átomo de O respectivo,

L^1 significa alcan-(C_2-C_4)-diílo de cadena lineal,

L^2 significa alcan-(C_1-C_3)-diílo de cadena lineal,

R^1 y R^3 son iguales o distintos y significan independientemente uno de otro hidrógeno o metilo (alanina), propan-2-ilo (valina), propan-1-ilo (norvalina), 2-metilopropan-1-ilo (leucina), 1-metilopropan-1-ilo (isoleucina), butan-1-ilo (norleucina), terc-butilo (2-terc-butilglicina), fenilo (2-fenilglicina), bencilo (fenilalanina), p-hidroxibencilo (tirosina), indol-3-il-metilo (triptófano), imidazol-4-ilmetilo (histidina), hidroximetilo (serina), 2-hidroxietilo (homoserina), 1-hidroxietilo (treonina), mercaptometilo (cisteína), metilotiometilo (s-metilocisteína), 2-mercaptoetilo (homocisteína), 2-metilotioetilo (metionina), carbamoilmetilo (asparagina), 2-carbamoiletilo (glutamina), carboximetilo (ácido aspártico), 2-carboxietilo (ácido glutámico), 4-aminobutan-1-ilo (lisina), 4-amino-3-hidroxitbutan-1-ilo (hidroxilisina), 3-aminopropan-1-

ilo (ornitina), 2-aminoetilo (ácido 2,4-diaminobutírico), aminometilo (ácido 2,3-diaminopropiónico), 3-guanidinopropan-1-ilo (arginina), 3-ureidopropan-1-ilo (citrulina),

R² y R⁴ significan independientemente uno de otro hidrógeno o metilo,

o

5 R¹ y R² o R³ y R⁴ están unidos respectivamente entre sí y juntos forman con los átomos a los que están unidos conjuntamente, un carbociclo saturado de 3 a 6 miembros,

R⁵ significa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

o

10 R⁵ está unido con R¹ y ambos forman junto con los átomos a los que están unidos un anillo de pirrolidina o piperidina,

R⁶ y R⁷ son iguales o distintos y significan independientemente uno de otro hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), que puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquil (C₁-C₄)-amino o di-alquil (C₁-C₄)-amino,

15 R⁶ y R⁷ están unidos entre sí y junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forma un heterociclo saturado de 5 ó 6 miembros, que contienen un heteroátomo del anillo adicional del grupo de N y O y puede estar sustituido una o dos veces, iguales o distintas, con alquilo (C₁-C₄), amino, hidroxilo y/o alcoxi (C₁-C₄),

o

R⁶ está unido con R³ y ambos forman junto con los átomos a los que están unidos un anillo de pirrolidina o piperidina,

R⁸ significa hidrógeno o carboxilo,

20 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Son compuestos de acuerdo con la invención los compuestos de fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, los compuestos comprendidos en la fórmula (I) de las fórmulas citadas a continuación y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, así como los compuestos comprendidos en la fórmula (I) citados como ejemplos de realización a continuación y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, a menos que en los compuestos citados a continuación comprendidos en la fórmula (I) no se trate ya de sales, solvatos y solvatos de las sales.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir, dependiendo de su estructura, en formas estereoisoméricas (enantiómeros, diastereómeros). La invención comprende por tanto los enantiómeros o diastereómeros y sus respectivas mezclas. A partir de dichas mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros, pueden aislarse los componentes individuales estereoisoméricos de modo conocido.

30 En caso de que los compuestos de acuerdo con la invención puedan aparecer en formas tautoméricas, la presente invención comprende todas las formas tautoméricas.

Como sales, se prefieren en el marco de la presente invención sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención. Están comprendidas también sales que no son adecuadas por sí mismas para aplicaciones farmacéuticas, pero que pueden usarse, por ejemplo, para el aislamiento o la purificación de compuestos de acuerdo con la invención. Además de monosales se incluyen por la presente invención también dado el caso posibles sales múltiples como di- o tri-sales.

40 Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención comprenden sales de adición de ácido de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo, sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

45 Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención comprenden también sales de bases habituales como, por ejemplo y preferiblemente, sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio y potasio), sales alcalinotérricas (por ejemplo, sales de calcio y magnesio) y sales de amonio, derivadas de amoniaco o aminas orgánicas de 1 a 16 átomos de C como, por ejemplo y preferiblemente, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaina, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina y N-metilpiperidina.

Como solvatos se designan en el marco de la invención aquellas formas de los compuestos de acuerdo con la invención que forman un complejo en estado sólido o líquido mediante coordinación con moléculas de disolvente.

Los hidratos son una forma especial de solvatos en los que la coordinación se realiza con agua. Como solvatos, se prefieren en el campo de la presente invención los hidratos.

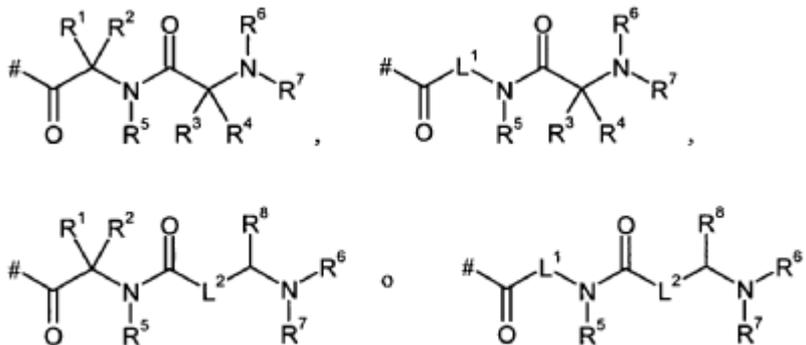
En el marco de la presente invención los sustituyentes tienen, en tanto no se especifique de otro modo, el siguiente significado:

- 5 Alquilo (C₁-C₄) representa en el marco de la invención un resto alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferiblemente son de citar: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo.
- Alcano (C₂-C₄)-diilo representa en el marco de la invención un resto alquilo de cadena lineal α,ω -divalente con 2 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferiblemente son de citar: etan-1,2-diilo (1,2-etileno),
10 propan-1,3-diilo (1,3-propileno), butano-1,4-diilo (1,4-butileno).
- Alcano (C₁-C₃)-diilo representa en el marco de la invención un resto alquilo de cadena lineal α,ω -divalente con 1 a 3 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferiblemente son de citar: metanodiilo (metileno), etan-1,2-diilo (1,2-etileno), propan-1,3-diilo (1,3-propileno).
- 15 Alcoxi (C₁-C₄) representa en el marco de la invención un resto alcoxi de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferiblemente son de citar: metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, terc-butoxi.
- Mono-alquil (C₁-C₄)-amino representa en el marco de la invención un grupo con un sustituyente alquilo de cadena lineal o ramificada, que presenta de 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferiblemente son de citar: metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropil-amino, n-butilamino, terc-butilamino.
- 20 Di-alquil (C₁-C₄)-amino representa en el marco de la invención un grupo amino con dos sustituyentes alquilo de cadena lineal o ramificada iguales o distintos, que presentan respectivamente de 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferiblemente son de citar: NN-dimetilamino, NN-dietilamino, N-etil-N-metilamino, N-metil-N-n-propilamino, N-isopropil-N-n-propil-amino, NN-diisopropilamino, N-terc-butil-N-metilamino, N-terc-butil-N-metilamino.
- 25 Un carbociclo de 3 a 6 miembros representa en el marco de la invención un grupo cicloalquilo monocíclico, saturado con 3 a 6 átomos de carbono en el anillo. A modo de ejemplo y preferiblemente son de citar: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo.
- Un heterociclo de 5 a 6 miembros representa en el marco de la invención un grupo cicloalquilo heterocicloalquilo monocíclico, saturado con un total de 5 ó 6 átomos de anillo, que contiene un átomo de nitrógeno en el anillo y dado el caso puede contener un segundo heteroátomo en el anillo del grupo de N y O. A modo de ejemplo y preferiblemente son de citar: pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo.
- 30 El grupo lateral de un α -aminoácido en el significado de R¹ y R³ comprende tanto los grupos laterales de α -aminoácidos de origen natural como también los grupos laterales de homólogos e isómeros de estos α -aminoácidos. El α -aminoácido puede presentarse a este respecto tanto en la configuración L como también en la configuración D o también como mezcla de forma L y D. Como grupos laterales son de citar a modo de ejemplo: metilo (alanina), propan-2-ilo (Valina), propan-1-ilo (norvalina), 2-metil-propan-1-ilo (leucina), 1-metilpropan-1-ilo (isoleucina), butan-1-ilo (norleucina), terc-butilo (2-terc-butilglicina), fenilo (2-fenilglicina), bencilo (fenilalanina), p-hidroxibencilo (tirosina), indol- 3-ilmetilo (triptófano), imidazol-4-ilmetilo (histidina), hidroximetilo (serina), 2-hidroxietilo (homoserina), 1-hidroxietilo (treonina), mercaptometilo (cisteína),
40 metiltiometilo (S-metilcisteína), 2-mercaptoetilo (homocisteína), 2-metiltioetilo (metionina), carbamoil-metilo (asparagina), 2-carbamoiletilo (glutamina), carboximetilo (ácido aspártico), 2-carboxietilo (ácido glutamínico), 4-aminobutan-1-ilo (lisina), 4-amino-3-hidroxibutan-1-ilo (hidroxilisina), 3-aminopropan-1-ilo (ornitina), 2-aminoetilo (ácido 2,4-diaminobutírico), aminometilo (ácido 2,3-di-aminopropiónico), 3-guanidinopropan-1-ilo (arginina), 3-ureidopropan-1-ilo (citrulina).
- 45 Grupos laterales de α -aminoácido preferidos en el significado de R¹ son metilo (alanina), propan-2-ilo (valina), 1-metilpropan-1-ilo (isoleucina), 2-metilpropan-1-ilo (leucina), bencilo (fenil-alanina), p-hidroxibencilo (tirosina), hidroximetilo (serina), 1-hidroxietilo (treonina). Se prefiere repectivamente la configuración L.
- Grupos laterales de α -aminoácido preferidos en el significado de R³ son metilo (alanina), propano-2-ilo (Valina), 1-metilpropano-1-ilo (isoleucina), 2-metilpropan-1-ilo (leucina), bencilo (fenilalanina), imidazol-4-ilmetilo (histidina), hidroximetilo (serina), 1-hidroxietilo (treonina), carbamoilmetilo (asparagina), 2-carbamoiletilo (glutamina), carboximetilo (ácido aspártico), 2-carboxietilo (ácido glutamínico), 4-aminobutan-1-ilo (lisina), 3-aminopropan-1-ilo (ornitina), 2-aminoetilo (ácido 2,4-diaminobutírico), aminometilo (ácido 2,3-diaminopropiónico), 3-guanidino-propan-1-ilo (arginina). Se prefiere repectivamente la configuración L.
- 50 En el marco de la presente invención es válido que, para todos los restos que aparecen varias veces, su significado sea independiente entre sí. Si están sustituidos restos en los compuestos de acuerdo con la invención, pueden estar
- 55

sustituídos los restos, en tanto no se especifique de otra forma, una o varias veces. A este respecto se prefiere una sustitución con uno o con dos sustituyentes iguales o distintos; se prefiere especialmente la sustitución con un sustituyente.

Se prefieren en el marco de la presente invención compuestos de fórmula (I) en la que

5 R^{PD} representa un grupo de fórmula



en los que

significa el punto de unión con el átomo de O respectivo,

L¹ significa etan-1,2-diilo,

10 L² significa metanodiilo o etan-1,2-diilo,

R¹ significa hidrógeno, metilo, propan-2-ilo, 1-metilpropan-1-ilo, 2-metilpropan-1-ilo, bencilo, p-hidroxibencilo, hidroximetilo o 1-hidroxietilo,

R² significa hidrógeno,

15 R³ significa hidrógeno, metilo, propan-2-ilo, 1-metilpropan-1-ilo, 2-metilpropan-1-ilo, bencilo, imidazol-4-ilmetilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, carbamoilmetilo, 2-carbamoil-etilo, carboximetilo, 2-carboxietilo, 4-aminobutan-1-ilo, 3-aminopropan-1-ilo, 2-aminoetilo, aminometilo o 3-guanidinopropan-1-ilo,

R⁴ significa hidrógeno,

R⁵ significa hidrógeno o metilo,

o

20 R⁵ está unido con R¹ y ambos forman junto con los átomos a los que están unidos un anillo de pirrolidina,

R⁶ significa hidrógeno o metilo,

o

R⁶ está unido con R³ y ambos forman junto con los átomos a los que están unidos un anillo de pirrolidina,

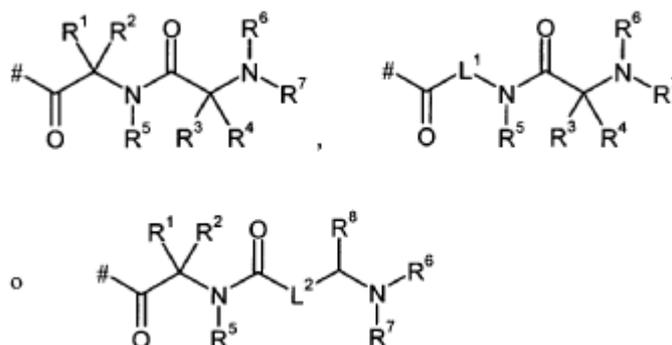
R⁷ significa hidrógeno o metilo,

25 R⁸ significa hidrógeno o carboxilo,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Se prefieren en el marco de la presente invención compuestos de fórmula (I) en la que

R^{PD} representa un grupo de fórmula



en los que

significa el punto de unión con el átomo de O respectivo,

L¹ significa etan-1,2-diilo,

5 L² significa metanodiilo,

R¹ significa hidrógeno, metilo, propan-2-ilo, 1-metilpropan-1-ilo, 2-metilpropan-1-ilo, hidroximetilo o 1-hidroxietilo,

R² significa hidrógeno,

10 R³ significa hidrógeno, metilo, propan-2-ilo, 1-metilpropan-1-ilo, 2-metilpropan-1-ilo, imidazol-4-ilmetilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-carboxietilo, 4-aminobutan-1-ilo, 3-amino-propan-1-ilo o 2-aminoetilo,

R⁴ significa hidrógeno,

R⁵ significa hidrógeno,

R⁶ significa hidrógeno o metilo, o

R⁶ está unido con R³ y ambos forman junto con los átomos a los que están unidos un anillo de pirrolidina,

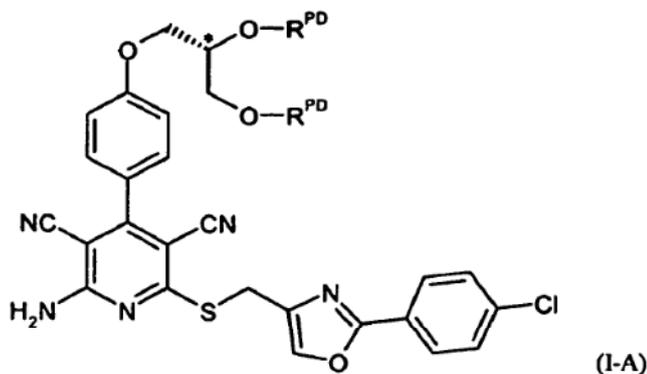
15 R⁷ significa hidrógeno, y

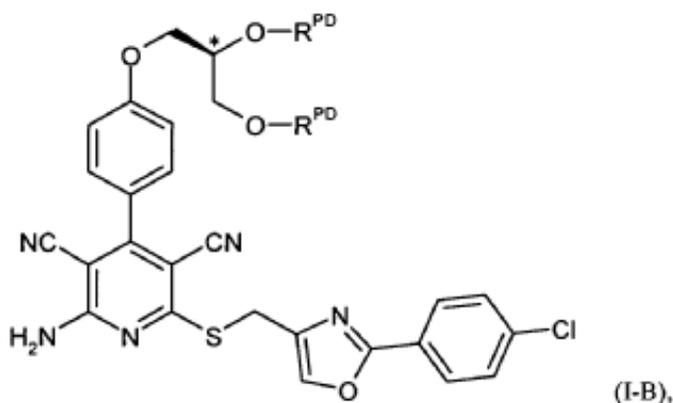
R⁸ significa hidrógeno,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

20 Los dos grupos R^{PD} del profármaco en los compuestos de fórmula (I) pueden ser iguales o distintos dentro de la amplitud de significados dados anteriormente. Se prefieren compuestos de fórmula (I) con grupos R^{PD} de profármacos respectivamente idénticos.

Son de especial significancia los compuestos de fórmulas (I-A) y (I-B)



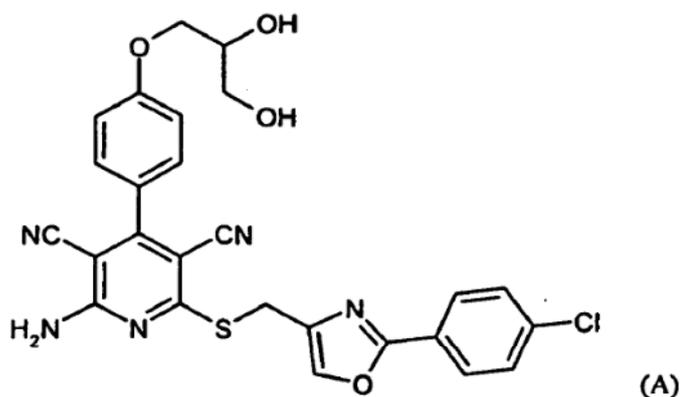


en las que R^{PD} tiene el significado dado anteriormente, con una configuración S o R en el átomo de carbono C^* del grupo de propan-1,2,3-triilo así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

5 Se prefieren en el marco de la presente invención los compuestos de fórmula (I-A) con una configuración S en el átomo de carbono C^* del grupo propan-1,2,3-triilo así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

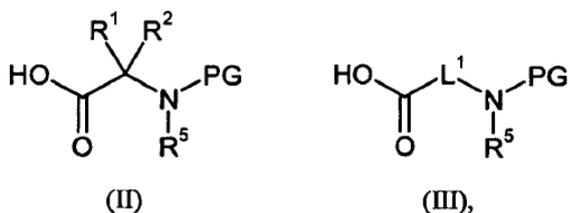
Son especialmente preferidos en el marco de la presente invención compuestos de fórmula (I-A), en la que los dos grupos R^{PD} del profármaco son respectivamente idénticos, así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

10 Otro objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de compuestos de acuerdo con la invención de fórmula (I), en la que los dos grupos R^{PD} del profármaco son respectivamente idénticos, caracterizado porque el compuesto (A)



bien

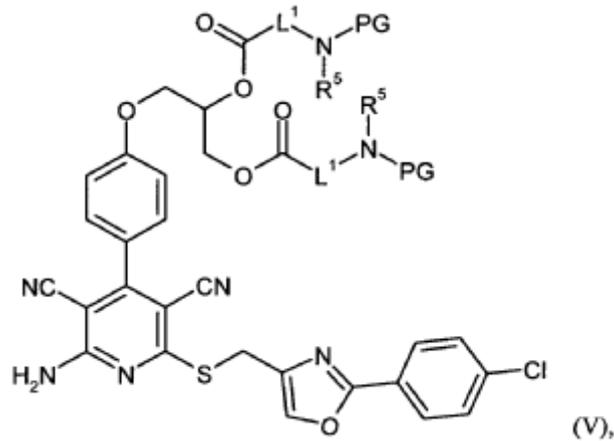
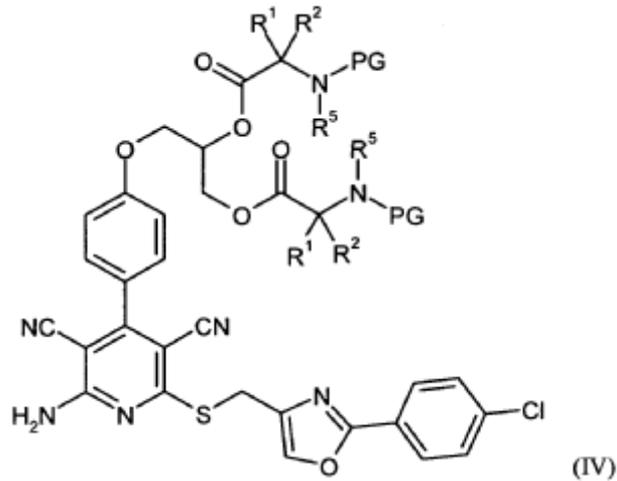
[A] se esterifica en un disolvente inerte en presencia de un agente de condensación en primer lugar con dos o más equivalentes de un aminoácido de fórmula (II) o (III)



15 en las que L^1 , R^1 , R^2 y R^5 tienen los significados dados anteriormente

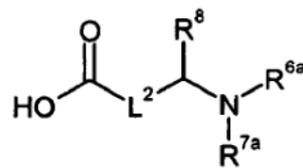
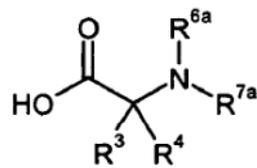
y

PG representa un grupo protector de amino temporal como, por ejemplo, terc-butoxi-carbonilo, dando un compuesto de fórmula (IV) o (V)



en las que L^1 , PG, R^1 , R^2 y R^5 tienen los significados dados anteriormente,

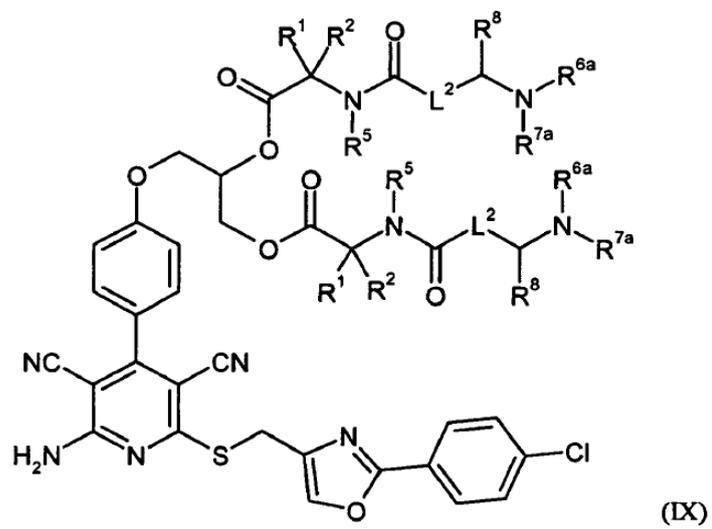
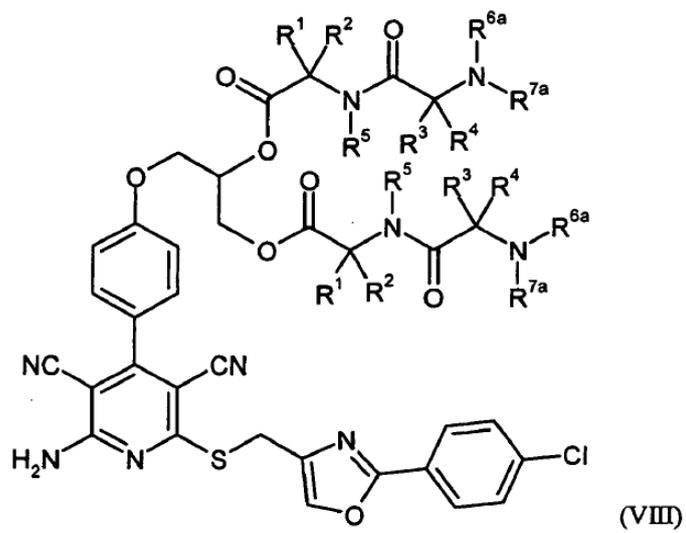
- 5 estos tras escisión de grupos protectores PG en un disolvente inerte en presencia de un agente de condensación se acoplan con dos o más equivalentes de un aminoácido fórmula (VI) o (VII)

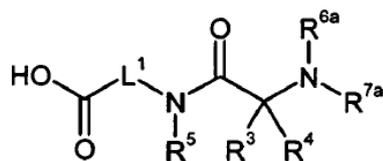


en la que L^2 , R^3 , R^4 y R^8 tienen los significados dados anteriormente y

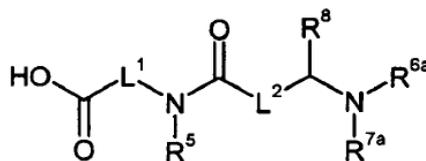
R^{6a} y R^{7a} son iguales y distintos y tienen los significados dados anteriormente de R^6 o R^7 o representan un grupo protector de amino temporal,

- 10 dando un compuesto de fórmula (VIII), (IX), (X) o (XI)





(XIV)



(XV),

en las que L¹, L², R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁸ tienen los significados dados previamente

y

- 5 R^{6a} y R^{7a} son iguales o diferentes y tienen los significados dados anteriormente de R⁶ o R⁷ o representan un grupo protector de amino temporal,

dando uno de los compuestos (VIII), (IX), (X) o (XI) indicados anteriormente y a continuación se separa de nuevo dado el caso grupos protectores presentes

- 10 y transforma los compuestos de fórmula (I) resultantes respectivamente dado el caso con los (i) disolventes y/o (ii) ácidos o bases correspondientes en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

La transformación (A) → (I) se realiza por tanto bien mediante acoplamiento secuencial de los componentes aminoácido individuales, dado el caso protegidos adecuadamente (variante de procedimiento [A]) o mediante acilación directa con un derivado dipeptóide protegido adecuado (variante de procedimiento [B]). Las reacciones de acoplamiento (formación de éster o amida) se llevan a cabo a este respecto según procedimientos conocidos de la química de péptidos [véase, por ejemplo, M. Bodanszky, Principles of Peptide Synthesis, editorial Springer, Berlín, 1993; H.-D. Jakubke y H. Jeschkeit, Aminosäuren, Peptide, Proteine, editorial Chemie, Weinheim, 1982].

- 15 Disolventes inertes para las reacciones de acoplamiento son, por ejemplo, éteres como dietiléter, terc-butil-metiléter, dioxano, tetrahydrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, hidrocarburos halogenados como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, 1,2-dicloroetano, tricloroetileno o clorobenceno, u otros disolventes como acetona, acetato de etilo, piridina, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, N,N'-dimetilpropilurea (DMPU), N-metilpirrolidinona (NMP) o acetonitrilo. Igualmente es posible usar mezclas de los disolventes citados. Se prefieren diclorometano, dimetilformamida o mezclas de estos dos disolventes.

- 25 Como agente de condensación en estas reacciones de acoplamiento son adecuadas, por ejemplo, carbodiimidas como N,N'-dietil-, N,N'-dipropil-, N,N'-diisopropil-, N,N'-diclohexilcarbodiimida (DCC) o clorhidrato de N-(3-dimetilaminoisopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC), derivados de fosgeno como N,N'-carbonildiimidazol (CDI), compuestos de 1,2-oxazolio como sulfato de 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolio-3 o perclorato de 2-terc-butil-5-metilisoxazolio, compuestos de acilamino como 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, o cloroformiato de isobutilo, anhídrido de ácido propanofosfónico, éster dietílico de ácido cianofosfónico, cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosforilo, hexafluorofosfato de benzo-triazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(pirrolidino)fosfonio (PyBOP), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N-tetrametiluronio (TBTU), hexafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-(2-oxo-1-(2H)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TPTU), hexafluoroborato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N-tetrametiluronio (HATU) o tetrafluoroborato de O-(1H-6-clorobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TCTU), dado el caso en combinación con otros coadyuvantes como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o N-hidroxisuccinimida (HOSu), así como bases carbonatos alcalinos, por ejemplo, carbonato de sodio o de potasio, o bases de amina orgánicas como trietilamina, N-metilmorfolina, N-metil-piperidina, N,N-diisopropiletilamina o 4-N,N-dimetilaminopiridina. Para la formación de éster se prefiere usar clorhidrato de N-(3-dimetilaminoisopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC) en combinación con 4-N,N-dimetilaminopiridina. Para la formación de amida se usa preferiblemente clorhidrato de N-(3-dimetilaminoisopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC) en combinación con 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o N-hidroxisuccinimida (HOSu) y dado el caso una base como N,N-diisopropiletilamina.

Los acoplamientos se llevan a cabo por lo general en un intervalo de temperatura de 0° C a +60° C, preferiblemente de +10° C a +30° C. Las reacciones se pueden realizar a presión normal, elevada o a presión reducida (por ejemplo, de 50 a 500 kPa (0,5 a 5 bar)). En general se trabaja a presión normal.

- 45 Los compuestos de fórmula (I) se pueden generar en la preparación según los procedimientos anteriormente descrito también directamente en forma de sales. Estas sales pueden transformarse dado el caso mediante tratamiento con una base o ácido en un disolvente inerte, mediante procedimientos cromatográficos o mediante resinas de intercambio iónico en las respectivas bases o ácidos libres. Se pueden preparar otras sales de los compuestos de acuerdo con la invención dado el caso también mediante intercambio con contraiones con ayuda de cromatografía de intercambio de iones, por ejemplo, con resinas Amberlite®.

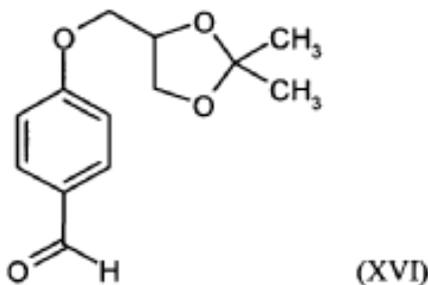
En los compuestos de fórmulas (II), (VI), (VII), (XII), (XIII), (XIV) y (XV) o bien en los restos R^1 , R^3 , R^6 , R^7 y/o R^8 pueden estar presentes dado el caso grupos funcionales presentes – como particularmente grupos amino, guanidino, hidroxilo, mercapto y carboxilo – en las secuencias de reacción descritas previamente, en caso de conveniencia o porque se requiera, también en forma temporalmente protegida. La realización de la separación de tales grupos protectores se realiza a este respecto según procedimientos habituales conocidos de la química de péptidos [véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, Nueva York, 1999; M. Bodanszky y A. Bodanszky, *The Practice of Peptide Synthesis*, editorial Springer, Berlín, 1984].

Como grupo protector de amino y guanidino se usa preferiblemente *tert*-butoxicarbonilo (Boc) o *bencil*-oxicarbonilo (Z). Como grupo protector para una función hidroxilo o carboxilo se usa preferiblemente *tert*-butilo o *bencil*. La escisión de estos grupos protectores se lleva a cabo según procedimientos habituales, preferiblemente mediante reacción con un ácido fuerte como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido trifluoroacético en un disolvente inerte como dioxano, diclorometano o ácido acético; dado el caso puede realizarse la escisión también sin un disolvente inerte adicional. En el caso de *bencil* y *bencil*oxicarbonilo como grupo protector se pueden separar estos también por hidrogenólisis en presencia de un catalizador de paladio. La escisión de grupos protectores citados se puede llevar a cabo dado el caso simultáneamente en una reacción en un recipiente o en etapas de reacción separadas.

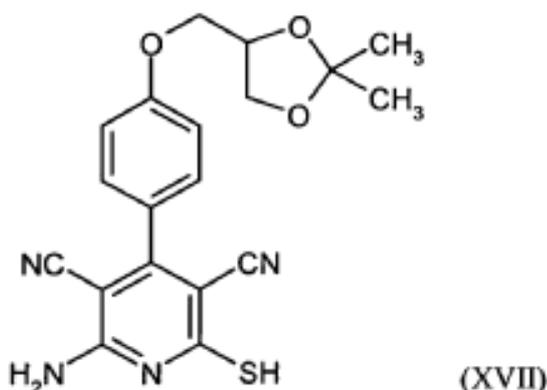
Los compuestos de fórmulas (II), (III), (VI), (VII), (XII), (XIII), (XIV) y (XV) se pueden adquirir comercialmente o son conocidos de la bibliografía, o se pueden preparar según procedimientos conocidos de la bibliografía.

Compuestos de acuerdo con la invención de fórmula (I), en la que los dos grupos R^{PD} de profármaco no son idénticos, se pueden preparar de forma análoga a los procedimientos descritos anteriormente, de modo que se acople el compuesto (A) en etapas separadas respectivamente con un equivalente de distintos compuestos correspondientes de fórmulas (II), (III), (VI), (VII), (XII), (XIII), (XIV) y/o (XV) y con ello se separen mezclas de productos que precipiten – dado el caso antes o después de la escisión de grupos protectores temporales – en los componentes individuales. Para una separación de este tipo se usan preferiblemente procedimientos cromatográficos, como la cromatografía en gel de sílice u óxido de aluminio o la cromatografía de HPLC en fase inversa, o la recristalización en mezclas de disolventes acuosas o no acuosas.

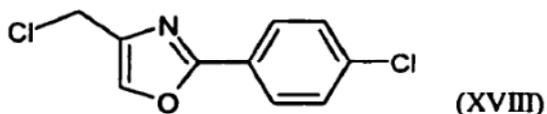
El compuesto 2-amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil)sulfanil)-4-(4-[[2,3-di-hidroxi]propil]oxi]fenil)piridin-3,5-dicarbonitrilo de fórmula (A) se prepara condensando en primer lugar el benzaldehído de fórmula (XVI)



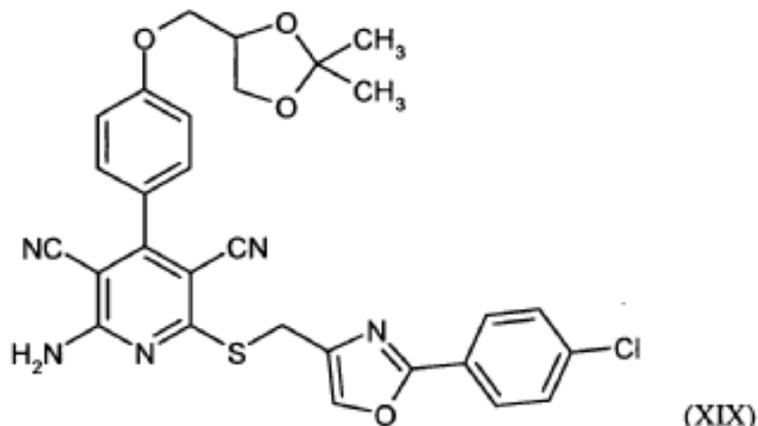
con dos equivalentes de 2-cianotioacetamida en presencia de una base como *N*-metilmorfolina dando el derivado de piridina (XVII)



este se alquila luego en presencia de una base como hidrogenocarbonato de sodio con 4-(cloro-metil)-2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol de fórmula (XVIII)

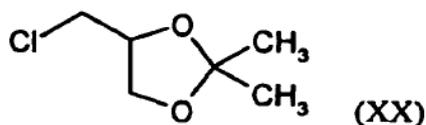


dando el compuesto de fórmula (XIX)



- 5 y a continuación el grupo protector de acetona se escinde con ayuda de un ácido acuoso, como ácido clorhídrico o ácido acético [véase también el esquema de reacción 2 siguiente así como la descripción del intermedio 1A-9A en la parte experimental].

El compuesto de fórmula (XVI) por su parte se puede obtener mediante reacción de 4-hidroxibenzaldehído con la 3-cloro-1,2-propanodiol-acetonida de fórmula (XX)

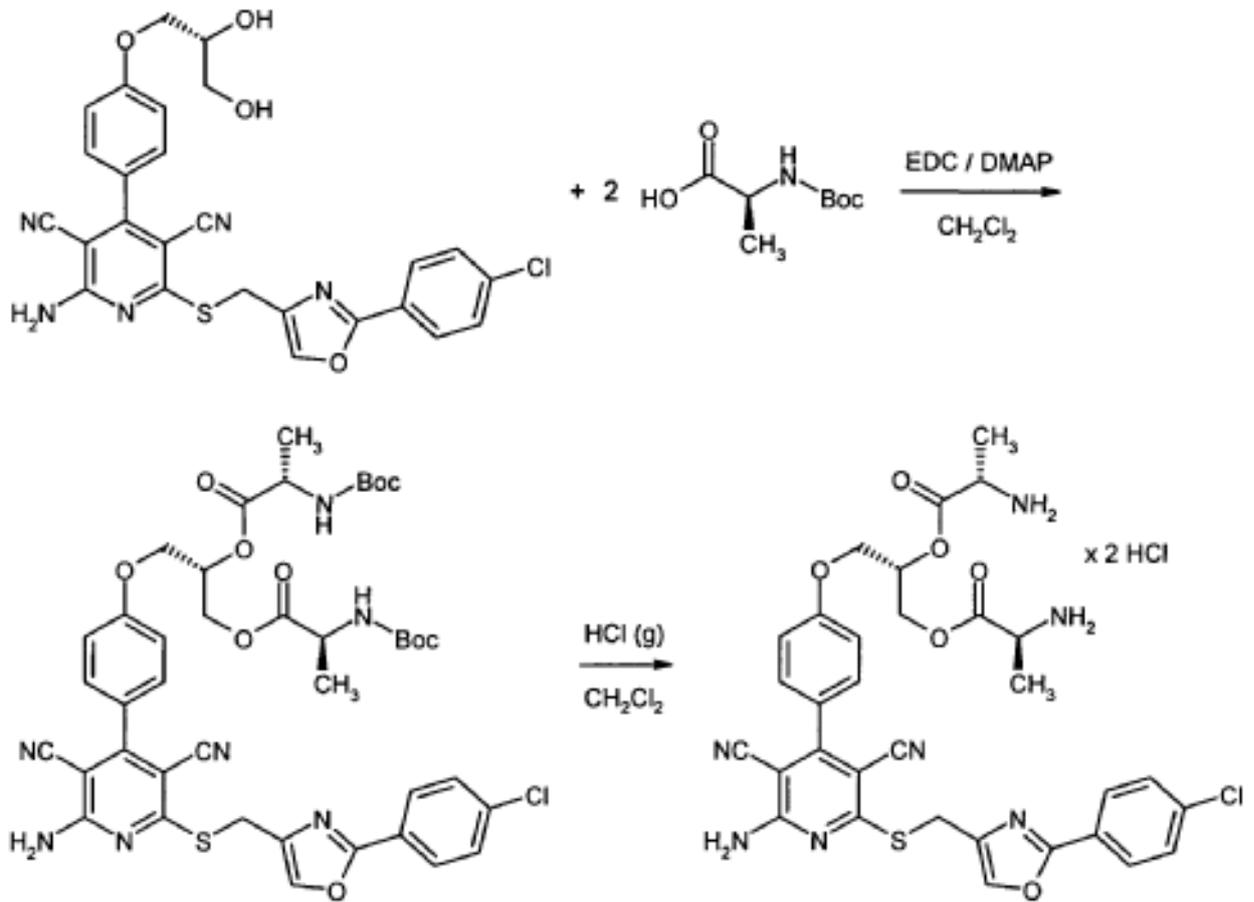


- 10 en presencia de una base como carbonato de potasio. Si se usan a este respecto las 3-cloro-1,2-propanodiol-acetonidas enantioméricamente puras, con configuración R o S, entonces se pueden obtener según la secuencia de reacción anteriormente descrita los enantiómeros correspondientes del compuesto-principio activo (A) así como – derivados de este – los compuestos-profármaco correspondientes de fórmulas (I-A) y (I-B).

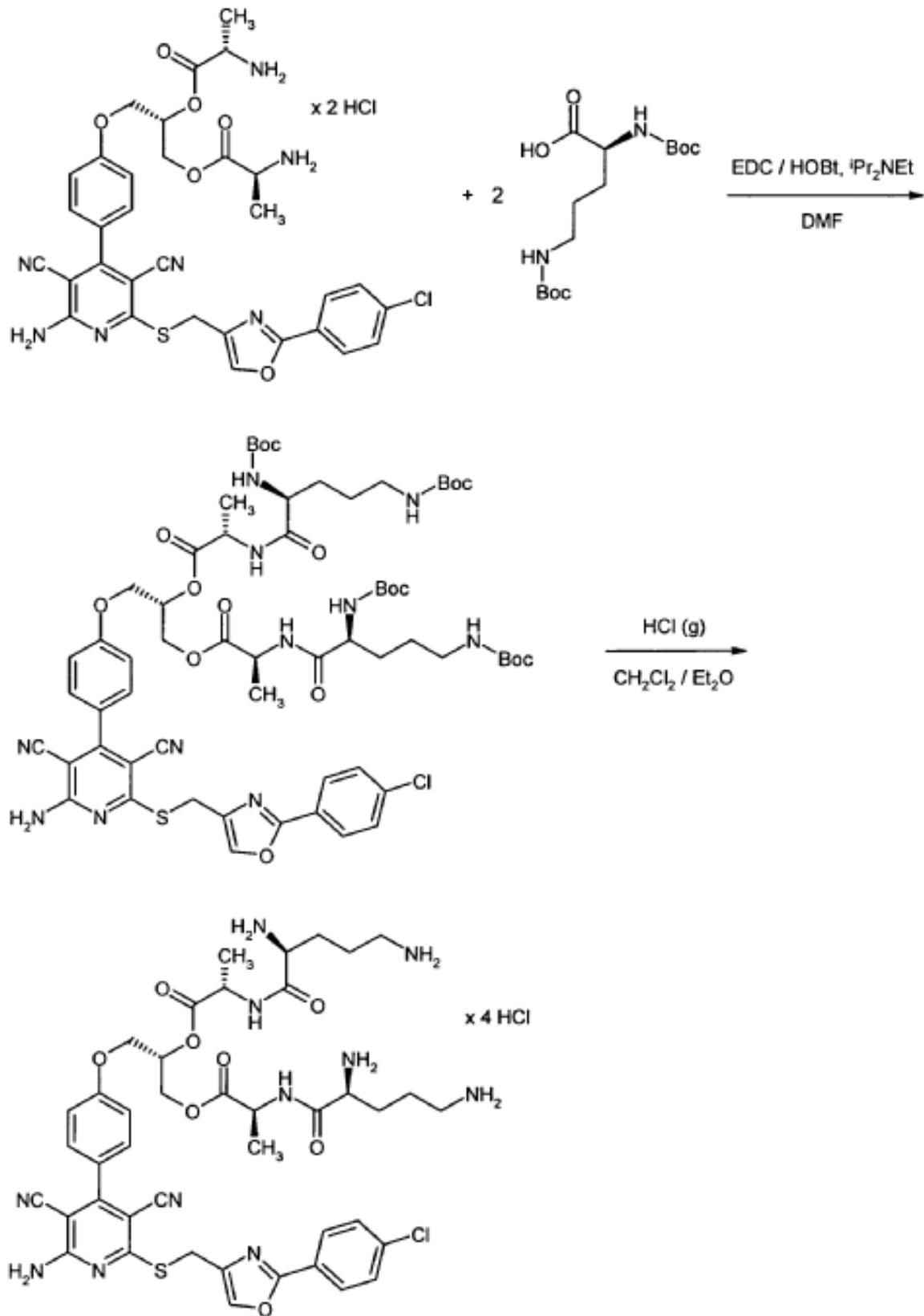
- 15 El derivado de 2-fenil-1,3-oxazol de fórmula (XVIII) se puede preparar mediante reacciones de condensación conocidas de la bibliografía [véase el esquema de reacción 3 siguiente].

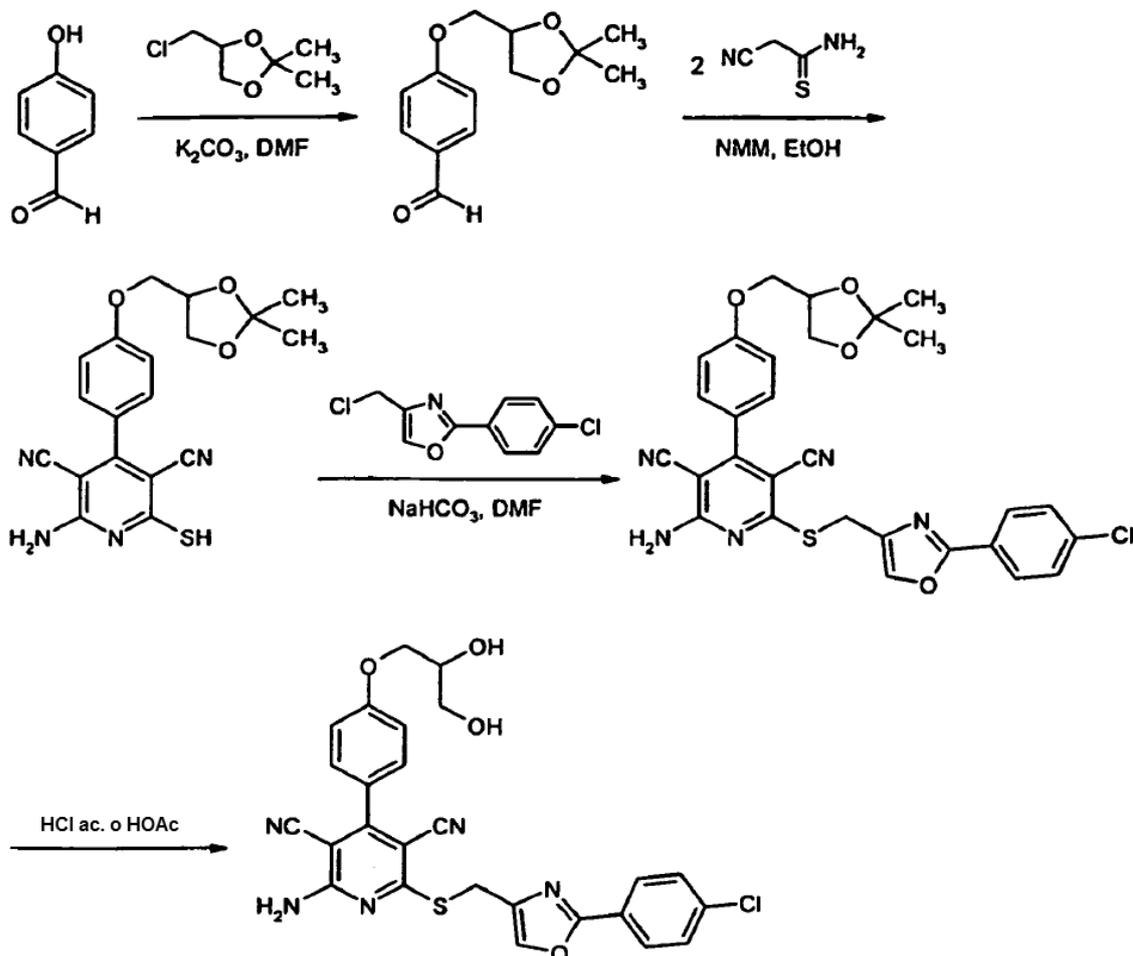
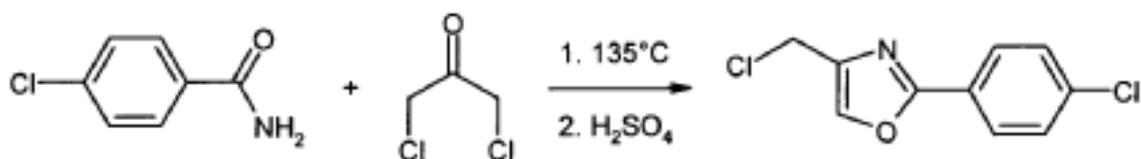
La preparación de compuestos (I) de acuerdo con la invención y del compuesto-principio activo (A) se puede aclarar a modo de ejemplo con los siguientes esquemas de síntesis:

Esquema 1 (parte 1)



Esquema 1 (parte 2)



Esquema 2**Esquema 3**

- 5 Los compuestos de acuerdo con la invención y sus sales representan profármacos usuales del compuesto-principio activo (A). Estos presentan por una parte una buena estabilidad en distintos valores de pH y muestran por otra parte una conversión eficiente para la sustancia activa (A) en un valor de pH fisiológico y de forma particular *in vivo*. Adicionalmente los compuestos de acuerdo con la invención poseen solubilidad mejorada en medios acuosos u otros fisiológicamente compatibles, lo que es adecuado para la aplicación terapéutica de forma particular en aplicación por vía intravenosa. Además se mejora la biodisponibilidad de la suspensión tras la aplicación por vía oral frente a la sustancia madre (A).

10 Los compuestos de fórmula (I) son adecuados solos o en combinación con uno o varios principios activos para la profilaxis y/o tratamiento de distintas enfermedades, así por ejemplo de forma particular de enfermedades del sistema circulatorio (enfermedades cardiovasculares), para la cardioprotección tras daños del corazón así como de enfermedades del metabolismo.

15 En el sentido de la presente invención se entiende con enfermedades del sistema circulatorio o bien enfermedades cardiovasculares, por ejemplo, las siguientes enfermedades: hipertensión (alta presión arterial), enfermedades vasculares periféricas y cardíacas, enfermedad cardíaca coronaria, restenosis coronarias como, por ejemplo, restenosis tras dilatación con balón de vasos sanguíneos periféricos, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, síndrome coronario agudo con aumento de ST, síndrome coronario agudo sin aumento de ST, angina de pecho estable e inestable, debilidad de miocardio, angina de Prinzmetal, disfunción isquémica persistente ("miocardio en hibernación"), disfunción post-isquémica transitoria ("stunned myocardium"), insuficiencia cardíaca,

20

5 taquicardias, taquicardia atrial, arritmias, fibrilación auricular y ventricular, fibrilación auricular persistente, fibrilación auricular permanente, fibrilación auricular con función ventricular izquierda normal, fibrilación auricular con función ventricular izquierda limitada, síndrome de Wolff-Parkinson-White, trastornos circulatorios periféricos, nivel elevado de fibrinógeno y de LDL de baja densidad así como concentraciones elevadas de inhibidor 1 del activador de plasminógeno (PAI-1), de forma particular hipertensión, enfermedades coronaria, síndrome coronario agudo, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio y fibrilación auricular.

10 En el sentido de la presente invención, el término insuficiencia cardíaca comprende tanto formas de manifestación agudas como también crónicas de insuficiencia cardíaca, como también formas de enfermedad específicas o relacionadas como insuficiencia cardíaca descompensada aguda, insuficiencia cardíaca derecha, insuficiencia cardíaca izquierda, insuficiencia global, cardiomiopatía isquémica, cardiomiopatía dilatativa, defectos cardíacos congénitos, defectos de válvula cardíaca, insuficiencia cardíaca en defectos de válvula cardíaca, estenosis de válvula mitral, insuficiencia de válvula mitral, estenosis de válvula aórtica, insuficiencia de válvula aórtica, estenosis de válvula tricúspide, insuficiencia de válvula tricúspide, estenosis de válvula pulmonar, insuficiencia de válvula pulmonar, defectos de válvula cardíaca combinados, inflamación de miocardio (miocarditis), miocarditis crónica, 15 miocarditis aguda, miocarditis vírica, insuficiencia cardíaca diabética, cardiomiopatía tóxica por alcohol, enfermedades de depósito cardíacas así como insuficiencia cardíaca diastólica e insuficiencia cardíaca sistólica.

Adicionalmente son adecuados los compuestos de acuerdo con la invención de forma particular también para la reducción de un infarto que afecta a la zona del miocardio así como para la profilaxis de infartos secundarios.

20 Además los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados de forma particular para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades tromboembólicas, daños por reperfusión tras isquemia, daños micro- y macrovasculares (vasculitis), trombosis arterial y venosas, edemas, isquemias como infarto de miocardio, apoplejía y ataques isquémicos transitorios, para la cardioprotección en operaciones de derivación en arterias coronarias (CABG), angioplastias coronarias transluminales percutáneo primarios (PTCA), PTCA tras trombólisis, PTCA de rescate, transplantes de corazón y operaciones a corazón abierto, así como para la protección de órganos en 25 transplantes, operaciones con derivación, estudios con catéter y otras intervenciones operativas.

30 Otros ámbitos de indicación que se pueden usar para los compuestos de acuerdo con la invención son, por ejemplo, la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades del sistema urogenital como, por ejemplo, fallo renal agudo, vejiga irritada, incontinencia urogenital, disfunción eréctil y disfunción sexual femenina, pero además también para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades inflamatorias como, por ejemplo, dermatosis inflamatoria y artritis, de forma particular artritis reumatoide, de enfermedades del sistema nervioso central y trastornos neurodegenerativos (estados tras apoplejía, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia, corea de Huntington, epilepsia, depresiones, esclerosis múltiples), de estados de dolor y migraña, fibrosis hepática y cirrosis hepática, de enfermedades de cáncer y de náuseas y vómitos en relación con terapia de cáncer, así como para la curación de heridas.

35 Un ámbito de indicación adicional es, por ejemplo, la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias como, por ejemplo, asma, enfermedades de las vías respiratorias obstructivas crónicas (COPD, bronquitis crónica), enfisema pulmonar, bronquiectasias, fibrosis quística (mucoviscidosis) e hipertensión pulmonar, de forma particular hipertensión arterial pulmonar.

40 Finalmente los compuestos de acuerdo con la invención se tienen en cuenta también para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades del metabolismo como, por ejemplo, diabetes, de forma particular diabetes mellitus, diabetes por gestación, diabetes dependiente de la insulina y diabetes no dependiente de la insulina, enfermedades consecuencia de la diabetes como, por ejemplo, retinopatía, nefropatía y neuropatía, enfermedades metabólicas como, por ejemplo, síndrome metabólico, hiperglucemia, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa y adiposidad (adipositas), así como arteriosclerosis y dislipidemias (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, 45 concentraciones elevadas de triglicéridos en plasma postprandiales, hipoalfalipoproteinemias, hiperlipidemias combinadas), de forma particular de diabetes, síndrome metabólico y dislipidemias.

Se describe el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, de forma particular de las enfermedades previamente citadas.

50 Es objeto adicional de la presente invención el uso del compuesto de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, particularmente de las enfermedades anteriormente citadas.

Se describe el uso de los compuestos de acuerdo con la invención en un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, de forma particular de las enfermedades previamente citadas.

55 Se describe también un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, particularmente de las enfermedades anteriormente citadas, usando una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos según la invención.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar solos o en caso necesario en combinación con otros principios activos. Son objeto adicional de la presente invención medicamentos que contienen al menos uno de los compuestos según la invención, así como uno o varios principios activos adicionales, particularmente para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades anteriormente citadas.

- 5 Como principios activos de combinación adecuados son de citar, por ejemplo y preferiblemente: principios activos que modifican el metabolismo de las grasas, antidiabéticos, reductores de la presión sanguínea, estimulantes de la circulación y/o agentes de efecto antitrombótico, antiarrítmicos, antioxidantes, antagonistas del receptor de la quemoquina, inhibidores de la quinasa p38, agonistas de NPY, agonistas de oxerina, anorécticos, inhibidores de PAF-AH, antiflogísticos, (inhibidores de la COX, antagonistas del receptor de LTB₄) así como analgésicos como, por ejemplo, aspirina.

Son objeto de la presente invención particularmente combinaciones de al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención con al menos un principio activo que modifica el metabolismo de las grasas, un antidiabético, un principio activo de reducción de la presión sanguínea, un antiarrítmico y/o un agente de efecto antitrombótico.

- 15 Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden combinar preferiblemente con uno o varios de

- los principios activos que modifican el metabolismo de las grasas, por ejemplo y preferiblemente del grupo de inhibidores de la HMG-CoA-reductasa, inhibidores de la expresión de la HMG-CoA-reductasa, inhibidores de la síntesis del escualeno, inhibidores de ACAT, inductores del receptor de LDL, inhibidores de la absorción de colesterol, adsorbentes poliméricos del ácido biliar, inhibidores de la reabsorción del ácido biliar, inhibidores de MTP, inhibidores de la lipasa, activadores de LpL, fibratos, niacina, inhibidores de la CETP, agonistas de PPAR- γ y/o PPAR- δ , moduladores de RXR, moduladores de FXR, moduladores de LXR, hormonas del tiroides y/o miméticos del tiroides, inhibidores de ATP-citrato-liasas, antagonistas de Lp(a), antagonistas del receptor cannabinoide 1, agonistas del receptor de la leptina, agonistas del receptor de la bombesina, agonistas del receptor de la histamina así como de antioxidantes / captadores de radicales;
- 20 • antidiabéticos, que se citan en la Rote Liste 2004/II, capítulo 12, así como por ejemplo y preferiblemente aquellos del grupo de las sulfonilureas, biguanida, derivados de meglitinida, inhibidores de glucosidasa, inhibidores de dipeptidil-peptidasa IV (inhibidores de DPP-IV), oxadiazolidinona, tiazolidindiona, agonistas del receptor 1 del GLP, antagonistas del glucagón, sensibilizantes de la insulina, agonistas del receptor 1 de CCK, agonistas del receptor de la leptina, inhibidores de enzimas del hígado, que toman parte en la estimulación de la gluconeogénesis y/o glicogenólisis, moduladores de la captación de la glucosa así como del abridor del canal de potasio como, por ejemplo, aquellos que se dan a conocer en los documentos WO 97/26265 y WO 99/03861;
- 25 • los principios activos que reducen la presión sanguínea, por ejemplo y preferiblemente del grupo de antagonistas de calcio, antagonistas de la angiotensina AII, inhibidores de ACE, inhibidores de renina, antagonistas de adrenoceptor beta, antagonistas de adrenoceptor alfa, diuréticos, antagonistas de aldosterona, antagonistas del receptor mineralocorticoide, inhibidores de ECE y los inhibidores de la vasopeptidasa;
- 30 • agentes de acción antitrombótica, por ejemplo y preferiblemente, del grupo de inhibidores de la agregación de trombocitos o de anticoagulantes,
- 35 • antiarrítmicos, de forma particular aquellos para el tratamiento de arritmias supraventriculares y taquicardias;
- 40 • sustancias para la profilaxis y tratamiento de daños por isquemia y reperfusión;
- antagonistas del receptor de la vasopresina;
- nitratos orgánicos y donadores de NO;
- compuestos de efecto inotrópico positivo;
- 45 • compuestos que inhiben la degradación del monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) y/o monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) como, por ejemplo, inhibidores de fosfodiesterasas (PDE) 1, 2, 3, 4 y/o 5, particularmente inhibidores de PDE 5 como sildenafil, vardenafil y tadalafil, así como inhibidores de PDE 3 como amrinona y milrinona;
- péptidos natriuréticos como, por ejemplo, "péptido natriurético atrial" (ANP, anaritida), "péptido natriurético tipo B" o "péptido natriurético cerebral" (BNP, nesiritida), "péptido natriurético tipo C" (CNP) así como urodilatina;
- 50 • agonistas del receptor de prostaciclina (receptores IP), como por ejemplo iloprost, beraprost y cicaprost;
- sensibilizadores de calcio como, por ejemplo y preferiblemente, levosimendano;

- suplementos de potasio; activadores de guanilatociclasa independientes de NO y hemo, como particularmente los compuestos descritos en los documentos WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 y WO 02/070510;
- 5 • estimulantes de guanilatociclasa independientes de NO pero dependientes de hemo, como particularmente los compuestos descritos en los documentos WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 y WO 03/095451;
- inhibidores de la elastasa neutrófila humana (HNE) como, por ejemplo, sivelestat o DX-890 (reltrán);
- los compuestos que inhiben la cascada de transducción de señales como, por ejemplo, inhibidores de tirosinquinasa, particularmente sorafenib, imatinib, gefitinib y erlotinib;
- 10 • los compuestos que influyen en el metabolismo energético del corazón como, por ejemplo, etomoxir, dicloroacetato, ranolazina y trimetazidina;
- agentes para el dolor; y/o
- sustancias para la profilaxis y tratamiento de náuseas y vómitos.

15 Con principios activos que modifican el metabolismo de las grasas se entienden preferiblemente compuestos del grupo de inhibidores de la HMG-CoA-reductasa, inhibidores de la síntesis del escualeno, inhibidores de ACAT, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de MTP, inhibidores de la lipasa, hormonas de tiroides y/o miméticos del tiroides, agonistas del receptor de niacina, inhibidores de la CETP, agonistas de PPAR-gamma, agonistas de PPAR-delta, absorbentes poliméricos del ácido biliar, inhibidores de reabsorción del ácido biliar, antioxidantes / captadores de radicales así como los antagonistas del receptor cannabinoide 1.

20 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de HMG-CoA-reductasa de la clase de estatinas como, por ejemplo y preferiblemente, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, cerivastatina o pitavastatina.

25 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de la síntesis de escualeno como, por ejemplo y preferiblemente, BMS-188494 o TAK-475.

En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de ACAT como, por ejemplo y preferiblemente, avasimiba, melinamida, pactimiba, eflucimiba o SMP-797.

30 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de la absorción de colesterol como, por ejemplo y preferiblemente, ezetimiba, tiquesida o pamaquesida.

En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de MTP como, por ejemplo y preferiblemente, implitapida, BMS-201038, R-120757 o JTT-130.

35 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de lipasa como, por ejemplo y preferiblemente, orlistat.

En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con una hormona de tiroides y/o mimético de tiroides como, por ejemplo y preferiblemente, D-tiroxina o 3,5,3'-triyodotironina (T3).

40 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un agonista del receptor de niacina como, por ejemplo y preferiblemente, niacina, acipimox, acifrán o radecol.

45 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de la CETP como, por ejemplo y preferiblemente, torcetrapib, JTT-705, BAY 60-5521, BAY 78-7499 o vacuna de CETP (Avant).

En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un agonista de PPAR-gamma como, por ejemplo y preferiblemente, pioglitazona o rosiglitazona.

50 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un agonista de PPAR-gamma como, por ejemplo y preferiblemente, GW-501516 o BAY 68-5042.

- En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un adsorbente polimérico de ácidos biliares como, por ejemplo y preferiblemente, colestiramina, colestipol, colesolvam, CholestaGel o colestimida.
- 5 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de la reabsorción de ácidos biliares como, por ejemplo y preferiblemente, inhibidores de ASBT (= IBAT) como, por ejemplo, AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 o SC-635.
- En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antioxidante / captador de radicales como, por ejemplo y preferiblemente, probucol, AGI-1067, BO-653 o AEOL-10150.
- 10 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista del receptor cannabinoide 1 como, por ejemplo y preferiblemente, rimonabant o SR-147778.
- 15 Por antidiabéticos se entienden preferiblemente, insulina y derivados de insulina, así como principios activos hipoglucémicos eficaces por vía oral. La insulina y derivados de insulina comprenden en este sentido tanto insulinas de origen animal, humano y biotecnológico como también mezclas de estas. Los principios activos hipoglucémicos eficaces por vía oral comprenden preferiblemente sulfonilureas, biguanida, derivados de meglitinida, inhibidores de glucosidasa, inhibidores de DPP-IV y agonistas de PPAR-gamma.
- En una forma de realización preferida de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención compuestos en combinación con insulina.
- 20 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con una sulfonilurea como, por ejemplo y preferiblemente, tolbutamida, glibenclamida, glicemipirida, glipizida o gliclazida.
- En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con biguanida como, por ejemplo y preferiblemente, metformina.
- 25 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un derivado de meglitinida como, por ejemplo y preferiblemente, repaglinida o nateglinida.
- En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de la glucosidasa como, por ejemplo y preferiblemente, miglitol o acarbosa
- 30 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de DPP-IV, como, por ejemplo y preferiblemente, sitagliptina o vildagliptina.
- En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un agonista de PPAR-gamma por ejemplo de la clase de la tiazolidindiona como, por ejemplo y preferiblemente, pioglitazona o rosiglitazona.
- 35 Con los agentes que reducen la presión sanguínea se entienden preferiblemente compuestos del grupo de antagonistas de calcio, antagonistas de la angiotensina AII, inhibidores de ACE, inhibidores de renina, antagonistas de adrenoceptores beta, antagonistas de adrenoceptores alfa y diuréticos.
- En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de calcio como, por ejemplo y preferiblemente, nifedipina, amlodipina, verapamilo o diltiazem.
- 40 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de angiotensina AII como, por ejemplo y preferiblemente, losartán, valsartán, candesartán, embusartán o telmisartán.
- En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de ACE como, por ejemplo y preferiblemente, enalapril, captopril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril otrandopril.
- 45 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de renina como, por ejemplo y preferiblemente, aliskireno, SPP-600 o SPP-800.
- En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de adrenoceptores beta como, por ejemplo y preferiblemente, propranolol, atenolol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, nadolol, mepindolol, carazalol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebivolol, epanolol o bucindolol.
- 50

- En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de adrenoceptores alfa como, por ejemplo y preferiblemente, prazosina.
- 5 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un diurético como, por ejemplo y preferiblemente, furosemid, bumetanid, torsemid, bendroflumetiazida, clorotiazida, Hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, meticlotiazida, politiazida, tricolorometiazid, clorotalidona, indapamida, metolazona, quinetazona, acetazolamida, diclorofenamida, metazolamida, glicerina, isosorbida, manitol, amilorida o triamtereno.
- 10 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista del receptor de aldosterona o del mineralcorticoide como, por ejemplo y preferiblemente, espironolactona o eplerenona.
- En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista del receptor de vasopresina como, por ejemplo y preferiblemente, conivaptán, tolvaptán, lixivaptán o SR-121463.
- 15 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un nitrato orgánico o donador de NO como, por ejemplo y preferiblemente, nitroprusida de sodio, nitrato de glicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, molsidomina o SIN-1, o en combinación con NO inhalativo.
- 20 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un compuesto eficaz inotrópico positivo como, por ejemplo y preferiblemente glicósidos cardiacos (digoxina), agonistas beta-adrenérgicos y dopaminérgicos como isoproterenol, adrenalina, noradrenalina, dopamina o dobutamina.
- En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antisimpatotónico como reserpina, clonidina o alfa-metil-dopa, o en combinación con un agonista del canal de potasio como minoxidilo, diazoxida, dihidralazina o hidralazina.
- 25 Con agentes de efecto antitrombótico se entienden preferiblemente compuestos del grupo de los inhibidores de agregación de trombocitos o de los anticoagulantes.
- En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de la agregación de trombocitos como, por ejemplo y preferiblemente, aspirina, clopidogrel, ticlopidina o dipiridamol.
- 30 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de trombina como, por ejemplo y preferiblemente, ximelagatrán, melagatrán, bivalirudina o clexano.
- En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de GPIIb/IIIa como, por ejemplo y preferiblemente, tirofiban o abciximab.
- 35 En una realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor del factor Xa como, por ejemplo y preferiblemente, rivaroxabán (BAY 59-7939), DU-176b, apixabán, otamixabán, fidexabán, razaxabán, fondaparinux, idraparinux, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 o SSR-128428.
- 40 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con heparina o un derivado de heparina de bajo peso molecular (LMW).
- En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de vitamina K como, por ejemplo y preferiblemente, cumarina.
- 45 Con antiarrítmicos se entienden preferiblemente sustancias del grupo de antiarrítmicos de la clase Ia (por ejemplo, quinidina), de antiarrítmicos de la clase Ic (por ejemplo, flecainida, propafenona), de antiarrítmicos de la clase II (por ejemplo, metoprolol, atenolol, sotalol, oxprenolol y otros bloqueadores de receptores beta), de antiarrítmicos de la clase III (por ejemplo, sotalol, amiodarona) y de antiarrítmicos de la clase IV (por ejemplo, digoxina así como verapamilo, diltiazem y otros antagonistas de calcio).
- 50 Son especialmente preferidas en el marco de la presente invención combinaciones que contienen al menos uno de los compuestos según la invención así como uno o varios principio activos adicionales seleccionados del grupo constituido por inhibidores de la HMG-CoA-reductasa (estatinas), diuréticos, antagonistas de adrenoceptor beta, antagonistas de adrenoceptor alfa, nitratos orgánicos y donadores de NO, antagonistas de calcio, inhibidores de ACE, antagonistas de la angiotensina AII, antagonistas del receptor de la aldosterona y mineralcorticoides,

antagonistas del receptor de la vasopresina, inhibidores de agregación de los trombocitos, anticoagulantes y antiaritmicos, así como su uso para el tratamiento y/o prevención de las enfermedades previamente citadas.

5 Son objeto adicional de la presente invención medicamentos que contienen al menos un compuesto según la invención, habitualmente junto con uno o varios coadyuvantes inertes no tóxicos farmacéuticamente adecuados, así como su uso para los fines anteriormente citados.

Los compuestos según la invención pueden actuar sistémica y/o localmente. Con este fin, pueden administrarse de modo conocido como, por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, ótica o como implante o prótesis endovascular (stent). Para estos modos de administración, pueden administrarse los compuestos según la invención en formas de administración adecuadas.

10 Para administración por vía oral, son adecuadas las formas de administración funcionales según el estado de la técnica que dispensan de forma rápida y/o modificada los compuestos según la invención, que contienen los compuestos según la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta como, por ejemplo, comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo, con recubrimientos gastroresistentes o retardantes de la disolución o insolubles que controlan la liberación del compuesto según la invención), comprimidos o
15 películas/oblas de degradación rápida en la cavidad bucal, películas/líofilizados, cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o blanda), grageas, gránulos, aglomerados, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o disoluciones.

20 La administración por vía parenteral puede tener lugar evitando una etapa de resorción (por ejemplo, por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbal) o incluyendo una resorción (por ejemplo, por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración por vía parenteral, son adecuadas como formas de administración, entre otras, preparados de inyección e infusión en forma de disoluciones, suspensiones, emulsiones, líofilizados o polvos estériles.

25 Para las demás vías de administración son adecuadas, por ejemplo, las presentaciones farmacéuticas de inhalación (entre otras inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas, disoluciones o pulverizadores nasales, comprimidos, películas/oblas o cápsulas de administración por vía lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparaciones óticas u oculares, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas agitadas), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos para vía transdérmica (por ejemplo parches), leches, pastas, espumas, polvos para esparcir, implantes o prótesis endovasculares (stents).

Se prefieren la administración por vía oral o parenteral, particularmente la administración oral e intravenosa.

30 Los compuestos según la invención pueden convertirse en las formas de administración citadas. Esto puede efectuarse de modo en sí conocido mediante mezclado con coadyuvantes inertes no tóxicos farmacéuticamente adecuados. Se cuentan entre estos coadyuvantes, entre otros, vehículos (por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y dispersantes o humectantes (por ejemplo, dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitán), aglutinantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona),
35 polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizantes (por ejemplo, antioxidantes como, por ejemplo, ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos como, por ejemplo, óxido de hierro) y correctores del sabor y/u olor.

40 En general, se ha mostrado ventajoso administrar en la administración por vía parenteral cantidades de aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 0,5 mg/kg de peso corporal para conseguir resultados eficaces. En la administración por vía oral, la dosificación asciende a aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg, preferiblemente a aproximadamente 0,01 a 20 mg/kg y de forma muy especialmente preferida a 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal.

45 A pesar de ello, puede ser necesario desviarse de las cantidades citadas, ciertamente dependiendo del peso corporal, la vía de administración, el comportamiento individual frente al principio activo, el tipo de preparado y el punto o intervalo temporal en el que se realiza la administración. Así, puede ser suficiente en algunos casos con menos de la cantidad mínima citada anteriormente, mientras que en otros casos debe superarse el límite superior citado anteriormente. En el caso de administración de cantidades mayores, puede ser aconsejable repartir éstas en varias tomas individuales a lo largo del día.

Los siguientes ejemplos de realización ilustran la invención. La invención no está limitada a los ejemplos.

50 Los datos porcentuales en los siguientes ensayos y ejemplos son, a menos que se indique otra cosa, porcentajes en peso, las partes son partes en peso. Las proporciones de disolventes, relaciones de dilución y datos de concentración de disoluciones líquido/líquido se refieren respectivamente al volumen

A. Ejemplos

Abreviaturas y acrónimos:

	Ac	acetilo
	ac.	acuoso, solución acuosa
	Boc	terc-Butoxicarbonilo
	DMAP	4-N,N-Dimetilaminopiridina
5	DMF	N,N-Dimetilformamida
	DMSO	Dimetilsulfóxido
	d. t.	d. t. (en rendimiento)
	EDC	Clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
	ESI	Ionización por electropulverización (en EM)
10	Et	Etilo
	h	Hora(s)
	HOAc	Ácido acético
	HOBt	1-Hidroxi-1H-benzotriazol hidratado
	HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
15	ⁱ Pr	Isopropilo
	conc.	Concentrado
	cuant.	cuantitativo (en rendimiento)
	CL-EM	Espectroscopía de masas acoplada con cromatografía líquida
	min	minuto(s)
20	EM	Espectroscopía de masas
	NMM	N-Metilmorfolina
	<i>p</i>	para
	RMN	Resonancia magnética nuclear
	RT	Temperatura ambiente
25	R _t	Tiempo de retención (en HPLC)
	sat.	saturado
	terc	terciario
	TFA	Ácido trifluoroacético
	THF	Tetrahidrofurano
30	UV	Espectrometría ultravioleta
	v/v	Relación volumen a volumen (de una solución)
	Z	Benzoiloxycarbonilo

Procedimientos CL-EM:

Procedimiento 1:

- 35 Tipo de equipo EM: Micromass ZQ; tipo de equipo HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 50 mm x 4,6 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 10 % de B → 3,0 min 95 % de B → 4,0 min 95 % de B; flujo: 0,0 min 1,0 ml/min → 3,0 min 3,0 ml/min → 4,0 min 3,0 ml/min; estufa: 35° C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 2:

Instrumento: Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 100 % de A \rightarrow 0,2 min 100 % de A \rightarrow 2,9 min 30 % de A \rightarrow 3,1 min 10 % de A \rightarrow 5,5 min 10 % de A; estufa: 50° C; flujo: 0,8 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 3:

Tipo de equipo EM: Waters ZQ; tipo de equipo HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm x 3 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A \rightarrow 2 min 65 % de A \rightarrow 4,5 min 5 % de A \rightarrow 6 min 5 % de A; flujo: 2 ml/min; estufa: 40° C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 4:

Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; UV DAD; columna: Phenomenex Gemini 3 μ 30 mm x 3,00 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A \rightarrow 2,5 min 30 % de A \rightarrow 3,0 min 5 % de A \rightarrow 4,5 min 5 % de A; flujo: 0,0 min 1 ml/min \rightarrow 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; estufa: 50° C; detección UV: 208-400 nm.

Procedimiento 5:

Instrumento: Micromass Quattro Premier con Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9 μ 50 mm x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A \rightarrow 0,1 min 90 % de A \rightarrow 1,5 min 10 % de A \rightarrow 2,2 min 10 % de A; flujo: 0,33 ml/min; estufa: 50° C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 6:

Tipo de equipo EM: Micromass ZQ; tipo de equipo HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Syn-ergi 2,5 μ MAX-RP 100A Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A \rightarrow 0,1 min 90 % de A \rightarrow 3,0 min 5 % de A \rightarrow 4,0 min 5 % de A \rightarrow 4,01 min 90 % de A; flujo: 2 ml/min; estufa: 50° C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 7:

Tipo de equipo EM: Micromass ZQ; tipo de equipo HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; columna: Phenomenex Gemini 3 μ 30 mm x 3,00 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A \rightarrow 2,5 min 30 % de A \rightarrow 3,0 min 5 % de A \rightarrow 4,5 min 5 % de A; flujo: 0,0 min 1 ml/min \rightarrow 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; estufa: 50° C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 8:

Instrumento: Waters Acquity SQD UPLC System; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ 50 mm x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml ácido fórmico al 99 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A \rightarrow 1,2 min 5 % de A \rightarrow 2,0 min 5 % de A; flujo: 0,40 ml/min; estufa: 50° C; detección UV: 210-400 nm.

Procedimiento 9:

Tipo de equipo EM: M-40 DCI (NH₃); tipo de equipo HPLC: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2,1 mm, 3,5 μ m; eluyente A: 5 ml HClO₄ (al 70 %) / litro de agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 2 % de B \rightarrow 0,5 min 2 % de B \rightarrow 4,5 min 90 % de B \rightarrow 6,5 min 90 % de B \rightarrow 6,7 min 2 % de B \rightarrow 7,5 min 2 % de B; flujo: 0,75 ml/min; temperatura de la columna: 30° C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 10:

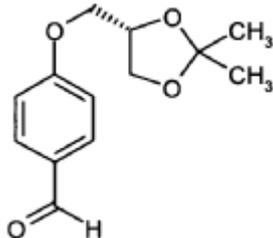
Instrumento: Micromass Quattro Micro MS con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 100 % de A \rightarrow 3,0 min 10 % de A \rightarrow 4,0 min 10 % de A \rightarrow 4,01 min 100 % de A (flujo 2,5 ml/min) \rightarrow 5,00 min 100 % de A; estufa: 50° C; flujo: 2 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 11:

Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A \rightarrow 2,5 min 30 % de A \rightarrow 3,0 min 5 % de A \rightarrow 4,5 min 5 % de A; flujo: 0,0 min 1 ml/min \rightarrow 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; estufa: 50° C; detección UV: 208-400 nm.

Compuestos de partida e intermedios:**Ejemplo 1A**

4-[[[(4S)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxibenzaldehído

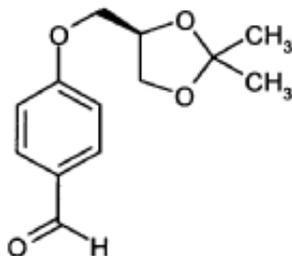


- 5 Se dispusieron 12,5 g (102,4 mmol) de 4-hidroxibenzaldehído en argón en 166 ml de DMF seco y se adicionaron a RT 42,4 g (307,1 mmol) de carbonato de calcio así como 20,05 g (133,1 mmol) de (R)-(-)-3-cloro-1,2-propanodiol-acetonida. Se agitó durante 16 h a 160° C. Luego se adicionó agua al preparado y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas reunidas con solución de cloruro de sodio acuosa saturada y se secaron sobre sulfato de magnesio. Tras filtración se separó el disolvente en el rotavapor y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:2).

Rendimiento: 20,0 g (82 % d. t.)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO₆): δ = 9,89 (s, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 4,50 (c, 1H), 4,22-4,09 (m, 2H), 4,04 (dd, 1H), 3,92 (dd, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,41 (s, 3H).CL-EM (procedimiento 9): R_t = 4,02 min; EM (ESIpos): m/z = 254 [M+NH₄]⁺.**Ejemplo 2A**

4-[[[(4R)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]benzaldehído

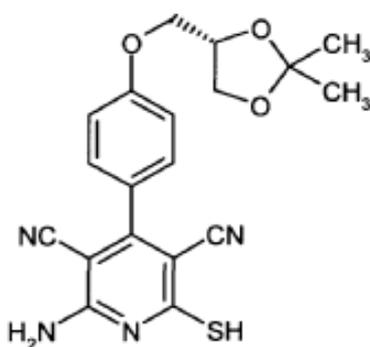


- 20 Se dispusieron 31,2 g (255,4 mmol) de 4-hidroxibenzaldehído en 400 ml de DMF seco y se adicionaron a RT 105,7 g (766,1 mmol) de carbonato de calcio así como 50,0 g (332,0 mmol) de (S)-(-)-3-cloro-1,2-propanodiol-acetonida. Se agitó durante 16 h a 160° C. Se adicionó luego al preparado 4000 ml de agua y se extrajo tres veces con 500 ml de acetato de etilo cada vez. Se lavaron las fases orgánicas reunidas respectivamente una vez con 500 ml de agua y 500 ml de solución de cloruro de sodio acuosa saturada. Tras secar sobre sulfato de magnesio se separó el disolvente en el rotavapor y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice 60 (gradiente de eluyente: acetato de etilo / éter de petróleo 1:9 → 2:8).

Rendimiento: 40,4 g (63 % d. t.)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,90 (s, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 4,50 (c, 1H), 4,22-4,09 (m, 2H), 4,04 (dd, 1H), 3,92 (dd, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,41 (s, 3H).CL-EM (procedimiento 9): R_t = 3,97 min; EM (ESIpos): m/z = 254 [M+NH₄]⁺.**Ejemplo 3A**

2-Amino-4-(4-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]fenil]-6-mercaptopiridin-3,5-dicarbonitrilo



- 5 Se dispusieron 44,0 g (186,2 mmol) del compuesto del ejemplo 1A y 37,3 g (372,5 mmol) de cianotioacetamida en 800 ml de etanol. Se adicionó a la mezcla de reacción a temperatura ambiente 37,6 g (372,5 mmol) de 4-metilmorfolina y se calentó durante 3 h con agitación a reflujo. Tras enfriamiento a RT se agitó otras 16 h a esta temperatura. Se succionó el precipitado obtenido, se lavó con etanol y se secó a vacío. El producto se usó sin otra purificación en la reacción subsiguiente.

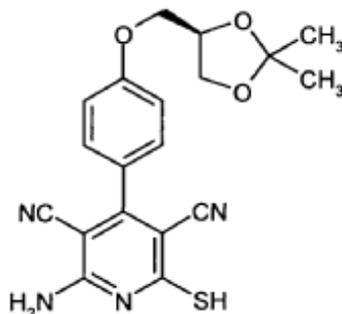
Rendimiento: 22,8 g (32 % d. t.)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,69-7,37 (s.a., 2H), 7,42 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,48-4,39 (m, 1H), 4,15-4,02 (m, 2H), 3,78 (dd, 1H), 3,66 (dd, 1H), 2,77-2,68 (s.a., 1H), 1,37 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).

- 10 CL-EM (procedimiento 1): R_t = 1,75 min; EM (ESIpos): m/z = 383 [M+H]⁺.

Ejemplo 4A

2-Amino-4-(4-((4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)-6-mercaptopiridin-3,5-dicarbonitrilo



- 15 Se dispusieron 40,4 g (171,0 mmol) del compuesto del ejemplo 2A y 34,2 g (342,0 mmol) de cianotioacetamida en 700 ml de etanol. Se adicionó a la mezcla de reacción 34,5 g (342,0 mmol) de 4-metilmorfolina y se calentó durante 3 h con agitación a reflujo. Tras enfriamiento a RT se agitó otras 16 h a esta temperatura. Se succionó el precipitado obtenido, se lavó con aproximadamente 100 ml de etanol y se secó en estufa. El producto se usó sin otra purificación en la reacción subsiguiente.

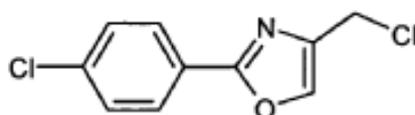
Rendimiento: 19,5 g (29 % d. t.)

- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,63-7,31 (s a, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 4,49-4,38 (m, 1H), 4,15-3,99 (m, 2H), 3,78 (dd, 1H), 3,66 (dd, 1H), 2,77-2,68 (s a, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).

CL-EM (procedimiento 11): R₄ = 1,95 min; EM (ESIpos): m/z = 424 [M+H+CH₃CN]⁺.

Ejemplo 5A

4-(Clorometil)-2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol



- 25 Se agitaron 123,8 g (795,5 mmol) de 4-clorobencenocarboxamida y 101,0 g (795,5 mmol) de 1,3-dicloroacetona durante una hora a 135° C. Se formó una masa fundida. Se enfrió luego el preparado con agitación a RT, a esta temperatura se adicionó cuidadosamente 200 de ácido sulfúrico concentrado y se agitó durante 30 min. Se vertió la

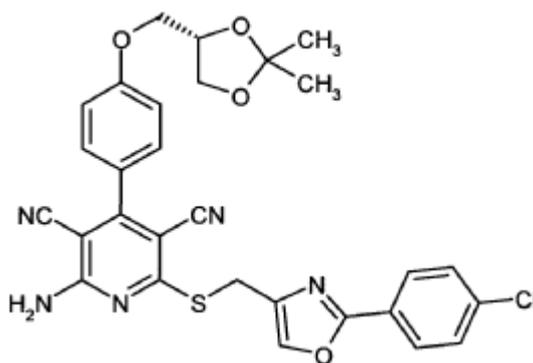
suspensión obtenida sobre agua enfriada con hielo y se agitó otros 30 min. Se succionó luego el precipitado que se genera, se lavó con agua y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: diclorometano). Se separó el disolvente en el rotavapor y se secó el residuo a vacío. Se obtuvieron 95,5 g (53 % d. t.) del compuesto objetivo.

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,30 (s, 1H), 7,99 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 4,75 (s, 2H).

CL-EM (procedimiento 2): R_t = 3,78 min; EM (ESIpos): m/z = 228 [M+H]⁺.

Ejemplo 6A

2-Amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil)sulfanil)-4-(4-[[[4S]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]fenil)piridin-3,5-dicarbonitrilo



10

Se suspendieron conjuntamente 150 mg (0,39 mmol) del compuesto del ejemplo 3 A y 98 mg (0,43 mmol) del compuesto del ejemplo 5 A con 99 mg (1,18 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio en 2 ml de DMF seco. Se agitó la mezcla de reacción durante 20 h a RT. Se purificó el preparado después directamente mediante HPLC preparativa (columna: YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 µm; gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5).

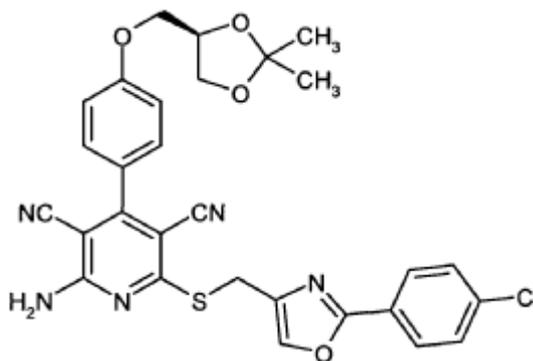
15 Rendimiento: 147 mg (65 % d. t.)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,37 (s, 1H), 8,29-7,91 (s a, 2H), 7,97 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,48-4,39 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,16-4,03 (m, 3H), 3,77 (dd, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).

CL-EM (procedimiento 3): R_t = 4,23 min; EM (ESIpos): m/z = 574 [M+H]⁺.

Ejemplo 7A

20 2-Amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil)sulfanil)-4-(4-[[[4R]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]fenil)piridin-3,5-dicarbonitrilo



25

Se suspendieron conjuntamente 70 mg (0,18 mmol) del compuesto del ejemplo 4A y 46 mg (0,20 mmol) del compuesto del ejemplo 5A con 46 mg (0,55 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio en 1,9 ml de DMF seco. Se agitó la mezcla de reacción durante 20 h a RT. Se liberó luego el preparado en el evaporador rotativo del disolvente y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (columna: YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 µm; gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5).

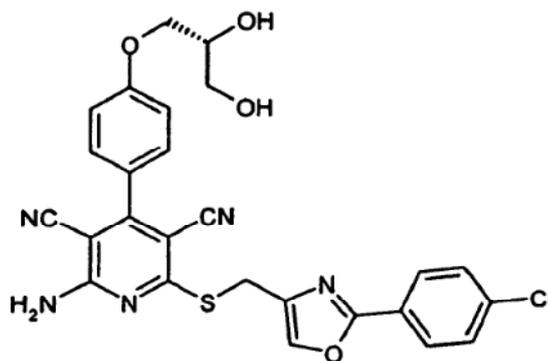
Rendimiento: 79 mg (75 % d. t.)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,37 (s, 1H), 8,30-8,01 (s.a., 2H), 7,97 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,48-4,40 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,16-4,03 (m, 3H), 3,78 (dd, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).

CL-EM (procedimiento 7): R_t = 2,99 min; EM (ESIpos): m/z = 574 [M+H]⁺.

Ejemplo 8A

- 5 2-Amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil)sulfanil)-4-(4-[[2(R)-2,3-dihidroxi-propil]oxi]fenil)piridin-3,5-dicarbonitrilo



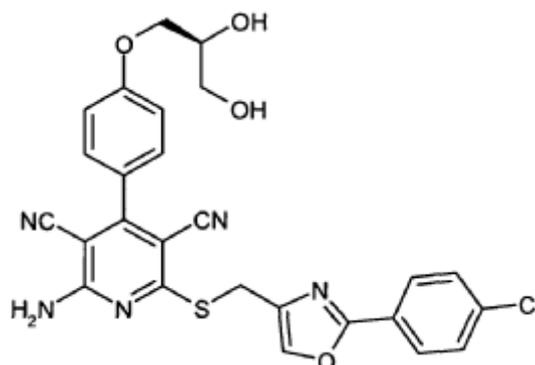
- 10 Se suspendieron 127,1 g (221,4 mmol) del compuesto del ejemplo 6A en 800 ml de etanol y se adicionaron 800 ml de ácido clorhídrico al 37 %. Se agitó la mezcla durante la noche a reflujo. Tras el enfriamiento a temperatura ambiente se succionó el precipitado que se genera, se lavó con etanol y se secó a 50° C a vacío durante la noche. Se obtuvieron 108,3 g (92 % d. t.) del compuesto objetivo.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,37 (s, 1H), 8,30-7,89 (s a, 2H), 7,98 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 5,00 (d, 1H), 4,70 (t, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,09 (dd, 1H), 3,98-3,92 (m, 1H), 3,81 (c, 1H), 3,50-3,43 (m, 2H).

CL-EM (procedimiento 4): R_t = 2,51 min; EM (ESIpos): m/z = 534 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 9A

- 2-Amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil)sulfanil)-4-(4-[[2(S)-2,3-dihidroxi-propil]oxi]fenil)piridin-3,5-dicarbonitrilo



- 20 Se dispusieron 400 mg (0,70 mmol) del compuesto del ejemplo 7A en 17 ml de ácido acético y a continuación se añadieron cuidadosamente 8,6 ml de agua. Se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Tras concentrar la mezcla de reacción en el rotavapor se purificó el residuo directamente mediante HPLC preparativa (columna: YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 μm; gradiente de eluyente: acetónitrilo/agua 10:90 → 95:5). Tras separación del disolvente en el rotavapor se obtuvo el producto como sólido blanco.

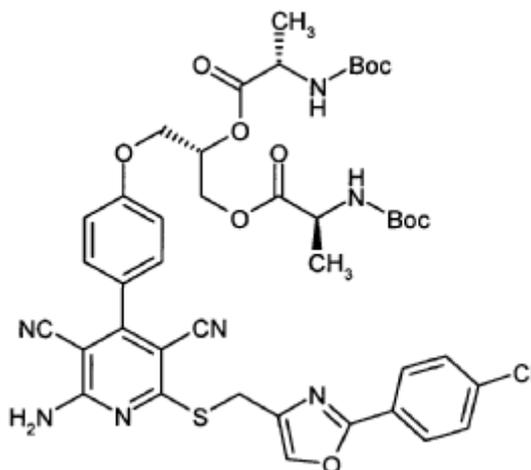
Rendimiento: 340 mg (91 % d. t.)

- 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,37 (s, 1H), 8,27-7,91 (s a, 2H), 7,98 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 5,00 (d, 1H), 4,70 (t, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,09 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,70 (c, 1H), 3,46 (t, 2H).

CL-EM (procedimiento 7): R_t = 2,48 min; EM (ESIpos): m/z = 534 [M+H]⁺.

Ejemplo 10A

(2S,2S')-Bis{2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propanoato} de (2S)-3-{4-[2-Amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}propan-1,2-diilo



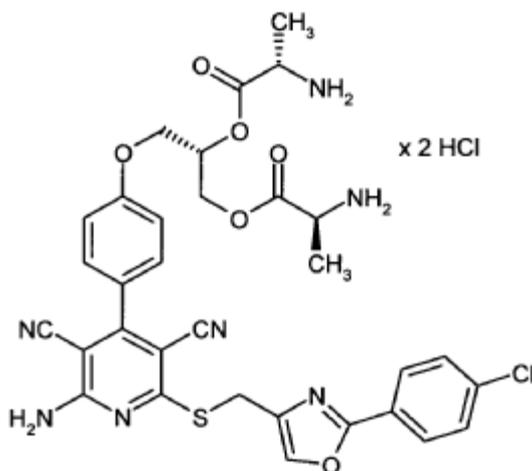
- 5 Se combinaron 5 g (9,36 mmol) del compuesto del ejemplo 8A, 7,09 g (37,45 mmol) de N-Boc-L-alanina, 8,975 g (46,82 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida así como 1,144 g (9,36 mmol) de 4-N,N-dimetilaminopiridina en 500 ml de diclorometano y se trataron durante 30 min en baño de ultrasonidos. Se extrajo el preparado después con solución de ácido cítrico al 10 % y a continuación con solución de hidrogenocarbonato de sodio al 10 %, hasta que ya no se detectase más N-Boc-L-alanina en la fase orgánica. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. Se recogió el residuo en diclorometano y se añadió dietiléter. Se succionó el precipitado que se genera. Tras secado del sólido quedaban 6,01 g (73 % d. t.) del compuesto del título.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-(d₆): δ = 8,36 (s, 1H), 8,33-8,02 (m a, 2H), 7,97 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,12 (d, 2H), 5,34 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,38-4,21 (m, 4H), 4,03 (m, 2H), 1,36 (s, 18H), 1,26-1,22 (m, 6H).

CL-EM (procedimiento 5): R_t = 1,61 min; EM (ESIpos): m/z = 876 [M+H]⁺.

Ejemplo 11A

- 15 Diclorhidrato de 2S,2'S)-bis(2-aminopropanoato) de (2S)-3-{4-[2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}propan-1,2-diilo



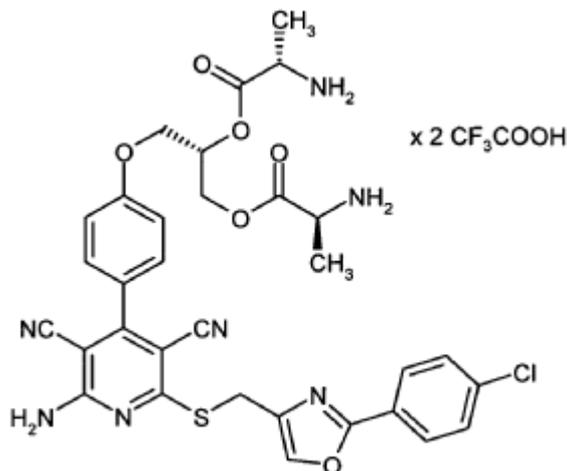
- 20 En una solución de 6014 mg (6,862 mmol) del compuesto del ejemplo 10A en 500 ml de diclorometano se introdujo durante 30 min cloruro de hidrógeno gas, manteniéndose la temperatura por debajo de +20° C. Se succionó el sólido precipitado, se lavó con diclorometano y con dietiléter y se secó durante la noche a alto vacío a +80° C. Se obtuvieron 5080 mg (99 % d. t.) del compuesto objetivo.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,7 (s a, 6H), 8,4 (s, 1H), 8,0 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 5,5 (m, 1H), 4,60-4,50 (m, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,40 (d, 2H), 4,15 (m, 2H), 1,5-1,4 (m, 6H).

CL-EM (procedimiento 7): R_t = 1,53 min; EM (ESIpos): m/z = 676 [M+H]⁺.

Ejemplo 12A

Sal de de ácido bis(trifluoroacético) de (2S,2'S)-bis(2-aminopropanoato) de (2S)-3-{4-[2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil]sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}propan-1,2-diilo

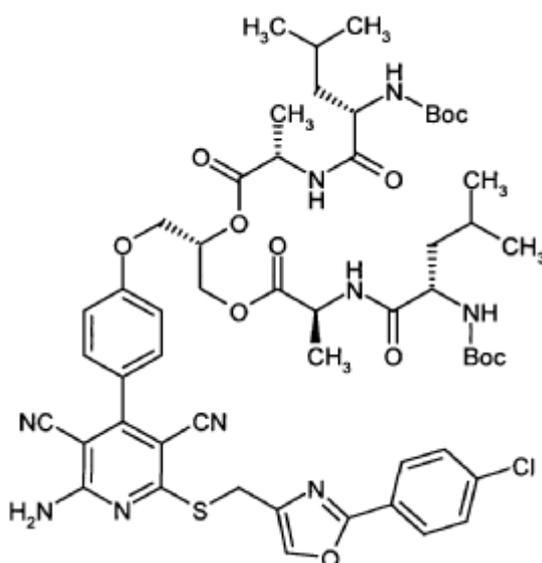


- 5 Se dispusieron 6,520 g (7,440 mmol) del compuesto del ejemplo 10A en 45 ml de diclorometano, se adicionaron 5,732 ml (74,396 mmol) de ácido trifluoroacético y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación se concentró la mezcla de reacción y se separó el residuo por gravedad dos veces con diclorometano y se concentró de nuevo. Se agitó el residuo luego con dietiléter, se separó por filtración el sólido que queda, se lavó con dietiléter y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 4,8 g (69 % d. t.) del compuesto objetivo.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,42 (s.a., 4H), 8,36 (s, 1H), 8,19 (m, 2H), 7,97 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 5,52-5,47 (m, 1H), 4,59-4,50 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,39-4,31 (m, 2H), 4,19-4,15 (m, 2H), 1,42-1,34 (m, 6H).

CL-EM (procedimiento 5): R_t = 0,94 min; EM (ESIpos): m/z = 676 [M+H]⁺.

Ejemplo 13A

- 15 (6S,9S,12S)-12-({4-[2-Amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil]sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}metil)-2,2,9-trimetil-6-(2-metilpropil)-4,7,10-trioxo-3,11-dioxa-5,8-diazatridecan-13-il-(2S)-2-((25)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-metilpentanoil]amino)-propanoato



- 20 Se agitaron 139 mg (0,60 mmol) de N-(terc-butoxicarbonil)-L-leucina con 81 mg (0,60 mmol) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidratado y 80 mg (0,421 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida durante 5 min en 3 ml de DMF. A continuación se añadieron 150 mg (0,20 mmol) del compuesto del ejemplo 11A así como 0,174 ml (1,00 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a RT. Luego se

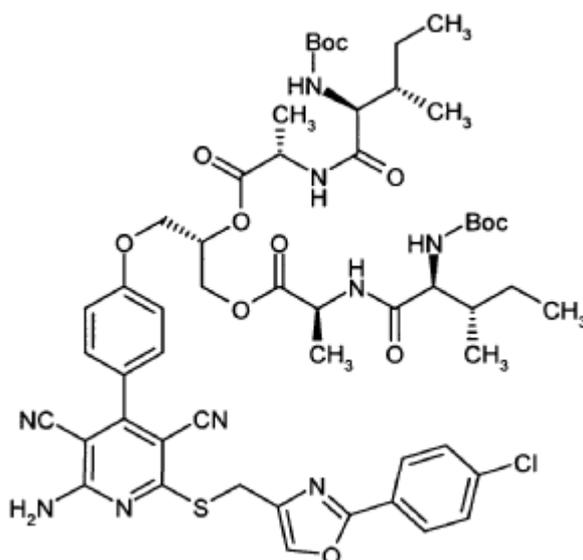
incorporaron de nuevo las mismas cantidades de N-(terc-butoxicarbonil)-L-leucina, 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidratado, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida así como N,N-diisopropiletilamina y se agitó la mezcla otras 3 h a RT. Se purificó la mezcla de reacción luego directamente mediante HPLC preparativa (gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5). Se obtuvieron 188 mg (85 % d. t.) del compuesto objetivo.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,36 (s, 1H), 8,24 (d, 2H), 7,99 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 6,80 (t, 2H), 5,33-5,29 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,37-4,19 (m, 6H), 4,03-3,97 (m, 2H), 1,64-1,56 (m, 2H), 1,44-1,38 (m, 4H), 1,36 (2s, 18H), 1,30-1,27 (m, 6H), 0,86-0,83 (m, 12H).

CL-EM (procedimiento 6): R_t = 2,88 min; EM (ESIpos): m/z = 1102 [M+H]⁺.

Ejemplo 14A

- 10 (6S,9S,13S)-14-{4-[2-Amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-di-cianopiridin-4-il]fenoxi}-6-[(2S)-butan-2-il]-2,2,9-trimetil-4,7,10-trioxo-3,11-dioxa-5,8-diazatetradecan-13-il-(25)-2-({(25,3S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-metilpentanoil)-amino}propanoato



- 15 La preparación del compuesto del título se realizó de forma análoga a la preparación del ejemplo 13A partiendo del compuesto del ejemplo 11A y N-(terc-butoxicarbonil)-L-isoleucina.

Rendimiento: 82 % d. t.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,36 (s, 1H), 8,32-8,31 (m, 2H), 7,97 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 6,65-6,61 (m, 2H), 5,42-5,31 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,39-4,19 (m, 6H), 3,85 (m, 2H), 1,67-1,65 (m, 2H), 1,52-1,40 (m, 2H), 1,35 (2s, 18H), 1,29 (t, 6H), 1,12-1,01 (m, 2H), 0,84-0,77 (m, 12H).

- 20 CL-EM (procedimiento 6): R_t = 2,87 min; EM (ESIpos): m/z = 1102 [M+H]⁺.

Ejemplo 15A

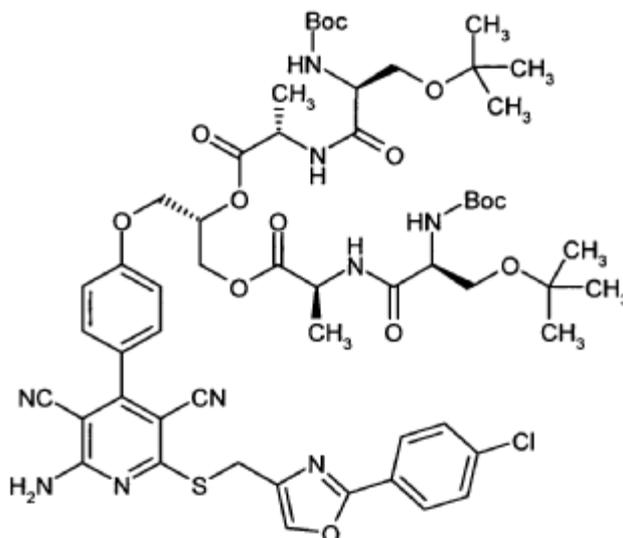
(8S,11S,15S)-16-{4-[2-Amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-di-cianopiridin-4-il]fenoxi}-8-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2,2,11-trimetil-4,9,12-trioxo-3,13-dioxa-5,10-diazahexadecan-15-il-(2S)-2-({(2S)-2,4-bis[(terc-butoxicarbonil)amino]butanoil)-amino}propanoato

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,36 (s, 1H), 8,21 (d a, 2H), 8,15-8,01 (m, 2H), 7,97 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 6,82-6,71 (m, 4H), 5,37-5,28 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,38-4,19 (m, 6H), 3,96-3,86 (m, 2H), 2,94-2,81 (m, 4H), 1,47-1,23 (m, 50H).

CL-EM (procedimiento 7): R_t = 3,17 min; EM (ESIpos): m/z = 1304 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 **Ejemplo 17A**

(6S,9S,13S)-14-{4-[2-Amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-di-cianopiridin-4-il]fenoxi}-6-(terc-butoximetil)-2,2,9-trimetil-4,7,10-trioxo-3,11-dioxa-5,8-diazatetradecan-13-il-(2S)-2-({(2S)-3-terc-butoxi-2-{{terc-butoxicarbonil}amino}propanoil}-amino)propanoato



- 10 La preparación del compuesto del título se realizó de forma análoga a la preparación del ejemplo 15A partiendo del compuesto del ejemplo 11A y la sal dicitohexilamina de N-(terc-butoxicarbonil)-O-terc-butyl-L-serina comercial.

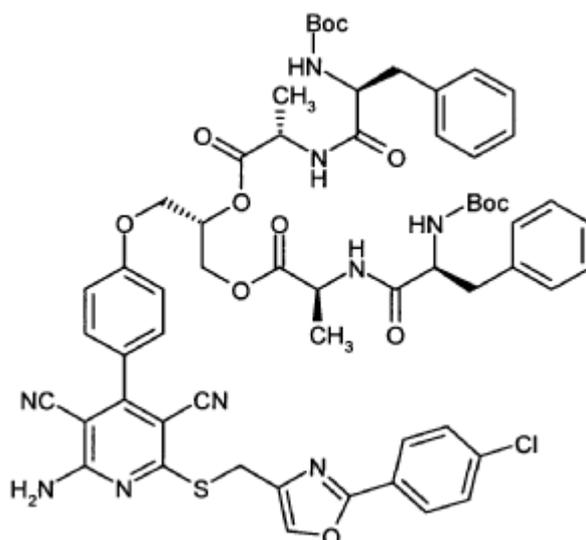
Rendimiento: 80 % d. t.

- 15 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,66 (s, 1H), 8,28-8,21 (m, 2H), 8,18-8,02 (m, 2H), 7,97 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,12-7,10 (d, 2H), 6,64-6,58 (m, 2H), 5,37-5,30 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,39-4,18 (m, 6H), 4,08-4,01 (m, 2H), 3,49-3,35 (m, 4H), 1,36 (2s, 18H), 1,29 (t, 6H), 1,09 (2s, 18H).

CL-EM (procedimiento 7): R_t = 3,27 min; EM (ESIpos): m/z = 1162 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 18A

- 20 (6S,9S,13S)-14-{4-[2-Amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-di-cianopiridin-4-il]fenoxi}-6-bencil-2,2,9-trimetil-4,7,10-trioxo-3,11-dioxa-5,8-diazatetradecan-13-il-(2S)-2-({(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropanoil}amino)propanoato



La preparación del compuesto del título se realizó de forma análoga a la preparación del ejemplo 15A partiendo del compuesto del ejemplo 11A y N-(terc-butoxicarbonil)-L-fenilalanina comercial.

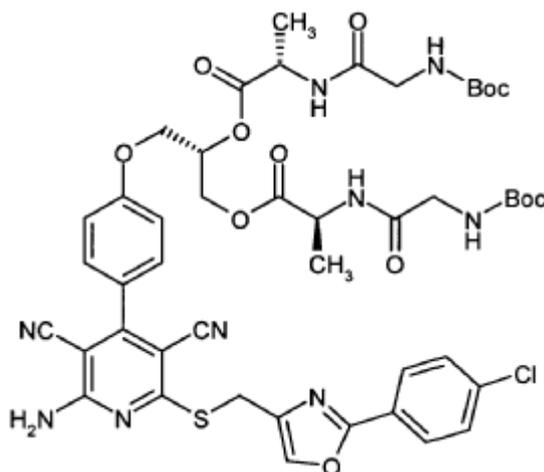
Rendimiento: 83 % d. t.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,47-8,40 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,31-8,01 (m, 2H), 7,97 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,33-7,21 (m, 8H), 7,20-7,13 (m, 2H), 7,09 (d, 2H), 6,91-6,87 (m, 2H), 5,39-5,32 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,40-4,07 (m, 8H), 3,02-2,90 (m, 2H), 2,74-2,61 (m, 2H), 1,34-1,31 (m, 6H), 1,26 (2s, 14H), 1,22-1,18 (m, 4H).

CL-EM (procedimiento 7): R_t = 3,22 min; EM (ESIpos): m/z = 1170 [M+H]⁺.

Ejemplo 19A

- 10 (9S,12S)-12-({4-[2-Amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-diciano-piridin-4-il]fenoxi}metil)-2,2,9-trimetil-4,7,10-trioxo-3,11-dioxa-5,8-diazatridecan-13-il-(2S)-2-({[terc-butoxicarbonil]amino}acetil)amino)propanoato



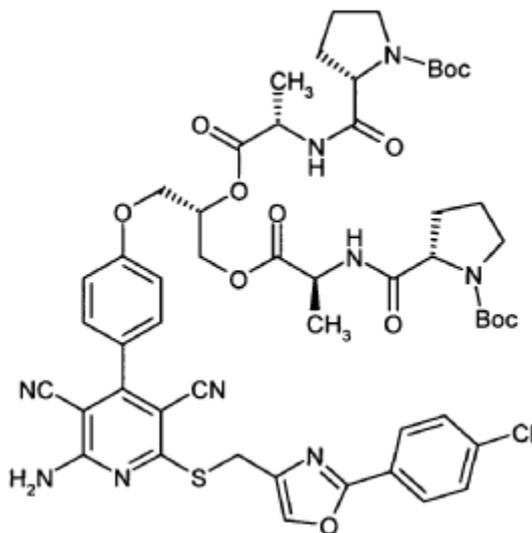
- 15 Se agitaron conjuntamente 1,535 g (8,765 mmol) N-(terc-butoxicarbonil)glicina con 711 mg (5,259 mmol) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidratado y 807 mg (4,207 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida durante 5 min en 50 ml de DMF. A continuación se añadieron 3,17 g (3,506 mmol) del compuesto del ejemplo 12A así como 2,44 ml (14,023 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y se agitó la mezcla durante la noche a RT. Luego se incorporaron otros 768 mg (4,382 mmol) de N-(terc-butoxicarbonil)glicina, 1,221 ml (7,012 mmol) de N,N-diisopropiletilamina, 404 mg (2,104 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida así como
- 20 356 mg (2,630 mmol) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidratado y se agitó de nuevo la mezcla de reacción durante 4 h a RT. Se purificó el preparado después directamente mediante HPLC preparativa (gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5). Se obtuvieron 2,37 g (66 % d. t.) del compuesto objetivo.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,36 (s, 1H), 8,22 (d, 2H), 8,17-8,01 (m, 2H), 7,97 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 6,93-6,87 (m, 2H), 5,37-5,30 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,36-4,21 (m, 6H), 3,64-3,45 (m, 4H), 1,36 (s, 18H), 1,28 (t, 6H).

CL-EM (procedimiento 6): R_t = 2,42 min; EM (ESIpos): m/z = 990 [M+H]⁺.

5 **Ejemplo 20A**

Bis{oxi[(2S)-1-oxopropan-1,2-diil]-carbamoil}dipirrolidin-1-carboxilato de di-terc-butil-(2S,2'S)-2,2'-((2S)-3-{4-[2-amino-6-{{2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il}metil)-sulfanil]-3,5-dicianopiridin-4-il}fenoxi)propan-1,2-diilo}



10 La preparación del compuesto del título se realizó de forma análoga a la preparación del ejemplo 19A partiendo del compuesto del ejemplo 11A y 1-(terc-butoxicarbonil)-L-prolina comercial.

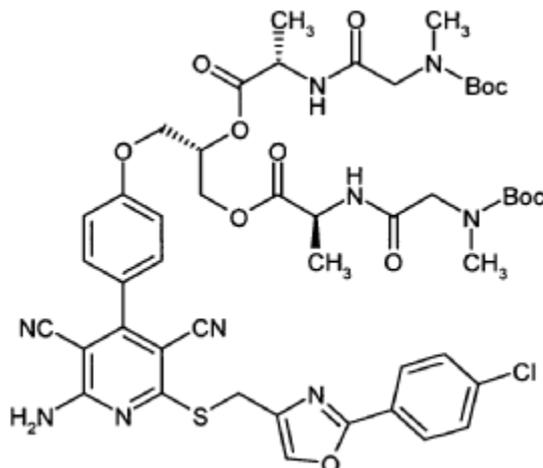
Rendimiento: 84 % d. t.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,36 (s, 1H), 8,34-8,26 (m, 2H), 8,19-8,02 (m, 2H), 7,97 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 5,41-5,31 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,39-4,18 (m, 6H), 4,14-4,02 (m, 2H), 3,27-3,19 (m, 2H), 2,12-1,96 (m, 2H), 1,86-1,64 (m, 6H), 1,40-1,28 (m, 24H).

15 CL-EM (procedimiento 7): R_t = 2,98 min; EM (ESIpos): m/z = 1070 [M+H]⁺.

Ejemplo 21A

(9S,12S)-12-((4-[2-Amino-6-{{2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il}metil}sulfanil)-3,5-diciano-piridin-4-il]fenoxi)metil)-2,2,5,9-tetrametil-4,7,10-trioxa-3,11-dioxa-5,8-diazatridecan-13-il-(2S)-2-(((terc-butoxicarbonilmetil)amino)acetil)amino)propanoato



20

La preparación del compuesto del título se realizó de forma análoga a la preparación del ejemplo 19A partiendo del compuesto del ejemplo 12A y N-(terc-butoxicarbonil)-N-metilglicina comercial.

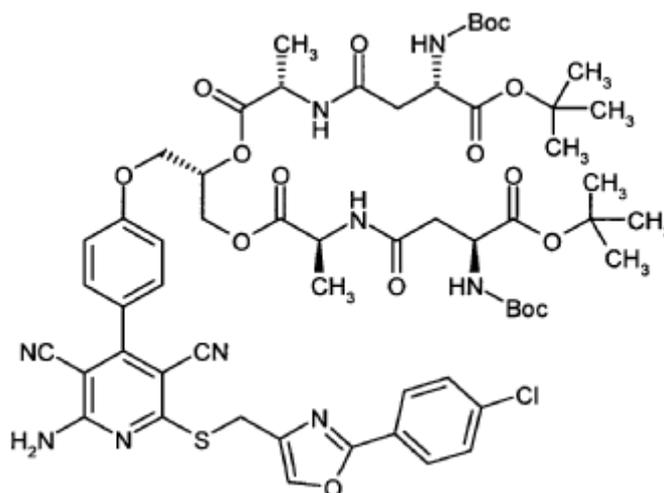
Rendimiento: 60 % d. t.

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,36 (s, 1H), 8,34-8,29 (m, 2H), 8,21-8,02 (m, 2H), 7,97 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 5,39-5,31 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,38-4,19 (m, 6H), 3,91-3,68 (m, 4H), 2,77 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 1,37-1,23 (m, 24H).

CL-EM (procedimiento 5): R_t = 1,52 min; EM (ESIpos): m/z = 1018 [M+H]⁺.

Ejemplo 22A

10 (2S,6S,9S,13S,17S)-9-({4-[2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}-sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}metil)-2,17-bis[(terc-butoxicarbonil)amino]-6,13-dimetil-4,7,12,15-tetraoxo-8,11-dioxa-5,14-diazaoctadecan-1,18-dioato de di-terc-butilo



La preparación del compuesto del título se realizó de forma análoga a la preparación del ejemplo 19A partiendo del compuesto del ejemplo 12A y ácido (3S)-4-terc-butoxi-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-oxobutanoico comercial.

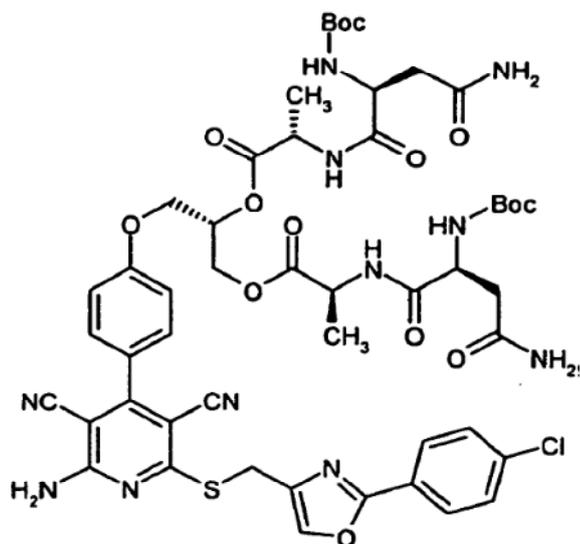
15 Rendimiento: 71 % d. t.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-Cl₆): δ = 8,36 (s, 1H), 8,35 (d, 2H), 8,29-8,02 (m, 2H), 7,97 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 6,91-6,87 (m, 2H), 5,38-5,30 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,39-4,07 (m, 8H), 2,52-2,41 (m, 4H), 1,36 (s, 36H), 1,29-1,23 (m, 6H).

CL-EM (procedimiento 5): R_t = 1,69 min; EM (ESIpos): m/z = 1218 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 23A

(6S,9S,13S)-14-{4-[2-Amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-di-cianopiridin-4-il]fenoxi}-6-(2-amino-2-oxoetil)-2,2,9-trimetil-4,7,10-trioxo-3,11-dioxa-5,8-diazatetradecan-13-il-(2S)-2-((2S)-4-amino-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-oxobutanoil)-amino)propanoato



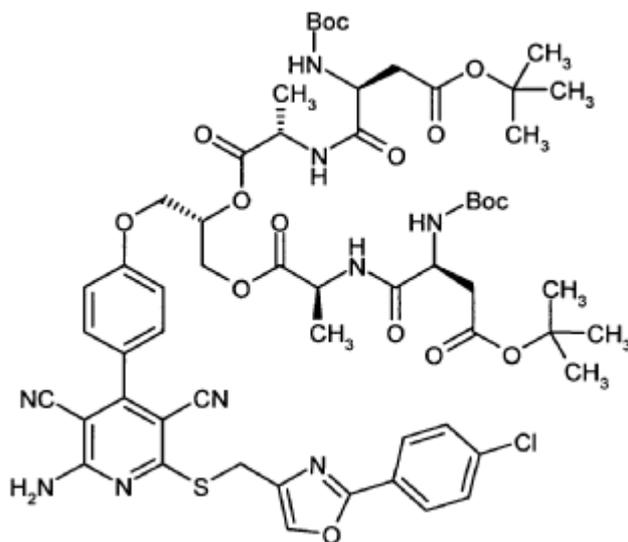
Se agitaron conjuntamente 115 mg (0,498 mmol) de N²-(terc-butoxicarbonil)-L-asparagina con 40 mg (0,299 mmol) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidratado y 46 mg (0,239 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida durante 5 min en 3 ml de DMF. A continuación se añadieron 240 mg (0,199 mmol) del compuesto del ejemplo 12A así como 0,139 ml (0,796 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y se agitó la mezcla durante la noche a RT. La mezcla de reacción se purificó después directamente mediante HPLC preparativa (gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5). Se obtuvieron 66 mg (22 % d. t.) del compuesto objetivo.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,36 (s, 1H), 8,32-8,16 (m, 4H), 7,97 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,25-7,17 (m, 2H), 7,13 (d, 2H), 6,95-6,82 (m, 4H), 5,36-5,29 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,38-4,16 (m, 8H), 2,47-2,31 (m, 4H), 1,35 (2s, 18H), 1,28 (t, 6H).

CL-EM (procedimiento 6): R_t = 2,15 min; EM (ES)pos): m/z = 1104 [M+H]⁺.

Ejemplo 24A

(3S,6S,9S,13S,16S)-9-({4-[2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}-sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}metil)-3,16-bis[(terc-butoxicarbonil)amino]-6,13-dimetil-4,7,12,15-tetraoxo-8,11-dioxa-5,14-diazaoctadecan-1,18-dioato de di-terc-butilo



Se agitaron conjuntamente 320 mg (1,106 mmol) de ácido (2S)-4-terc-butoxi-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-oxobutanoico con 90 mg (0,664 mmol) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidratado y 102 mg (0,531 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida durante 5 min en 3 ml de DMF. A continuación se añadieron 400 mg (0,442 mmol) del compuesto del ejemplo 12A así como 0,308 ml (1,770 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y se agitó la mezcla durante la noche a RT. Luego se incorporaron de nuevo las mismas cantidades de ácido (2S)-4-terc-butoxi-2-[(terc-butoxi-carbonil)amino]-4-oxobutanoico, 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidratado, clorhidrato de 1-(3-

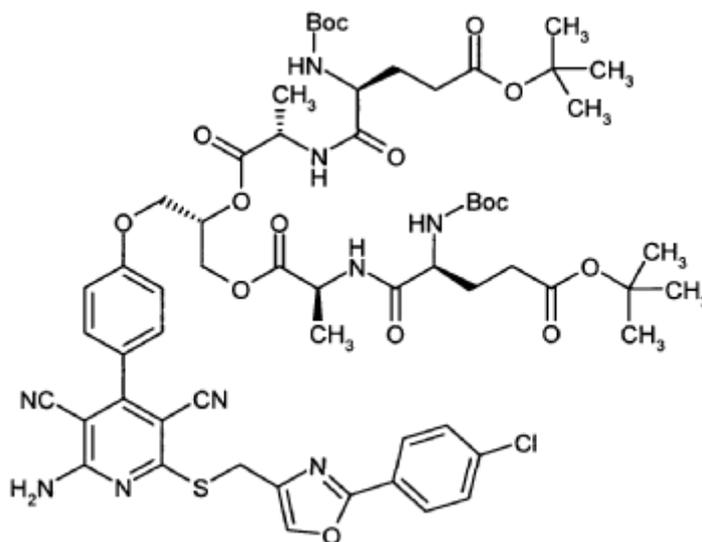
dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida así como N,N-diisopropiletilamina y se agita la mezcla de reacción otras 3 h a RT. Se purificó el preparado después directamente mediante HPLC preparativa (gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5). Se obtuvieron 418 mg (77 % d. t.) del compuesto objetivo.

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,37 (s, 1H), 8,28-8,24 (m, 2H), 8,20-8,00 (m, 2H), 7,97 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 7,00 (d a, 2H), 5,34-5,30 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,38-4,19 (m, 8H), 2,65-2,57 (m, 2H), 2,44-2,37 (m, 2H), 1,39-1,35 (m, 36H), 1,31-1,26 (m, 6H).

CL-EM (procedimiento 5): R_t = 1,72 min; EM (ESIpos): m/z = 1218 [M+H]⁺.

Ejemplo 25A

10 (4S,7S,10S,14S,17S)-10-({4-[2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]-metil}sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}metil)-4,17-bis[(terc-butoxicarbonil)-amino]-7,14-dimetil-5,8,13,16-tetraoxo-9,12-dioxa-6,15-diazaicosan-1,20-dioato de di-terc-butilo



La preparación del compuesto del título se realizó de forma análoga a la preparación del ejemplo 24A partiendo del compuesto del ejemplo 12A y ácido (2S)-5-terc-butoxi-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-5-oxopentanoico comercial.

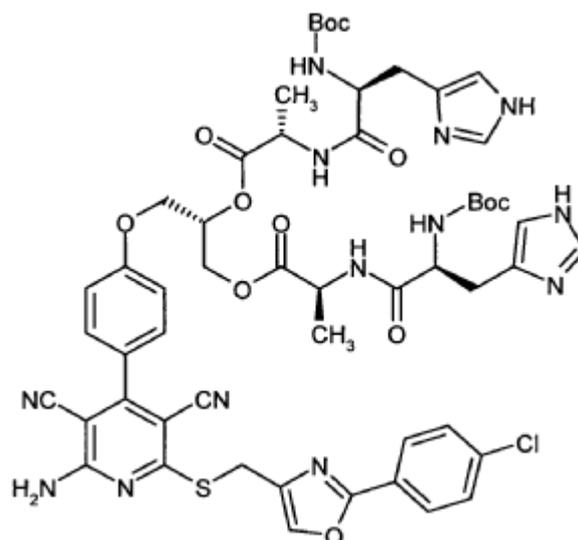
15 Rendimiento: 67 % d. t.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,37 (s, 1H), 8,30-8,27 (m, 2H), 8,20-8,01 (m, 2H), 7,97 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 6,83 (t a, 2H), 5,38-5,30 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,40-4,21 (m, 6H), 4,00-3,94 (m, 2H), 2,32-2,16 (m, 4H), 1,92-1,79 (m, 2H), 1,74-1,64 (m, 2H), 1,37-1,35 (m, 36H), 1,31-1,28 (m, 6H).

CL-EM (procedimiento 6): R_t = 2,95 min; EM (ESIpos): m/z = 1246 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 26A

(6S,9S,13S)-H-{4-[2-Amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-di-cianopiridin-4-il]fenoxi}-6-(1H-imidazol-4-ilmetil)-2,2,9-trimetil-4,7,10-trioxo-3,11-dioxa-5,8-diazatetradecan-13-il-(2S)-2-[(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-(1H-imidazol-4-il)-propanoil]amino}propanoato



La preparación del compuesto del título se realizó de forma análoga a la preparación del ejemplo 24A partiendo del compuesto del ejemplo 12A y N-(terc-butoxicarbonil)-L-histidina comercial.

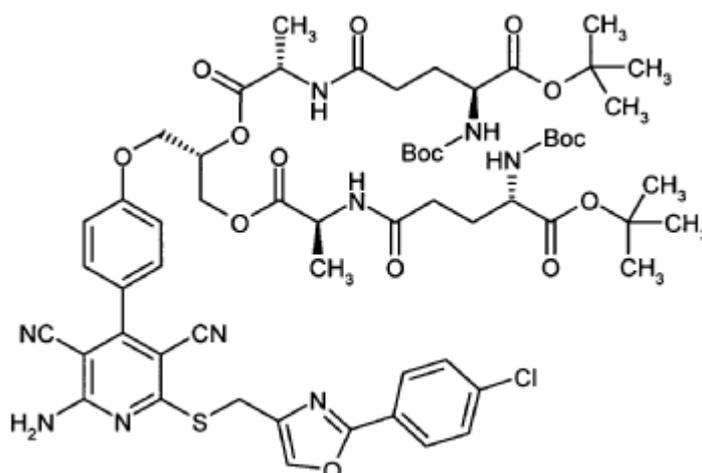
Rendimiento: 52 % d. t.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,63-8,42 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 7,97 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,52 (s a, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 6,93-6,71 (m, 4H), 4,42 (s, 2H), 5,41-5,26 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,38-4,00 (m, 8H), 2,97-2,67 (m, 4H), 1,37-1,20 (m, 24H).

CL-EM (procedimiento 6): R_t = 1,40 min; EM (ESIpos): m/z = 1150 [M+H]⁺.

Ejemplo 27A

- 10 (2S,7S,10S,14S,19S)-10-({4-[2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]-metil}sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}metil)-2,19-bis[(terc-butoxicarbonil)-amino]-7,14-dimetil-5,8,13,16-tetraoxo-9,12-dioxa-6,15-diazaicosan-1,20-dioato de di-terc-butilo



- 15 La preparación del compuesto del título se realizó de forma análoga a la preparación del ejemplo 24A partiendo del compuesto del ejemplo 11Ay ácido (4S)-5-terc-butoxi-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-5-oxopentanoico.

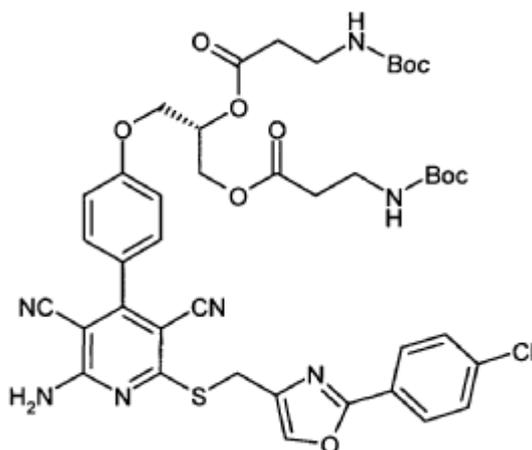
Rendimiento: 73 % d. t.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,36 (s, 1H), 8,25 (d, 2H), 8,20-8,01 (m, 2H), 7,97 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,14-7,09 (m, 4H), 5,35-5,30 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,34 (d, 2H), 4,29-4,20 (m, 4H), 3,80-3,67 (m, 2H), 2,22-2,15 (m, 4H), 1,94-1,82 (m, 2H), 1,76-1,59 (m, 2H), 1,41-1,32 (m, 36H), 1,28-1,22 (m, 6H).

- 20 CL-EM (procedimiento 5): R_t = 1,69 min; EM (ESIpos): m/z = 1246 [M+H]⁺.

Ejemplo 28A

Bis{3-[(terc-butoxicarbonil)amino]propanoato} de (2S)-3-{4-[2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}propan-1,2-diilo

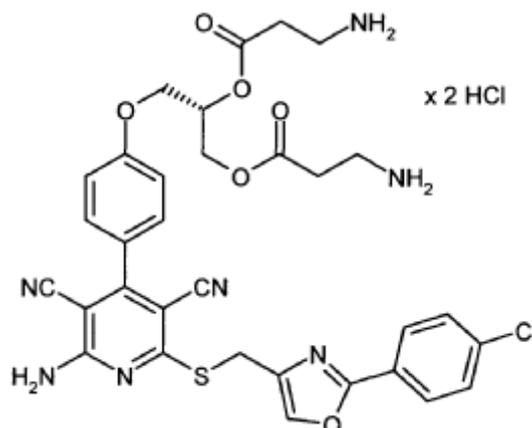


- 5 Se dispusieron 200 mg (0,375 mmol) del compuesto del ejemplo 8A en 10 ml de diclorometano/DMF (1:1), se adicionaron 213 mg (1,124 mmol) de N-(terc-butoxicarbonil)-β-alanina, 215 mg (1,124 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida así como 4,6 mg (0,037 mmol) de 4-N,N-dimetilaminopiridina y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se purificó la mezcla de reacción después directamente mediante HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5). Se obtuvieron 126 mg (38 % d. t.) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 6): $R_t = 2,67$ min; EM (ESIpos): $m/z = 876$ $[M+H]^+$.

10 **Ejemplo 29A**

Diclorhidrato de bis(3-aminopropanoato) de (2S)-3-{4-[2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}propan-1,2-diilo



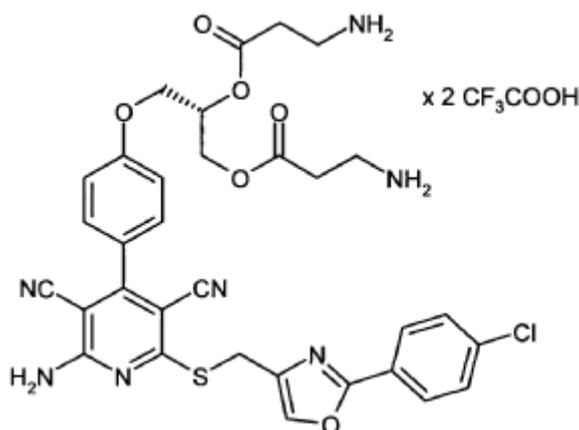
- 15 Se dispusieron 123 mg (0,140 mmol) del compuesto del ejemplo 28A en 2 ml de diclorometano y se adicionaron 1,4 ml (2,807 mmol) de una solución 2 M de cloruro de hidrógeno gas en dietiléter. Después de 1 h de agitación se separó el sólido precipitado por filtración, se lavó con diclorometano y dietiléter y se secó a vacío. Se obtuvo 79 mg (75 % d. t.) del compuesto objetivo.

- 20 RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,38$ (s, 1H), 8,34-8,12 (s a, 2H), 8,03 (m a, 6H), 7,97 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 5,40 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,41-4,29 (m, 4H), 3,04 (m a, 4H), 2,75 (m a, 4H).

CL-EM (procedimiento 6): $R_t = 1,17$ min; EM (ESIpos): $m/z = 676$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 30A

Sal de ácido bis(trifluoroacético) de bis(3-aminopropanoato) de (2S)-3-{4-[2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}propan-1,2-diilo

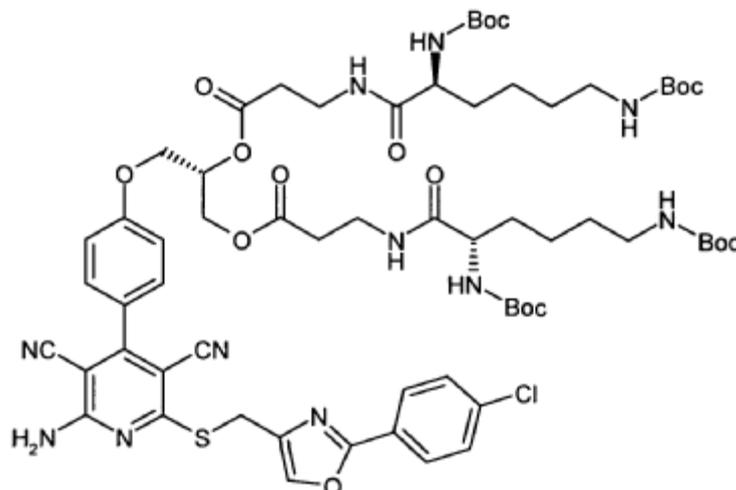


5 Se dispusieron 860 mg (0,736 mmol) del compuesto del ejemplo 28A en 3 ml de diclorometano y se adicionaron 0,57 ml (7,360 mmol) de ácido trifluoroacético. Después de 2 h de agitación a RT se eliminó el diclorometano a vacío y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5 con adición de TFA al 0,1 %). Se obtuvieron 532 mg (80 % d. t.) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 6): $R_t = 1,09$ min; EM (ESIpos): $m/z = 676$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 31 A

10 (10S,18S)-19-{4-[2-Amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-diciano-piridin-4-il]fenoxi}-10-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2,2-dimetil-4,11,15-trioxo-3,16-dioxa-5,12-diazanonadecan-18-il-3-((2S)-2,6-bis[(terc-butoxicarbonil)amino]hexanoil)amino)-propanoato

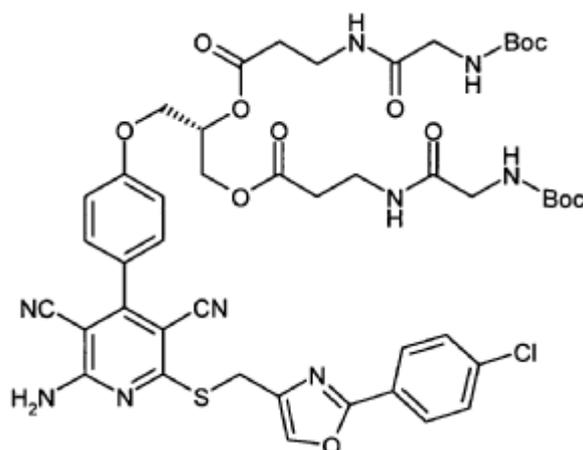


15 Se dispusieron 192 mg (0,553 mmol) de N^2,N^6 -bis(terc-butoxicarbonil)-L-lisina en 2 ml de DMF, se adicionaron 51 mg (0,265 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida así como 45 mg (0,332 mmol) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidratado y se agitó durante 10 min. A continuación se añadieron 200 mg (0,221 mmol) del compuesto del ejemplo 30A así como 0,154 ml (0,885 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y se agitó la mezcla durante la noche a RT. La mezcla de reacción se purificó después directamente mediante HPLC preparativa (gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5). Se obtuvieron 77 mg (26 % d. t.) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 4): $R_t = 3,15$ min; EM (ESIpos): $m/z = 1332$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 32A

20 (14S)-15-{4-[2-Amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-diciano-piridin-4-il]fenoxi}-2,2-dimetil-4,7,11-trioxo-3,12-dioxa-5,8-diazapentadecan-14-il-3-(((terc-butoxicarbonil)amino)acetil)amino)propanoato



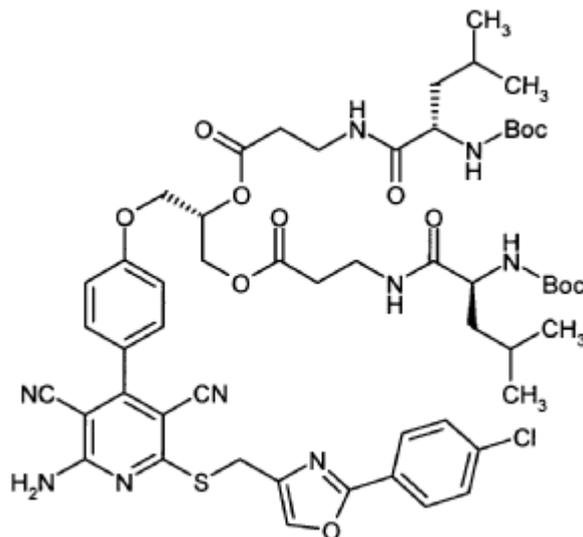
La preparación del compuesto del título se realizó de forma análoga a la preparación del ejemplo 31A partiendo del compuesto del ejemplo 30A y N-(terc-butoxicarbonil)glicina comercial.

Rendimiento: 34 % d. t.

- 5 CL-EM (procedimiento 4): $R_t = 2,73$ min; EM (ESIpos): $m/z = 990$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 33A

(6S, 14S)-15-{4-[2-Amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-diciano-piridin-4-il]fenoxi}-2,2-dimetil-6-(2-metilpropil)-4,7,11-trioxo-3,12-dioxa-5,8-diazapenta-decan-14-il-3-((2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-metilpentanoil 1}amino)propanoato



10

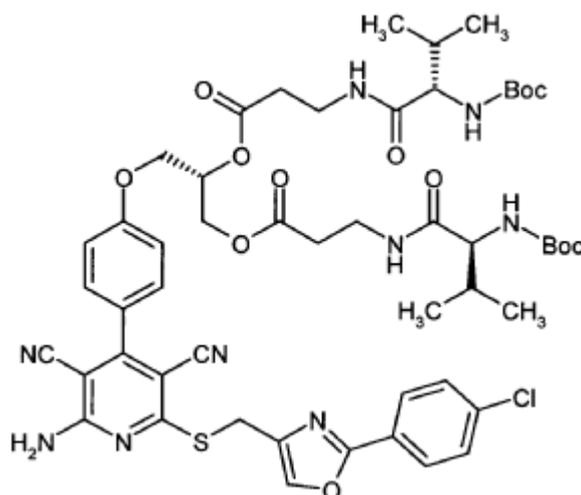
La preparación del compuesto del título se realizó de forma análoga a la preparación del ejemplo 31A partiendo del compuesto del ejemplo 30A y N-(terc-butoxicarbonil)-L-leucina comercial.

Rendimiento: 34 % d. t.

- 15 CL-EM (procedimiento 5): $R_t = 1,64$ min; EM (ESIpos): $m/z = 1102$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 34A

(6S, 14S)-15-{4-[2-Amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-diciano-piridin-4-il]fenoxi}-2,2-dimetil-4,7,11-trioxo-6-(propan-2-il)-3,12-dioxa-5,8-diazapenta-decan-14-il-3-((2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil)amino)propanoato



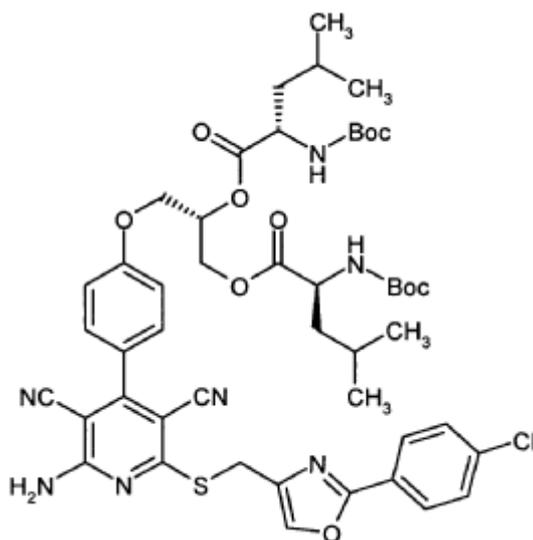
La preparación del compuesto del título se realizó de forma análoga a la preparación del ejemplo 31A partiendo del compuesto del ejemplo 30A y N-(terc-butoxicarbonil)-L-valina comercial.

Rendimiento: 31 % d. t.

- 5 CL-EM (procedimiento 5): $R_t = 1,57$ min; EM (ESIpos): $m/z = 1074$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 35A

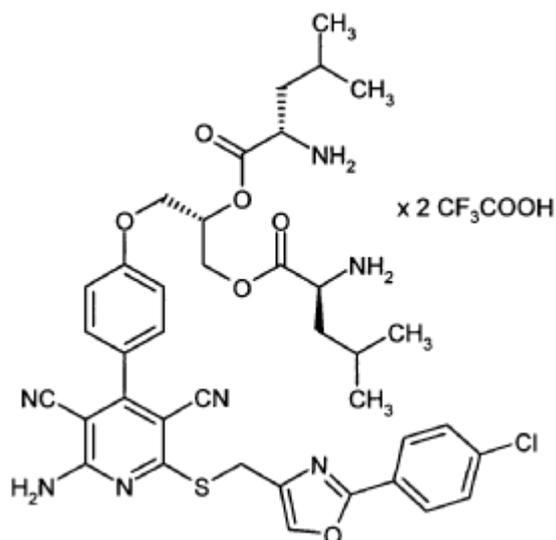
(2S',2'S)-Bis{2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-metilpentanoato} de (2S)-3-{4-[2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}propan-1,2-diilo



- 10 Se dispusieron 250 mg (0,468 mmol) del compuesto del ejemplo 8A en 10 ml de diclorometano, se adicionaron 271 mg (1,170 mmol) N-(terc-butoxicarbonil)-L-leucina, 269 mg (1,405 mmol) de clorhidrato de 1-(3-di-metilaminopropil)-3-etilcarbodiimida así como 5,7 mg (0,047 mmol) de 4-N,N-dimetilaminopiridina y se agitó durante la noche a RT. Se concentró luego la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5). Se obtuvieron 327 mg (73 % d. t.) del compuesto objetivo.
- 15 CL-EM (procedimiento 10): $R_t = 3,29$ min; EM (ESIpos): $m/z = 960$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 36A

Sal de ácido bis(trifluoroacético) de (2S,2'S)-bis(2-amino-4-metilpentanoato) de (2S)-3-{4-[2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}propan-1,2-diilo

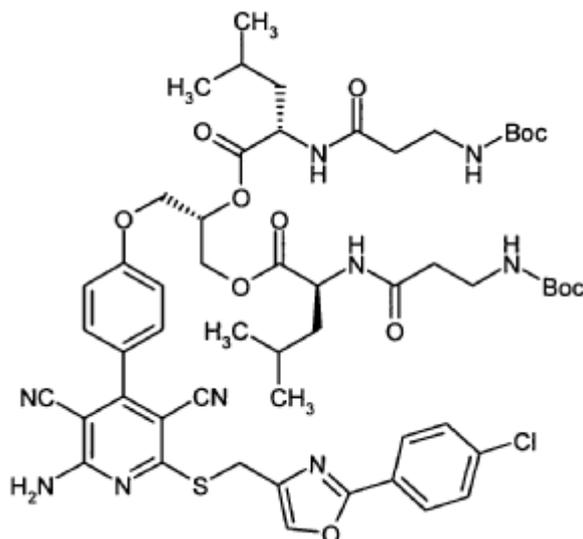


5 Se dispusieron 327 mg (0,340 mmol) del compuesto del ejemplo 35A en 1 ml de diclorometano, se adicionaron 0,262 ml (3,404 mmol) de ácido trifluoroacético y se agitó durante 3 h a RT. Se concentró luego la mezcla de reacción a vacío y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5 con adición de TFA al 0,1 %). Se obtuvieron 217 mg (64 % d. t.) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 10): $R_t = 1,81$ min; EM (ESIpos): $m/z = 760$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 37A

10 (10S,14S)-15-{4-[2-Amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil)sulfanil]-3,5-diciano-piridin-4-il]fenoxi}-2,2-dimetil-10-(2-metilpropil)-4,8,11-trioxa-3,12-dioxa-5,9-diazapenta-decan-14-il-(2S)-2-({3-[[terc-butoxicarbonil]amino]propanoil}amino)-4-metilpentanoato

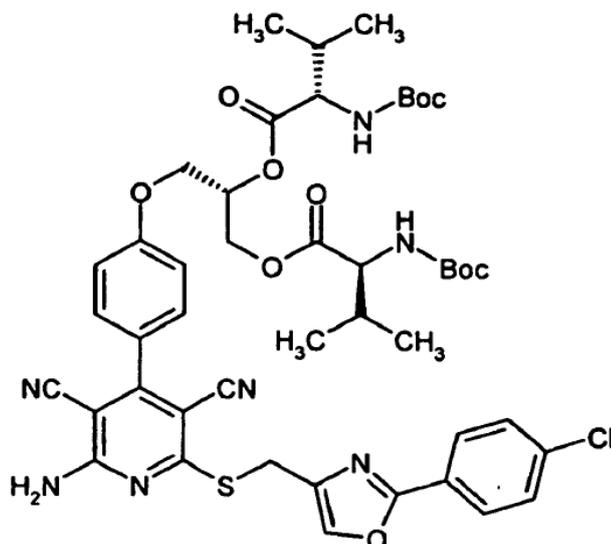


15 Se dispusieron 104 mg (0,549 mmol) de N-(terc-butoxicarbonil)-β-alanina en 2 ml de DMF, se adicionaron 51 mg (0,265 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida así como 45 mg (0,332 mmol) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidratado y se agitó durante 10 min. A continuación se añadieron 217 mg (0,221 mmol) del compuesto del ejemplo 36A así como 0,154 ml (0,885 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y se agitó la mezcla durante 7 h a RT. Luego se incorporaron de nuevo las mismas cantidades de N-(terc-butoxicarbonil)-β-alanina, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidratado así como N,N-diisopropiletilamina y se agitó la mezcla durante la noche a RT. Se eliminó luego la DMF a vacío y se repartió el residuo entre agua y diclorometano. Se secó y se concentró la fase orgánica en sulfato de sodio. Se obtuvieron 240 mg del compuesto objetivo bruto (54 % de pureza, 54 % d. t.), que se usó sin más purificación en la siguiente reacción.

20 CL-EM (procedimiento 5): $R_t = 1,65$ min; EM (ESIpos): $m/z = 1102$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 38A

(2S,2'S)-Bis{2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoato} de (2S)-3-{4-[2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}propan-1,2-diilo

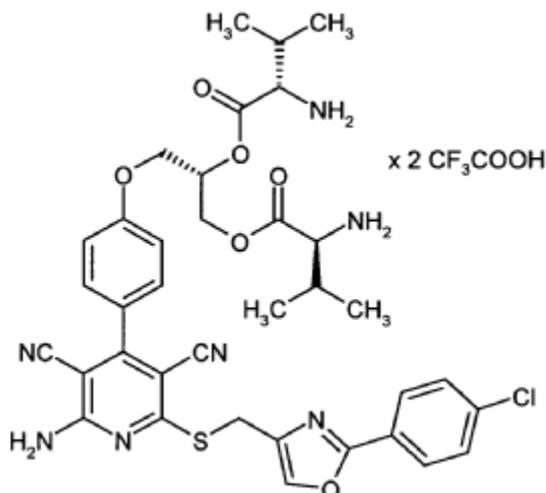


- 5 Se dispusieron 250 mg (0,468 mmol) del compuesto del ejemplo 8A en 10 ml de diclorometano, se adicionaron 254 mg (1,170 mmol) de N-(terc-butoxicarbonil)-L-valina, 269 mg (1,405 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida así como 5,7 mg (0,047 mmol) de 4-N,N-dimetilaminopiridina y se agitó durante la noche a RT. Se concentró luego la mezcla de reacción a vacío y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5). Se obtuvieron 354 mg (81 % d. t.) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 10): $R_t = 3,18$ min; EM (ESIpos): $m/z = 932$ [M+H]⁺.

10 Ejemplo 39A

Sal de ácido bis(trifluoroacético) de (2S,2'S)-bis(2-amino-3-metilbutanoato) de (2S)-3-{4-[2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}propan-1,2-diilo

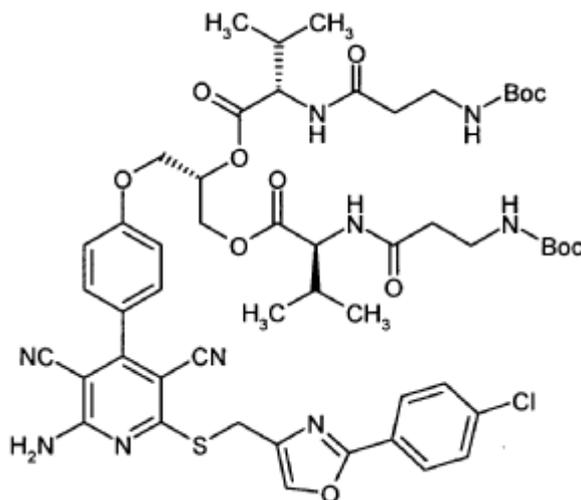


- 15 Se dispusieron 354 mg (0,380 mmol) del compuesto del ejemplo 38A en 1 ml de diclorometano, se adicionaron 0,262 ml (3,796 mmol) de ácido trifluoroacético se agitó durante 3 h a RT. Se añadió luego la misma cantidad de ácido trifluoroacético y se agitó luego durante la noche a RT. Se concentró luego la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5 con adición de TFA al 0,1 %). Se obtuvieron 279 mg (77 % d. t.) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 10): $R_t = 1,76$ min; EM (ESIpos): $m/z = 732$ [M+H]⁺.

20 Ejemplo 40A

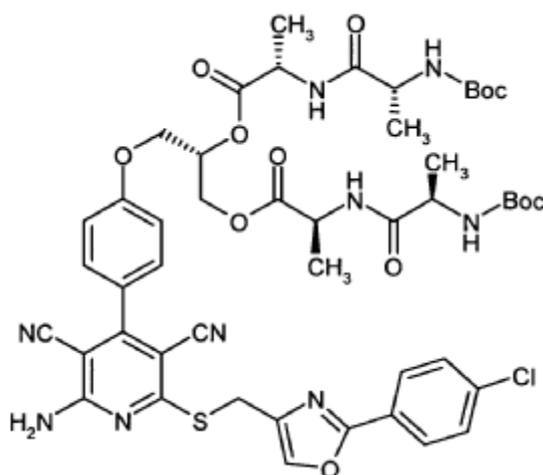
(10S,14S)-15-{4-[2-Amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-diciano-piridin-4-il]fenoxi}-2,2-dimetil-4,8,11-trioxo-10-(propan-2-il)-3,12-dioxa-5,9-diazapenta-decan-14-il-(2S)-2-({3-[(terc-butoxicarbonil)amino]propanoil}amino)-3 -metilbutanoato



- 5 Se dispusieron 62 mg (0,325 mmol) de N-(terc-butoxicarbonil)-β-alanina en 1 ml de DMF, se adicionaron 30 mg (0,156 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida así como 26 mg (0,195 mmol) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidratado y se agitó durante 10 min. A continuación se añadieron 217 mg (0,221 mmol) del compuesto del ejemplo 39A así como 0,91 ml (0,521 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y se agitó la mezcla durante la noche a RT. Luego se incorporó de nuevo respectivamente las mitades de las cantidades de partida de N-(terc-butoxicarbonil)-β-alanina, clorhidrato de 1-(3-dimetil-aminopropil)-3-etilcarbodiimida, 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidratado así como N,N-diisopropiletilamina y se agitó la mezcla otras 2 h a RT. Se eliminó luego el DMF a vacío y se repartió el residuo entre agua y diclorometano. Se secó la fase orgánica en sulfato de sodio y se concentró. Se obtuvieron 216 mg del compuesto objetivo, que se usó como producto bruto sin más purificación en la reacción siguiente.
- 10
- 15 CL-EM (procedimiento 7): $R_4 = 3,07$ min; EM (ESIpos): $m/z = 1074$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 41A

(6R,9S,12S)-12-({4-[2-Amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-di-cianopiridin-4-il]fenoxi}metil)-2,2,6,9-tetrametil-4,7,10-trioxo-3,11-dioxa-5,8-diaza-tridecan-13-il-(2S)-2-((2R)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propanoil}amino)propanoato

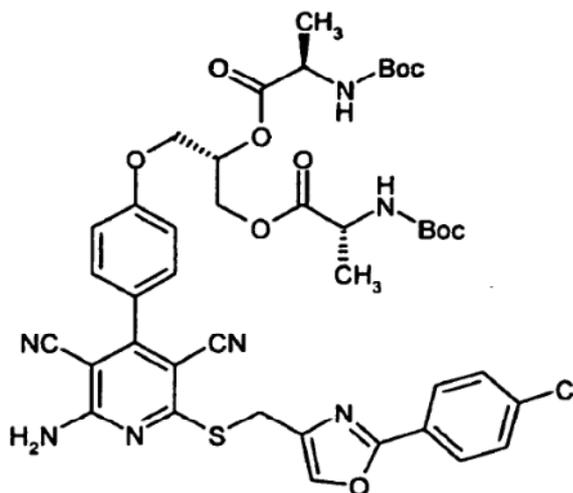


- 20 Se dispusieron 265 mg (1,402 mmol) de N-(terc-butoxicarbonil)-D-alanina en 5 ml de DMF, se adicionaron 269 mg (1,402 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida así como 307 mg (2,002 mmol) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidratado y se agitó durante 10 min. A continuación se añadieron 500 mg (0,667 mmol) del compuesto del ejemplo 11A así como 0,581 ml (3,337 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y se agitó la mezcla durante 2 h a RT. Se purificó luego la mezcla de reacción mediante HPLC preparativa dos veces (gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5). Se obtuvieron 318 mg (47 % d. t.) del compuesto objetivo.
- 25

CL-EM (procedimiento 8): $R_t = 1,33$ min; EM (ESIpos): $m/z = 1018$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 42A

(2R,2'R)-Bis{2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propanoato} de (2S)-3-{4-[2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil)sulfanil]-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}propan-1,2-diilo



5

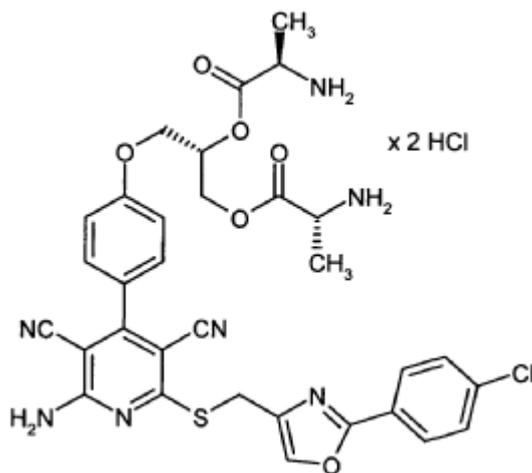
Se dispusieron 1,063 g (5,618 mmol) N-(terc-butoxicarbonil)-D-alanina en 10 ml de DMF y se adicionaron 448 mg (2,341 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida así como 114 mg (0,936 mmol) de 4-N, N-dimetilaminopiridina. Después de 5 min de agitación se incorporaron 500 mg (0,936 mmol) del compuesto del ejemplo 8A y se agitó la mezcla durante 2 h a RT. Se aisló luego el producto mediante HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5). Se obtuvieron 676 mg (82 % d. t.) del compuesto objetivo.

10

CL-EM (procedimiento 8): $R_t = 1,42$ min; EM (ESIneg): $m/z = 874$ $[M-H]^-$.

Ejemplo 43A

Diclorhidrato de (2R,2'R)-bis(2-aminopropanoato) de (2S)-3-{4-[2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil)sulfanil]-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}propan-1,2-diilo



15

Se dispusieron 675 mg (0,770 mmol) del compuesto del ejemplo 42A en 8 ml de diclorometano y se adicionaron 15,4 ml de una solución 1 M de cloruro de hidrógeno gas en dietiléter. Tras 4 h de agitación se succionó el sólido precipitado, se lavó con diclorometano y dietiléter y se secó a vacío. Se obtuvieron 577 mg (cuant.) del compuesto objetivo.

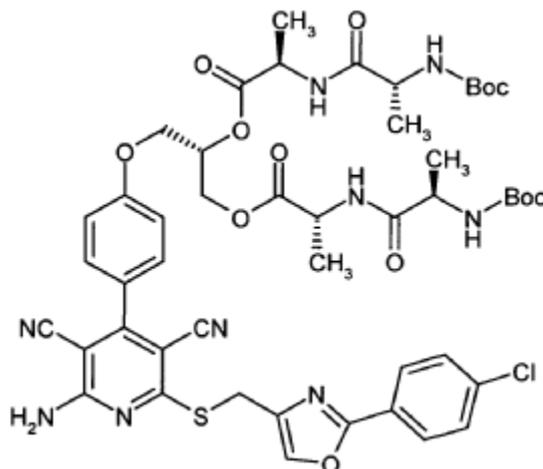
20

RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): $\delta = 8,55$ (m a, 6H), 8,38 (s, 1H), 8,33-8,02 (s a, 2H), 7,97 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 5,51 (m, 1H), 4,56-4,44 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,39-4,33 (m, 2H), 4,16 (m, 2H), 1,44 (d, 3H), 1,39 (d, 3H).

CL-EM (procedimiento 8): $R_t = 0,87$ min; EM (ESIpos): $m/z = 676$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 44A

5 (6R,9R,12S)-12-({4-[2-Amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-di-cianopiridin-4-il]fenoxi}metil)-2,2,6,9-tetrametil-4,7,10-trioxo-3,11-dioxa-5,8-diaza-tridecan-13-il-(2R)-2-({(2R)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propanoil}amino)propanoato

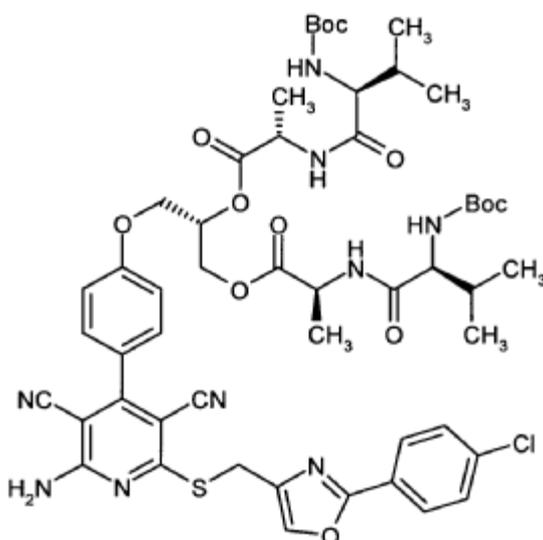


10 Se dispusieron 239 mg (1,262 mmol) de N-(terc-butoxicarbonil)-D-alanina en 4,5 ml de DMF, se adicionaron 242 mg (1,262 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida así como 276 mg (1,802 mmol) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidratado y se agitó durante 10 min. A continuación se añadieron 450 mg (0,601 mmol) del compuesto del ejemplo 43A así como 0,523 ml (3,004 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y se agitó la mezcla durante 4 h a RT. La mezcla de reacción se purificó después directamente mediante HPLC preparativa (gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5). Se obtuvieron 438 mg (72 % d. t.) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 8): $R_t = 1,34$ min; EM (ESIpos): $m/z = 1018$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 45A

15 (6S,9S,12S)-12-({4-[2-Amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}metil)-2,2,9-trimetil-4,7,10-trioxo-6-(propan-2-il)-3,11-dioxa-5,8-diazatridecan-13-il-(2S)-2-({(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}amino)-propanoato



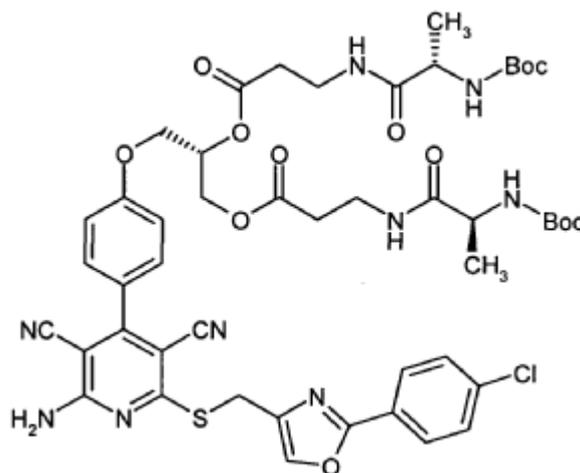
20 Se dispusieron 122 mg (0,561 mmol) de N-(terc-butoxicarbonil)-L-valina en 10 ml de DMF y se adicionaron sucesivamente 107,5 mg (0,561 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 108 mg (0,801 mmol) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidratado, 200 mg (0,267 mmol) del compuesto del ejemplo 11A así como 0,233 ml (1,33 mmol) de N,N-diisopropiletilamina. A continuación se agitó la mezcla de reacción durante la noche a RT. Luego se concentró el preparado a vacío y se recogió el residuo en 500 ml de diclorometano. Se lavó

respectivamente dos veces con solución de ácido cítrico al 10 % y solución de hidrogenocarbonato de sodio al 10 % y se concentró a continuación la fase orgánica. Se recogió el residuo en 25 ml de acetato de etilo y se adicionó con agitación una mezcla de 10 ml de dietiléter y 10 ml de pentano. Después de una hora de agitación a RT se succionó el residuo y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 240 mg (84 % d. t.) del compuesto objetivo.

5 CL-EM (procedimiento 5): $R_t = 1,63$ min; EM (ESIpos): $m/z = 1074$ $[M+H]^+$

Ejemplo 46A

(6S,13S)-13-((4-[2-Amino-6-((2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il)metil)sulfanil)-3,5-diciano-piridin-4-il]fenoxi)metil)-2,2,6-trimetil-4,7,11-trioxo-3,12-dioxa-5,8-diazatetradecan-14-il-3-((2S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoil)amino)propanoato



10

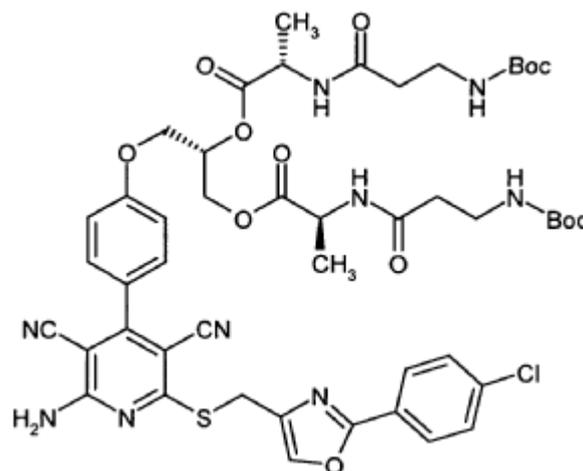
La preparación del compuesto del título se realizó de forma análoga a la preparación del ejemplo 45A partiendo del compuesto del ejemplo 30A y N-(terc-butoxicarbonil)-L-alanina comercial.

Rendimiento: 73 % d. t.

CL-EM (procedimiento 6): $R_t = 2,39$ min; EM (ESIpos): $m/z = 1018$ $[M+H]^+$.

15 **Ejemplo 47A**

(10S,13S)-13-((4-[2-Amino-6-((2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il)metil)sulfanil)-3,5-diciano-piridin-4-il]fenoxi)metil)-2,2,10-trimetil-4,8,11-trioxo-3,12-dioxa-5,9-diazatetradecan-14-il-(2S)-2-((3-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoil)amino)propanoato



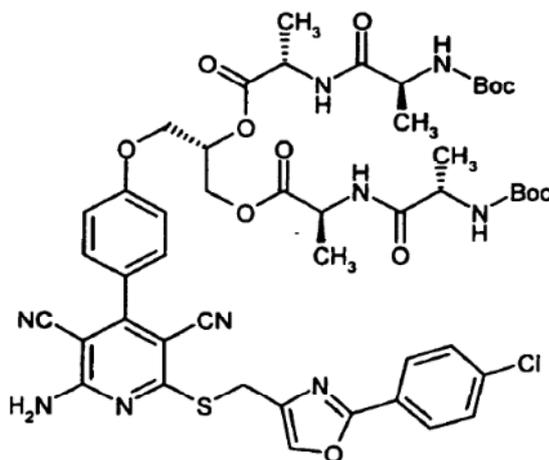
20 La preparación del compuesto del título se realizó de forma análoga a la preparación del ejemplo 45A partiendo del compuesto del ejemplo 11A y N-(terc-butoxicarbonil)-β-alanina comercial.

Rendimiento: 78 % d. t.

CL-EM (procedimiento 5): $R_t = 1,47$ min; EM (ESIpos): $m/z = 1018$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 48A

5 (6S,9S,12S)-12-({4-[2-Amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-di-cianopiridin-4-il]fenoxi}metil)-2,2,6,9-tetrametil-4,7,10-trioxo-3,11-dioxa-5,8-diaza-tridecan-13-il-(2S)-2-({(2S)-2-({terc-butoxicarbonil}amino)propanoil}amino)propanoato



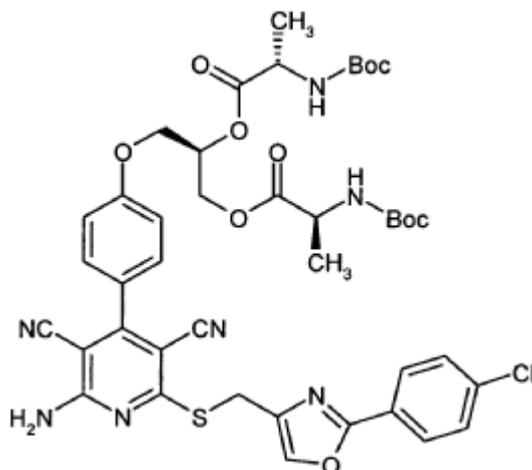
La preparación del compuesto del título se realizó de forma análoga a la preparación del ejemplo 45A partiendo del compuesto del ejemplo 11A y N-(terc-butoxicarbonil)-L-alanina comercial.

10 Rendimiento: 77 % d. t.

CL-EM (procedimiento 5): $R_t = 1,47$ min; EM (ESIpos): $m/z = 1018$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 49A

(2S,2'S)-Bis{2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propanoato} de (2R)-3-{4-[2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}propan-1,2-diilo



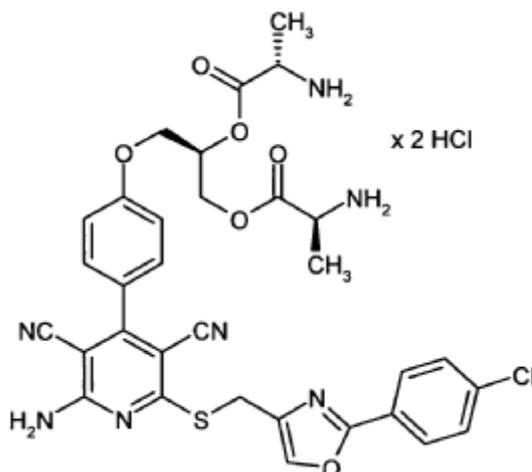
15 Se dispusieron 213 mg (1,12 mmol) de N-Boc-L-alanina en 2 ml de DMF y se adicionó sucesivamente 93 mg (0,49 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 23 mg (0,19 mmol) de 4-N,N-dimetilaminopiridina así como 200 mg (0,375 mmol) del compuesto del ejemplo 9A. La mezcla de reacción se agitó a continuación 2 h a RT. Luego se incorporaron de nuevo las mismas cantidades de N-Boc-L-alanina, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 4-N,N-dimetilaminopiridina y se agitó la mezcla adicionalmente durante la noche a RT. Se purificó la mezcla de reacción luego directamente mediante HPLC preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 293 mg (86 % d. t.) del compuesto objetivo.

20

CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 3,17$ min; EM (ESIpos): $m/z = 876$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 50A

Diclorhidrato de (2S,2'S)-bis(2-aminopropanoato) de (2R)-3-{4-[2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}propan-1,2-diilo

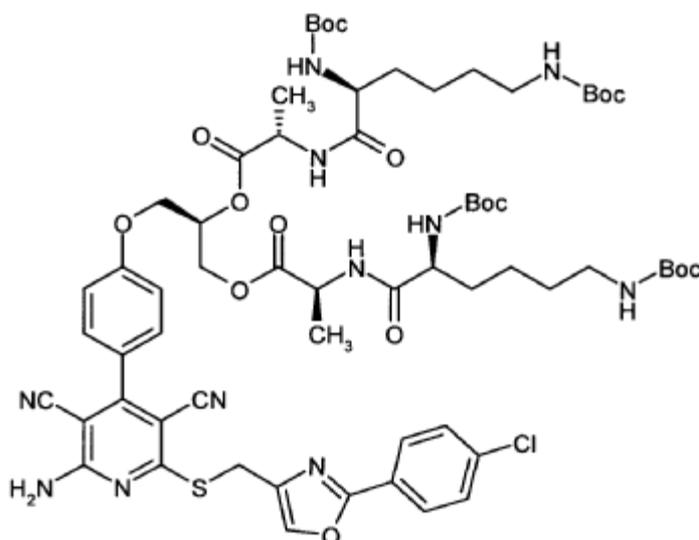


- 5 Se dispusieron 282 g (0,32 mmol) del compuesto del ejemplo 49A en 3 ml de diclorometano y se adicionó por goteo 1,6 ml (3,2 mmol) de una solución 2 M de cloruro de hidrógeno en dietiléter. Se agitó durante tres horas a temperatura ambiente y se concentró la mezcla luego a vacío. Se adicionaron al residuo 5 ml de acetonitrilo y se concentró de nuevo la mezcla a continuación. Este protocolo se repitió una vez más. Tras secado del residuo a vacío se obtuvieron 215 mg (89 % d. t.) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 5): $R_t = 0,99$ min; EM (ESIpos): $m/z = 676$ $[M+H]^+$.

10 **Ejemplo 51A**

(10S,13S,17R)-18-{4-[2-Amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-di-cianopiridin-4-il]fenoxi}-10-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2,2,13-trimetil-4,11,14-trioxo-3,15-dioxa-5,12-diazaoctadecan-17-il-(2S)-2-((2S)-2,6-bis[(terc-butoxicarbonil)amino]-hexanoil)amino)propanoato

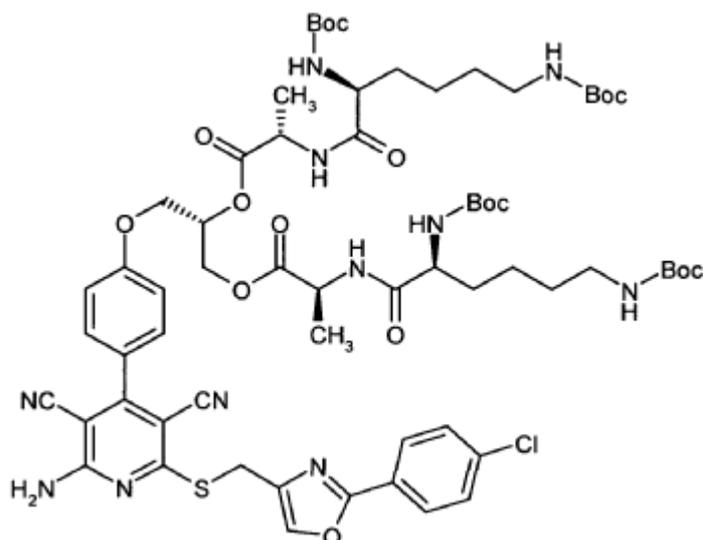


- 15 Se dispusieron 333 mg (0,63 mmol) de sal diclohexilamina de N^2N^6 -bis(terc-butoxicarbonil)-L-lisina en 2,9 ml de DMF y se adicionaron sucesivamente 116 mg (0,86 mmol) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidratado, 132 mg (0,69 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 0,25 ml (1,44 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y 215 mg (0,29 mmol) del compuesto del ejemplo 50A. La mezcla de reacción se agitó a continuación durante la noche a RT. Luego se adicionó agua y se separó el precipitado que se genera por filtración. Se disolvió el sólido en aproximadamente 5 ml de acetonitrilo y se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 297 mg (35 % d. t.) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 6): $R_t = 2,82$ min; EM (ESIpos): $m/z = 1334$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 52A

(10S,13S,17S)-18-{4-[2-Amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-di-cianopiridin-4-il]fenoxi}-10-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2,2,13-trimetil-4,11,14-trioxo-3,15-dioxa-5,12-diazaoctadecan-17-il-(2S)-2-((2S)-2,6-bis[(terc-butoxicarbonil)amino]haxanoil)amino)propanoato

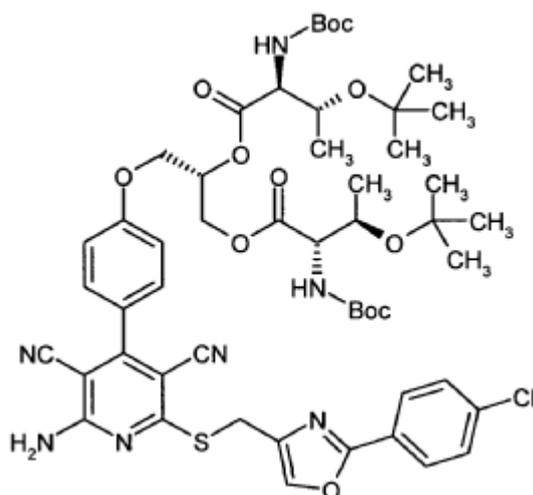


- 5 Se dispusieron 372 mg (0,71 mmol) de sal de dicitohexilamina de N²N⁶-Bis(terc-butoxicarbonil)-L-lisina en 3.2 ml de DMF y se adicionaron sucesivamente 130 mg (0,96 mmol) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidratado, 147 mg (0,77 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 0,28 ml (1,60 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y 240 mg (0,32 mmol) del compuesto del ejemplo 11A. La mezcla de reacción se agitó a continuación durante la noche a RT. Luego se adicionó agua y se separó el precipitado que se genera por filtración. Se disolvió el sólido en aproximadamente 5 ml de acetonitrilo y se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 326 mg (35 % d. t.) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 7): R_t = 3,24 min; EM (ESIpos): m/z = 1334 [M+H]⁺.

Ejemplo 53A

- 15 (2S,3R,2'S,3'R)-Bis{3-terc-butoxi-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-butanoato de (2S)-3-{4-[2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}propan-1,2-diilo

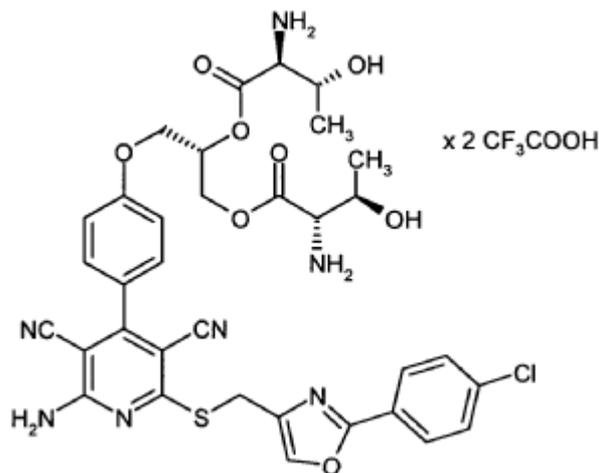


- 20 Se dispusieron 800 mg (1,50 mmol) del compuesto del ejemplo 8A en 16 ml de DMF/diclorometano (1:1) y se adicionaron sucesivamente 1,237 g (4,49 mmol) de N-(terc-butoxicarbonil)-O-terc-butil-L-treonina, 1,005 g (5,24 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 36 mg (0,30 mmol) de 4-N,N-dimetilaminopiridina. La mezcla de reacción se agitó a continuación durante la noche a RT y luego se concentró a vacío. Se adicionó al residuo algo de acetonitrilo y se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %). Se obtuvieron 916 mg (58 % d. t.) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 5): R_t = 1,92 min; EM (ESIpos): m/z = 1048 [M+H]⁺.

Ejemplo 54A

Sal de ácido bis(trifluoroacético) de (2S,3R,2'S,3'R)-bis(2-amino-3-hidroxi-butanoato) de (2S)-3-{4-[2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil)sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}propan-1,2-diilo



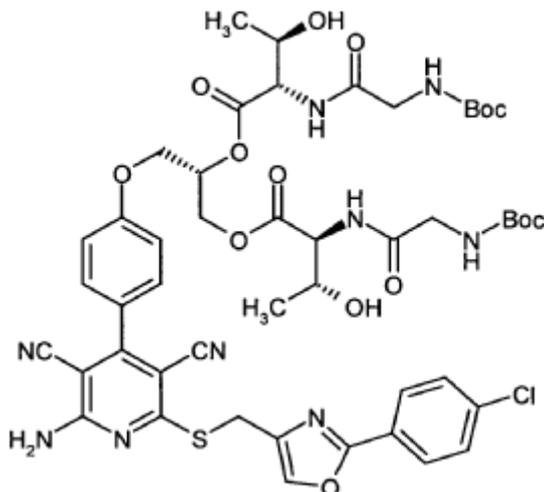
5 Se dispusieron 916 mg (0,873 mmol) del compuesto del ejemplo 53A en 10 ml de diclorometano, se adicionaron por goteo 1,35 ml (17,47 mmol) de ácido trifluoroacético y se agitó durante la noche a RT. A continuación se concentró a vacío la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %). Se obtuvieron 574 mg (68 % d. t.) del compuesto objetivo.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,42-8,25 (m, 5H), 8,15 (s a, 2H), 7,98 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 5,68 (s a, 1H), 5,50 (quint, 1H), 4,50 (d, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,38-4,32 (m, 2H), 4,24-3,95 (m, 5H), 1,24-1,18 (m, 6H).

CL-EM (procedimiento 7): R_t = 1,45 min; EM (ESIpos): m/z = 736 [M+H]⁺.

Ejemplo 55A

15 (9S,13S)-14-{4-[2-Amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil)sulfanil)-3,5-diciano-piridin-4-il]fenoxi}-9-[(1R)-1-hidroxietil]-2,2-dimetil-4,7,10-trioxo-3,11-dioxa-5,8-diaza-tetradecan-13-il-(2S,3R)-2-(((terc-butoxicarbonil)amino)acetil)amino)-3-hidroxi-butanoato

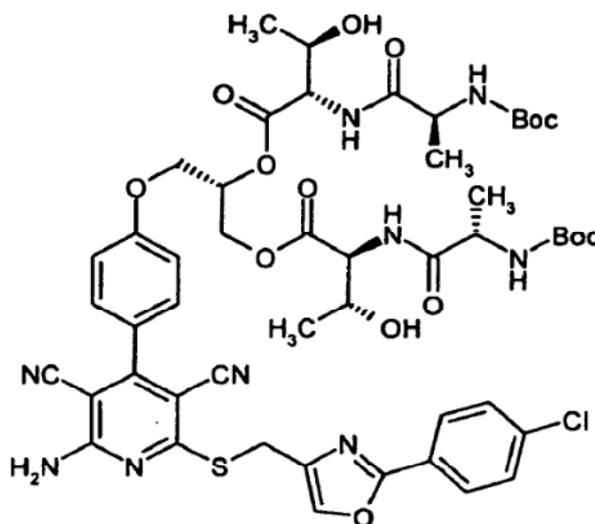


20 Se dispusieron 94 mg (0,54 mmol) de N-(terc-butoxicarbonil)glicina en 0,95 ml de DMF a 0° C y se adicionaron 154 mg (0,40 mmol) de hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)-metiliden]-N-metilmetanaminio (HATU). Después de 20 min de agitación se incorporaron a 0° C 130 mg (0,14 mmol) del compuesto del ejemplo 54A y 0,07 ml (0,40 mmol) de N,N-diisopropiletilamina. A continuación se agitó la mezcla de reacción durante la noche a 60° C. Después se adicionó algo de agua/THF y se purificó la mezcla directamente mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %). Se obtuvieron 100 mg (61 % d. t.) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 2,72$ min; EM (ESlpos): $m/z = 1051$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 56A

5 (6S,9S,13S)-14-{4-[2-Amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil)sulfanil]-3,5-diciano-piridin-4-il]fenoxi}-9-[(1R)-1-hidroxietil]-2,2,6-trimetil-4,7,10-trioxo-3,11-dioxa-5,8-diazatetradecan-13-il-(2S,3R)-2-({(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propanoil)amino]-3-hidroxi)butanoato

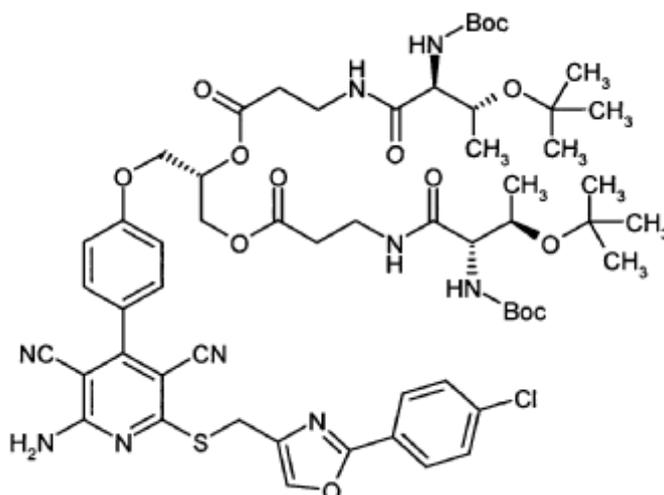


10 Se dispusieron 212 mg (1,12 mmol) de N-(terc-butoxicarbonil)-L-alanina en 1,97 ml de DMF a 0° C y se adicionaron 319 mg (0,84 mmol) de hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)-metiliden]-N-metilmetanaminio (HATU). Después de 20 min de agitación se incorporaron a 0° C 270 mg (0,28 mmol) del compuesto del ejemplo 54A y 0,15 ml (0,84 mmol) de N,N-diisopropiletamina. A continuación se agitó la mezcla de reacción durante la noche a 60° C. Después se adicionó algo de agua/THFy se purificó la mezcla directamente mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %). Se obtuvieron 188 mg (62 % d. t.) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 5): $R_t = 1,44$ min; EM (ESlpos): $m/z = 1079$ $[M+H]^+$.

15 Ejemplo 57A

(6S,14S)-15-{4-[2-Amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil)sulfanil]-3,5-diciano-piridin-4-il]fenoxi}-6-[(1R)-1-terc-butoxi-etil]-2,2-dimetil-4,7,11-trioxo-3,12-dioxa-5,8-diazapentadecan-14-il-3-({(2S,3R)-3-terc-butoxi-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]butanoil)-amino}propanoato



20 Se dispusieron 134 mg (0,49 mmol) de N-(terc-butoxicarbonil)-O-terc-butyl-L-treonina en 3 ml de DMF y se adicionaron 102 mg (0,53 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 90 mg (0,66 mmol) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidratado así como 0,29 ml (1,66 mmol) de N,N-diisopropiletamina. Después de 15 min de

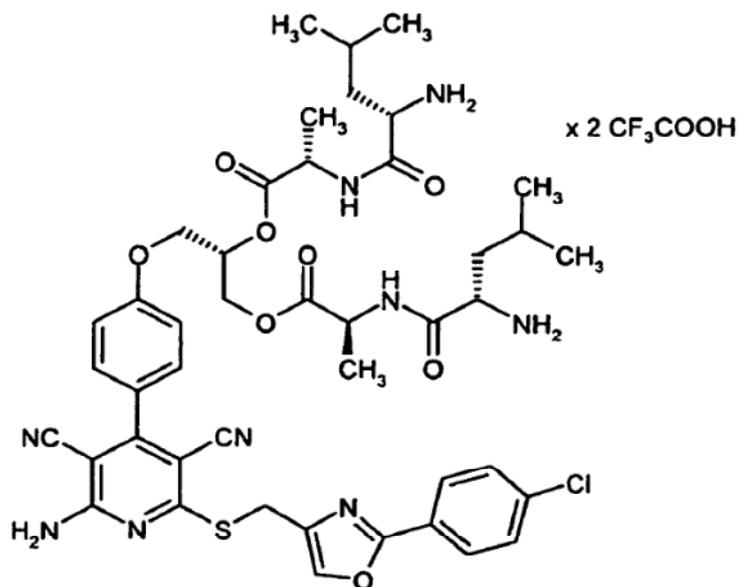
agitación a RT se incorporaron 200 mg (0,22 mmol) del compuesto del ejemplo 30A. La mezcla de reacción se agitó a continuación durante la noche a RT. Después se adicionó algo de agua/THF y se purificó la mezcla directamente mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %). Se obtuvieron 106 mg (40 % d. t.) del compuesto objetivo.

5 CL-EM (procedimiento 5): $R_t = 1,76$ min; EM (ESIpos): $m/z = 1190$ $[M+H]^+$.

Ejemplos de realización:

Ejemplo 1

Sal de ácido bis(trifluoroacético) de (2S,2'S)-bis(2-((2S)-2-amino-4-metilpentanoil)amino)-propanoato de (2S)-3-{4-[2-amino-6-((2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il)metil)sulfanil]-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}propan-1,2-diilo



10

Se dispusieron 185 mg (0,168 mmol) del compuesto del ejemplo 13A en 2 ml de diclorometano y se adicionaron por goteo 1,68 ml (3,36 mmol) de una solución 2 M de cloruro de hidrógeno en dietiléter. Tras agitación en una etapa a RT se succionó el sólido precipitado, se lavó con dietiléter y se secó a alto vacío. Este producto bruto se purificó a continuación mediante HPLC preparativa (gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5 con adición de TFA al 0,1 %). Se obtuvieron 40 mg (21 % d. t.) del compuesto objetivo.

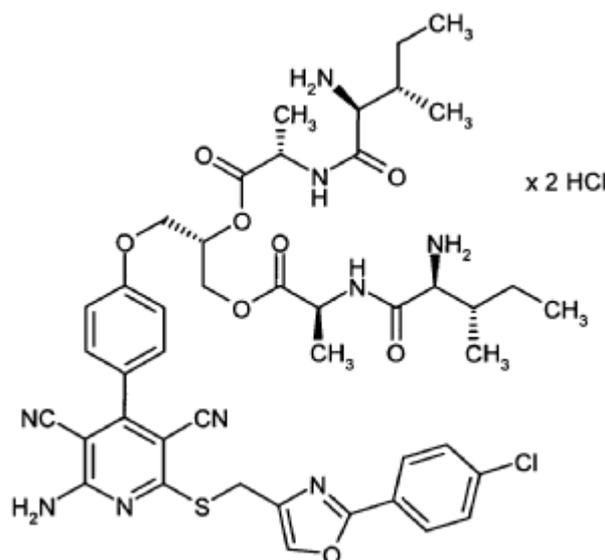
15

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,92$ (d, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,30-8,04 (m, 8H), 7,96 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 5,37 (m, 1H), 4,42-4,21 (m, 8H), 3,75 (s,a, 2H), 1,70 (m a, 2H), 1,62-1,46 (m a, 4H), 1,35 (c, 6H), 0,92-0,86 (m, 12H).

CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 1,55$ min; EM (ESIpos): $m/z = 902$ $[M+H]^+$.

20 Ejemplo 2

Diclorhidrato de (2S,2'S)-bis(2-((2S',2'S)-2-amino-3-metilpentanoil)amino)-propanoato de (2S)-3-{4-[2-amino-6-((2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il)metil)sulfanil]-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}propan-1,2-diilo



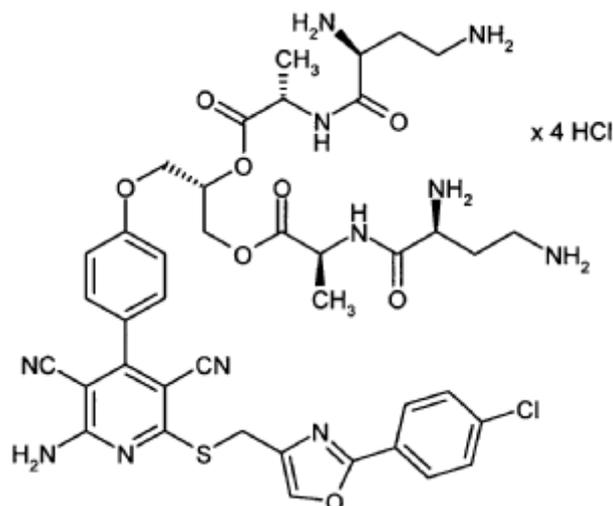
5 Se dispusieron 177 mg (0,161 mmol) del compuesto del ejemplo 14A en 2 ml de diclorometano y se adicionaron por goteo 1,61 ml (3,21 mmol) de una solución 2 M de cloruro de hidrógeno en dietiléter. Tras agitación en una etapa a RT se succionó el sólido precipitado, se lavó con dietiléter y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 128 mg (78 % d. t.) del compuesto objetivo.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO_{d6}): δ = 8,90 (d, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,17 (m, 6H), 7,97 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 5,40 (m, 1H), 4,42-4,21 (m, 8H), 3,64 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,56-1,51 (m, 4H), 1,34 (c, 6H), 1,16 (m, 2H), 0,92 (d, 6H), 0,88-0,83 (m, 6H).

CL-EM (procedimiento 5): R_t = 1,04 min; EM (ESlpos): m/z = 902 [M+H]⁺.

10 **Ejemplo 3**

Tetraclorhidrato de (2S,2'S)-bis(2-[[2-(2S)-2,4-diaminobutanoil]amino]propanoato) de (2S)-3-{4-[2-amino-6-[[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil]sulfanil]-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}propan-1,2-diilo



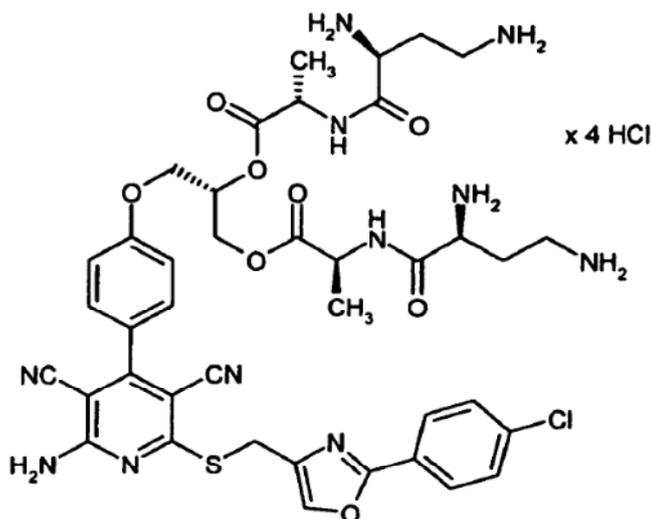
15 Se dispusieron 163 mg (0,128 mmol) del compuesto del ejemplo 15A en 2 ml de diclorometano y se adicionaron por goteo 1,28 ml (2,55 mmol) de una solución 2 M de cloruro de hidrógeno en dietiléter. Tras agitación en una etapa a RT se succionó el sólido precipitado, se lavó con dietiléter y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 117 mg (90 % d. t.) del compuesto objetivo.

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO_{d6}): δ = 9,44-9,39 (m, 2H), 8,55-8,39 (m, 7H), 8,38 (s, 1H), 8,29-8,13 (m, 7H), 7,97 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 5,40 (m, 1H), 4,49-4,26 (m, 8H), 4,15-4,02 (m, 2H), 3,09-2,95 (m, 4H), 2,15-2,02 (m, 4H), 1,37 (m, 6H).

CL-EM (procedimiento 8): R_t = 0,70 min; EM (ESIneg): m/z = 874 [M-H]⁻.

Ejemplo 4

Tetraclorhidrato de (2S,2'S)-bis(2-((2S)-2,5-diaminopentanoil)amino)propanoato de (2S)-3-{4-[2-amino-6-((2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il)metil)sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}propan-1,2-diilo



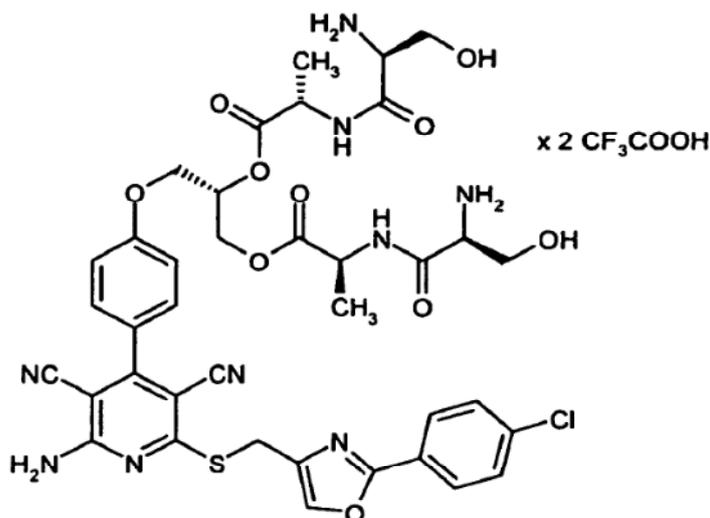
- 5 Se dispusieron 184 mg (0,141 mmol) del compuesto del ejemplo 16A en 2 ml de diclorometano y se adicionaron por goteo 1,41 ml (2,82 mmol) de una solución 2 M de cloruro de hidrógeno en dietiléter. Tras agitación en una etapa a RT se succionó el sólido precipitado, se lavó con dietiléter y se secó a 40° C durante 2 días a vacío. Se obtuvieron 98 mg (66 % d. t.) del compuesto objetivo .

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,25 (m, 2H), 8,46-8,37 (m, 8H), 8,20-8,05 (m, 7H), 7,96 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 5,38 (m, 1H), 4,51-4,25 (m, 8H), 3,90 (m, 2H), 2,92 (m, 4H), 1,91-1,70 (m, 8H), 1,37 (m, 6H).

CL-EM (procedimiento 6): R_t = 0,86 min; EM (ESIpos): m/z = 904 [M+H]⁺.

Ejemplo 5

- 15 Sal de ácido bis(trifluoroacético) de (2S,2'S)-bis(2-((2S)-2-amino-3-hidroxiopropanoil)amino)-propanoato de (2S)-3-{4-[2-amino-6-((2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il)metil)sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}propan-1,2-diilo



- 20 Se dispusieron 158 mg (0,136 mmol) del compuesto del ejemplo 17A en 2 ml de diclorometano y se adicionaron por goteo 1,36 ml (2,72 mmol) de una solución 2 M de cloruro de hidrógeno en dietiléter. Tras agitación de dos horas a RT se succionó el sólido precipitado, se lavó con diclorometano y se secó a alto vacío. Del producto bruto así obtenido (rendimiento: 100 mg) se purificó una cantidad parcial de 50 mg mediante HPLC preparativa (gradiente de

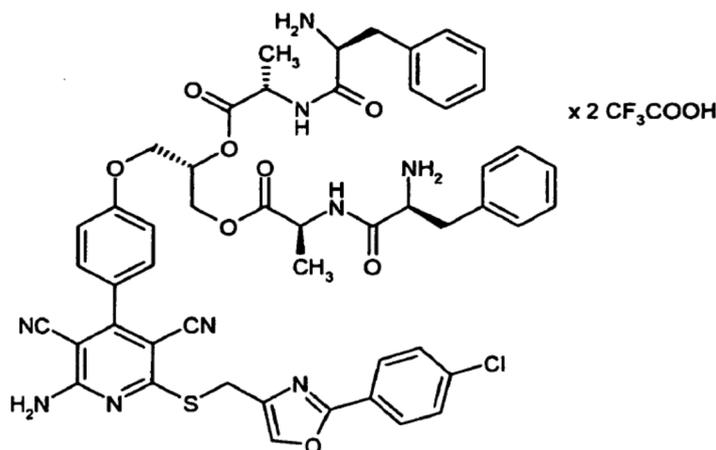
eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5 con adición de TFA al 0,1 %). Se obtuvieron 33 mg (22 % d. t.) del compuesto objetivo.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,87 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,30-8,02 (m, 8H), 7,97 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 5,52 (m a, 2H), 5,36 (m, 1H), 4,42-4,23 (m, 8H), 3,84-3,79 (m, 4H), 3,61 (m, 2H), 1,33 (m, 6H).

5 CL-EM (procedimiento 7): R_t = 1,41 min; EM (ESIpos): m/z = 850 [M+H]⁺.

Ejemplo 6

Sal de ácido bis(trifluoroacético) de (2S,2'S)-bis(2-[[[(2S)-2-amino-3-fenilpropanoil]amino]-propanoato] de (2S)-3-{4-[2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}propan-1,2-diilo



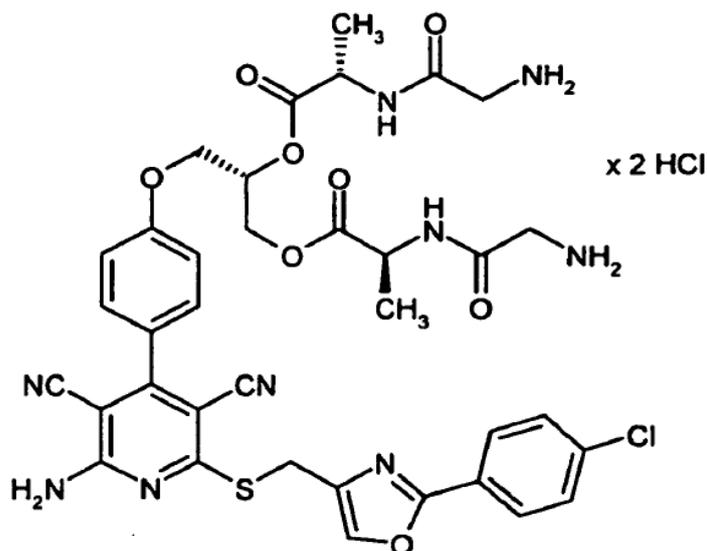
10 Se dispusieron 160 mg (0,137 mmol) del compuesto del ejemplo 18A en 2 ml de diclorometano y se adicionaron por goteo 1,37 ml (2,73 mmol) de una solución 2 M de cloruro de hidrógeno en dietiléter. Tras agitación en una etapa a RT se succionó el sólido precipitado, se lavó con dietiléter y se secó a vacío. Del producto bruto así obtenido (rendimiento: 102 mg) se purificó una cantidad parcial de 50 mg mediante HPLC preparativa (gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5 con adición de TFA al 0,1 %). Se obtuvieron 41 mg (25 % d. t.) del compuesto objetivo.

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,97 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,27-8,05 (m, 8H), 7,97 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,35-7,12 (m, 10H), 7,07 (d, 2H), 5,40 (m, 1H), 4,46-4,37 (m, 6H), 4,28 (m, 2H), 4,02 (s a, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 1,34 (m, 6H).

CL-EM (procedimiento 7): R_t = 1,59 min; EM (ESIpos): m/z = 970 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 7

Diclorhidrato de (2S,2'S)-bis(2-[(aminoacetil)amino]propanoato] de (2S)-3-{4-[2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}propan-1,2-diilo



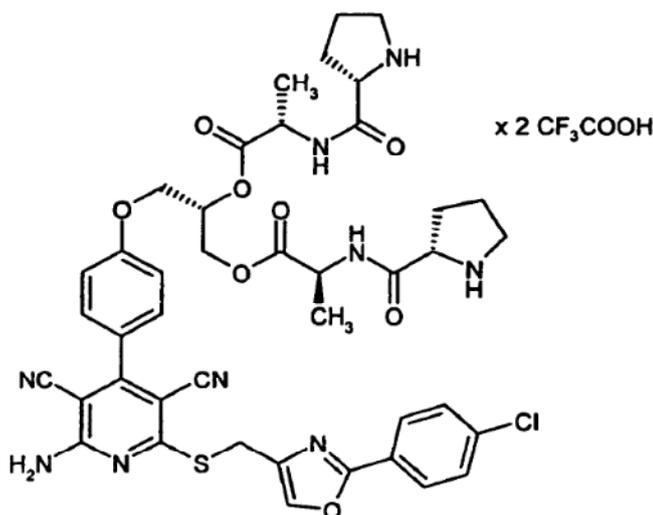
Se disolvieron 2,37 g (2,393 mmol) del compuesto del ejemplo 19A en 200 ml de diclorometano. A continuación se condujo con agitación durante 1 h a 15° C cloruro de hidrógeno gas por la solución. Se separó por filtración el sólido precipitado, se lavó con diclorometano y se secó a vacío. Se obtuvieron 1,89 g (88 % d. t.) del compuesto objetivo.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,94 (m, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,32-8,00 (m, 8H), 7,96 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 5,40 (m, 1H), 4,42-4,24 (m, 8H), 3,64-3,51 (m, 4H), 1,33 (m, 6H).

CL-EM (procedimiento 7): R_t = 1,46 min; EM (ESIpos): m/z = 790 [M+H]⁺.

Ejemplo 8

- 10 Sal de ácido bis(trifluoroacético) de (2S,2'S)-bis(2-((2S)-pirrolidin-2-ilcarbonil)amino)propanoato de (2S)-3-{4-[2-amino-6-((2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il)metil)sulfanil]-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}propan-1,2-diilo



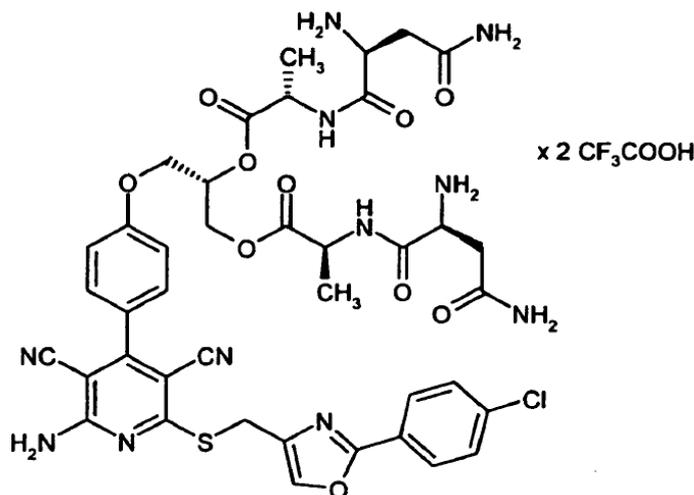
- 15 Se dispusieron 180 mg (0,168 mmol) del compuesto del ejemplo 20A en 1 ml de diclorometano, se adicionaron 0,26 ml (3,362 mmol) de ácido trifluoroacético y se agitó durante 2 h a RT. A continuación se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5 con adición de TFA al 0,1 %). Se obtuvieron 150 mg (81 % d. t.) del compuesto objetivo.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,31 (m, 2H), 8,97 (m, 2H), 8,65-8,49 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,28-8,03 (s,a., 2H), 7,97 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 5,38 (m, 1H), 4,42-4,37 (m, 6H), 4,31-4,19 (m, 4H), 3,23 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 1,91-1,76 (m, 8H), 1,36-1,33 (d, 6H).

CL-EM (procedimiento 5): R_t = 1,04 min; EM (ESIpos): m/z = 870 [M+H]⁺.

- 20 **Ejemplo 9**

Sal de ácido bis(trifluoroacético) de (2S,2'S)-bis(2-[[2-(2S)-2,4-diamino-4-oxobutanoil]amino]propanoato) de (2S)-3-{4-[2-amino-6-{{2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil]-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}propan-1,2-diilo



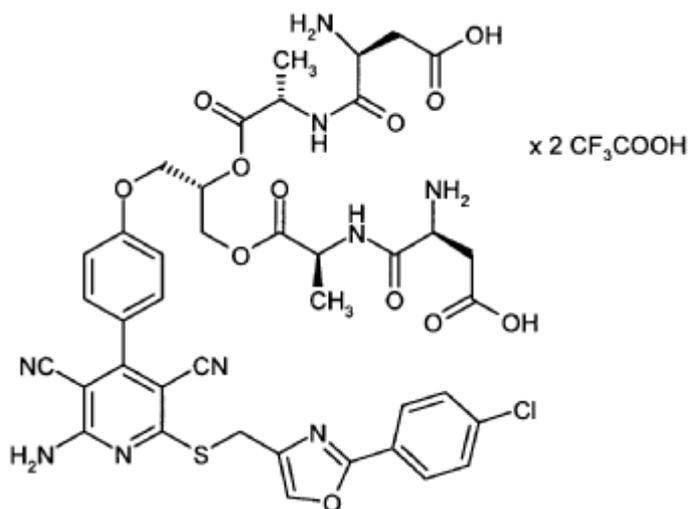
5 Se dispusieron 64 mg (0,042 mmol) del compuesto del ejemplo 23A en 1 ml de diclorometano, se adicionaron 0,033 ml (0,423 mmol) de ácido trifluoroacético y se agitó durante la noche a RT. Se concentró luego la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5 con adición de TFA al 0,1 %). Se obtuvieron 18 mg (37 % d. t.) del compuesto objetivo.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,86 (m, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,28-7,99 (m, 8H), 7,97 (d, 2H), 7,71 (s a, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,30 (s a, 2H), 7,13 (d, 2H), 5,38 (m, 1H), 4,45-4,24 (m, 8H), 4,10 (m, 2H), 2,76-2,67 (m, 2H), 2,61-2,56 (m, 2H), 1,32 (m, 6H).

CL-EM (procedimiento 6): R_t = 1,20 min; EM (ESIpos): m/z = 904 [M+H]⁺.

Ejemplo 10

15 Sal de ácido bis(trifluoroacético) de ácido (3S,6S,9S,13S,16S)-3,16-diamino-9-{{4-[2-amino-6-{{2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil]-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}metil}-6,13-dimetil-4,7,12,15-tetraoxo-8,11-dioxa-5,14-diazaoctadecan-1,18-dioico



20 Se dispusieron 410 mg (0,336 mmol) del compuesto del ejemplo 24A en 2 ml de diclorometano, se adicionaron 0,259 ml (3,364 mmol) de ácido trifluoroacético y se agitó durante la noche a RT. Se concentró luego la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5 con adición de TFA al 0,1 %). Se obtuvieron 191 mg (50 % d. t.) del compuesto objetivo.

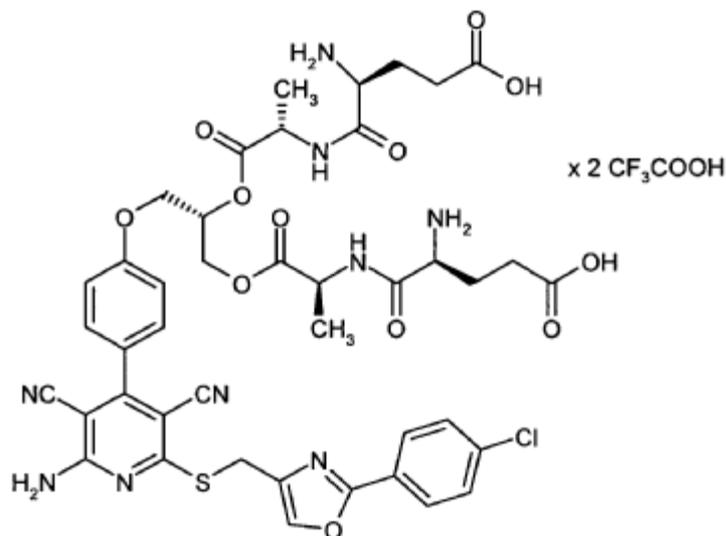
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,40-12,77 (s a, 2H), 8,90-8,88 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,21 (m, 6H), 7,97 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 5,38 (m, 1H), 4,42-4,23 (m, 8H), 4,12 (m, 2H), 2,89-2,82 (m, 2H), 2,79-2,66 (m, 2H), 1,33 (m, 6H).

CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 1,80$ min; EM (ESIpos): $m/z = 906$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 11

Sal de ácido bis(trifluoroacético) de (4S,7S,10S,14S,17S)-4,17-diamino-10-({4-[2-amino-6-({2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]-metil}sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}metil)-7,14-dimetil-5,8,13,16-tetraoxo-9,12-dioxa-6,15-diazaicosan-1,20-dioico

5



Se dispusieron 410 mg (0,336 mmol) del compuesto del ejemplo 25A en 2 ml de diclorometano, se adicionaron 0,222 ml (2.887 mmol) de ácido trifluoroacético y se agitó durante la noche a RT. Se concentró luego la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5 con adición de TFA al 0,1 %). Se obtuvieron 234 mg (68 % d. t.) del compuesto objetivo.

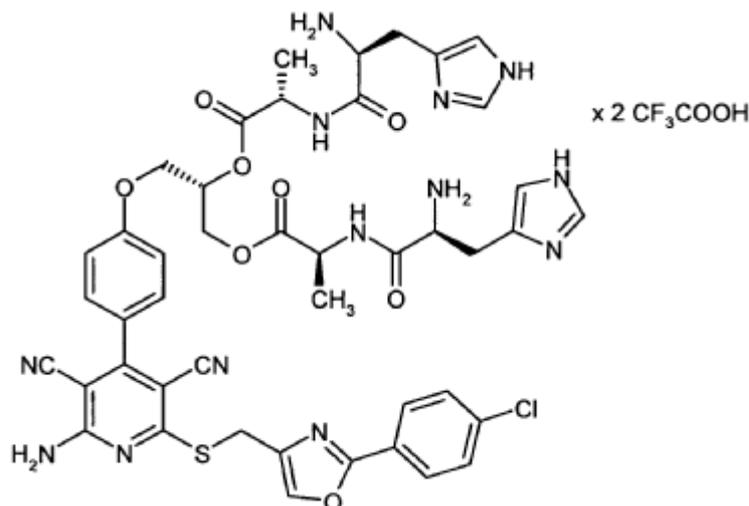
10

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 12,95$ - $11,82$ (m, 2H), $8,95$ - $8,89$ (m, 2H), $8,37$ (s, 1H), $8,23$ - $8,19$ (m, 6H), $7,97$ (d, 2H), $7,61$ (d, 2H), $7,48$ (d, 2H), $7,13$ (d, 2H), $5,41$ (m, 1H), $4,46$ - $4,24$ (m, 8H), $3,84$ (s,a., 2H), $2,45$ - $2,33$ (m, 4H), $2,08$ - $1,90$ (m, 4H), $1,33$ (m, 6H).

CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 1,59$ min; EM (ESIpos): $m/z = 934$ $[M+H]^+$.

15 Ejemplo 12

Sal de ácido bis(trifluoroacético) de (2S,2'S)-bis(2-((2S)-2-amino-3-(1H-imidazol-4-il)propanoil)-amino}propanoato de (2S)-3-{4-[2-amino-6-({2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}propan-1,2-diilo



Se dispusieron 275 mg (0,239 mmol) del compuesto del ejemplo 26A en 2 ml de diclorometano, se adicionaron 0,184 ml (2,390 mmol) de ácido trifluoroacético y se agitó durante 3 h a RT. A continuación se concentró la mezcla

20

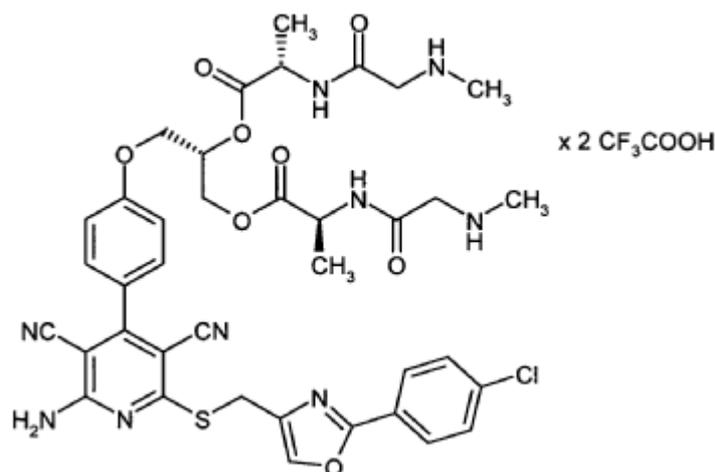
de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5 con adición de TFA al 0,1 %). Se obtuvieron 190 mg (66 % d. t.) del compuesto objetivo.

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 14,61-13,61 (m, 2H), 9,01-8,90 (m, 4H), 8,81-8,04 (m, 4H), 8,37 (s, 1H), 8,01 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,43 (s, 2H), 7,11 (d, 2H), 5,38 (m, 1H), 4,46-4,33 (m, 6H), 4,28 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,34-3,05 (m, 4H), 1,34 (m, 6H).

CL-EM (procedimiento 7): R_t = 1,16 min; EM (ESIpos): m/z = 950 [M+H]⁺.

Ejemplo 13

Sal de ácido bis(trifluoroacético) de (2S',2'S)-bis(2-[[[(metilamino)acetil]amino]propanoato] de (2S)-3-[4-[2-amino-6-[[[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil]sulfanil]-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi]propan-1,2-diilo



10

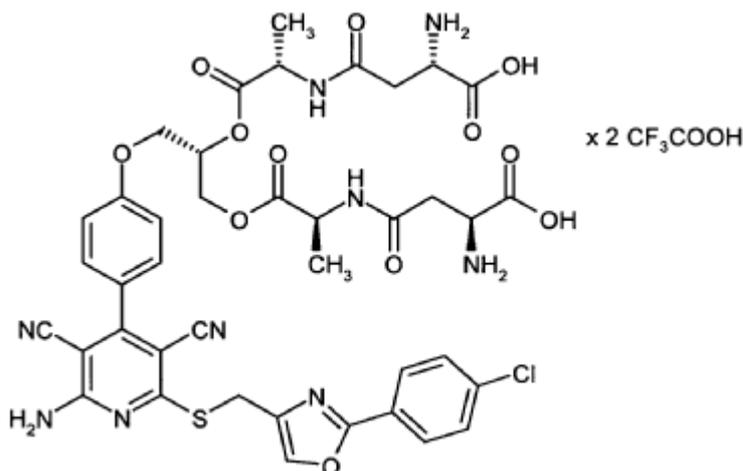
Se dispusieron 134 mg (0,132 mmol) del compuesto del ejemplo 21 A en 2 ml de diclorometano, se adicionaron 0,101 ml (1,316 mmol) de ácido trifluoroacético y se agitó durante 2 h a RT. A continuación se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5 con adición de TFA al 0,1 %). Se obtuvieron 103 mg (72 % d. t.) del compuesto objetivo.

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,95 (d, 2H), 8,89-8,69 (m, 4H), 8,37 (s, 1H), 8,26-8,02 (s,a., 2H), 7,97 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 5,40 (m, 1H), 4,42-4,24 (m, 8H), 3,75 (s, 6H), 2,56 (m, 4H), 1,33 (m, 6H).

CL-EM (procedimiento 5): R_t = 1,00 min; EM (ESIpos): m/z = 818 [M+H]⁺.

Ejemplo 14

20 Sal de ácido bis(trifluoroacético) de ácido (2S,6S,9S,13S,17S)-2,17-diamino-9-([4-[2-amino-6-[[[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil]-sulfanil]-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi]metil)-6,13-dimetil-4,7,12,15-tetraoxo-8,11-dioxa-5,14-diazaoctadecan-1,18-dioico



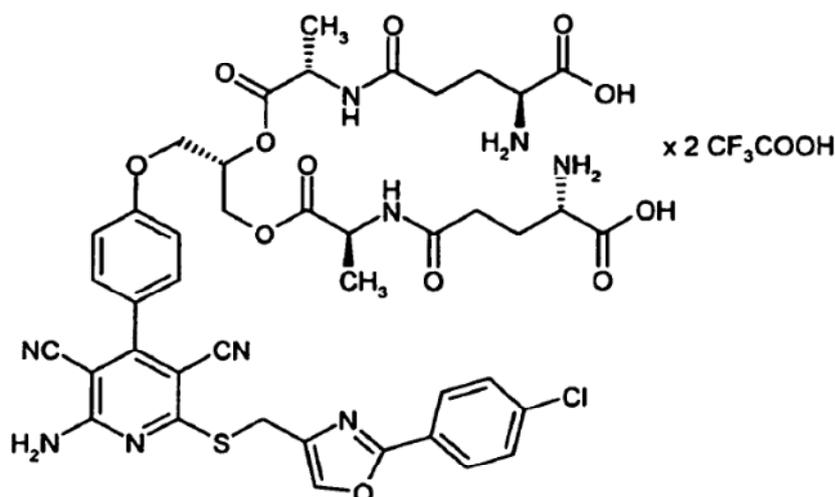
Se dispusieron 190 mg (0,156 mmol) del compuesto del ejemplo 22A en 1 ml de diclorometano, se adicionaron 0,120 ml (1,559 mmol) de ácido trifluoroacético y se agitó durante la noche a RT. Se concentró luego la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5 con adición de TFA al 0,1 %). Se obtuvieron 76 mg (43 % d. t.) del compuesto objetivo.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 14,20-13,53 (m, 2H), 8,69 (d, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,26-8,02 (m, 6H), 7,97 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 5,36 (m, 1H), 4,45-4,18 (m, 10H), 2,81-2,72 (m, 4H), 1,30 (m, 6H).

CL-EM (procedimiento 6): R_t = 1,00 min; EM (ESIpos): m/z = 906 [M+H]⁺.

Ejemplo 15

- 10 Sal de ácido bis(trifluoroacético) de ácido (2S,7S,10S,14S,19S)-2,19-diamino-10-({4-[2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]-metil}sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}metil)-7,14-dimetil-5,8,13,16-tetraoxo-9,12-dioxa-6,15-diazaicosan-1,20-dioico



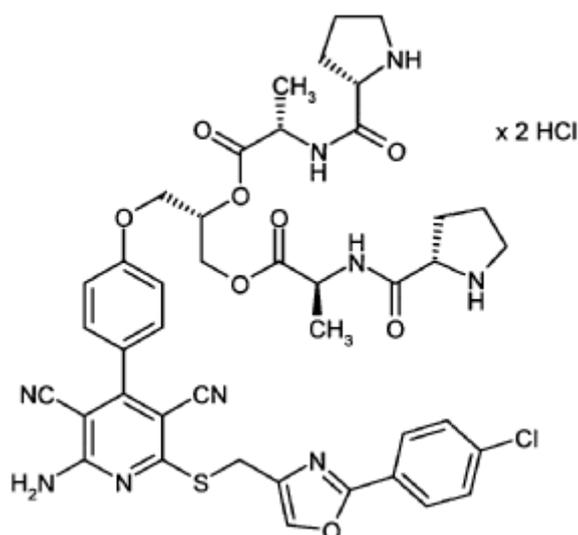
- 15 Se dispusieron 120 mg (0,096 mmol) del compuesto del ejemplo 27A en 1 ml de diclorometano, se adicionaron 0,074 ml (0,962 mmol) de ácido trifluoroacético y se agitó durante la noche a RT. Se concentró luego la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5 con adición de TFA al 0,1 %). Se obtuvieron 20 mg (18 % d. t.) del compuesto objetivo.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 14,11-13,62 (m, 2H), 8,44 (d, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,35-8,06 (m, 8H), 7,97 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 5,35 (m, 1H), 4,39-4,20 (m, 8H), 3,93 (s a, 2H), 2,38-2,24 (m, 4H), 2,06-1,90 (m, 4H), 1,28 (m, 6H).

- 20 CL-EM (procedimiento 7): R_t = 1,00 min; EM (ESIpos): m/z = 934 [M+H]⁺.

Ejemplo 16

Diclorhidrato de (2S,2'5)-bis(2-((2S)-pirrolidin-2-ilcarbonil)amino)propanoato de (2S)-3-{4-[2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}propan-1,2-diílo



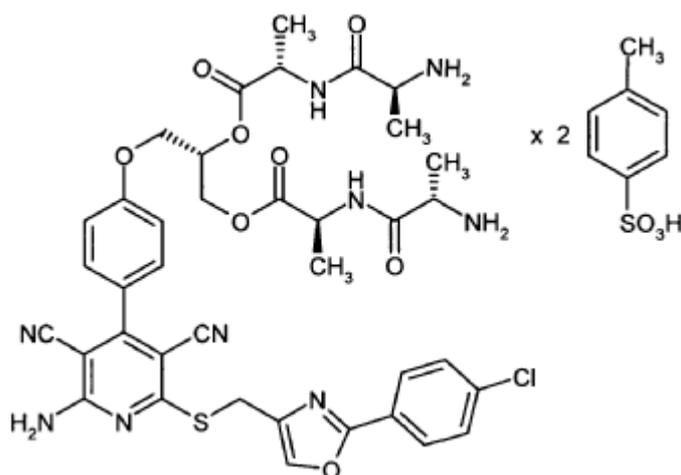
5 Se dispusieron 339 mg (0,317 mmol) del compuesto del ejemplo 20A en 4 ml de diclorometano y se adicionaron por goteo 3,166 ml (6.333 mmol) de una solución 2 M de cloruro de hidrógeno en dietiléter. A continuación se agitó durante la noche a RT. Se separó el sólido precipitado por filtración, se lavó con dietiléter y se secó a vacío. Se obtuvieron 277 mg (91 % d. t.) del compuesto objetivo.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,73 (m, 2H), 9,04 (m, 2H), 8,54 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,31-8,03 (s a, 2H), 7,96 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 5,37 (m, 1H), 4,41-4,17 (m, 10H), 3,20-3,16 (m, 4H), 2,29 (m, 2H), 1,86-1,80 (m, 6H), 1,34 (m, 6H).

CL-EM (procedimiento 5): R_t = 0,96 min; EM (ESIpos): m/z = 870 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 17

Sal de bis(ácido 4-metilbenzenosulfónico) de (2S,2'S)-bis(2-[(2S)-2-aminoapropanoilo]amino)propanoato de (2S)-3-[4-[2-amino-6-[(2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-ilmetil)sulfanil]-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi]propan-1,2-diilo



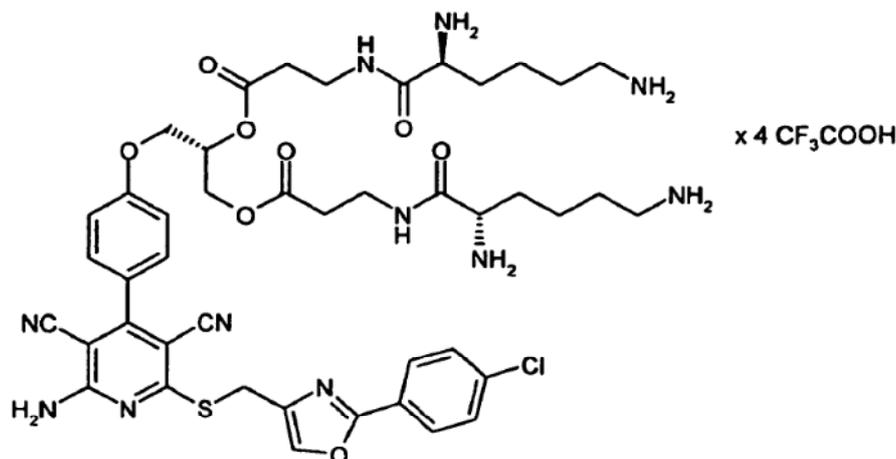
15 Se dispusieron 220 mg (0,216 mmol) del compuesto del ejemplo 48A en 20 ml de diclorometano, se adicionaron 82 mg (0,475 mmol) de ácido 4-metilbenzenosulfónico y se agitó 24 h a 60 °C. Se concentró luego la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5 con adición de ácido 4-metilbenzenosulfónico al 0,1 %). Se obtuvieron 158 mg (57 % d. t.) del compuesto objetivo.

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,79-8,75 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,31-8,01 (m, 8H), 7,97 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,53-7,43 (m, 6H), 7,11 (d, 6H), 5,40-5,32 (m, 1H), 4,45-4,34 (m, 4H), 4,32-3,98 (m, 4H), 3,89-3,77 (m, 2H), 2,29 (s, 6H), 1,37-1,29 (m, 12H).

CL-EM (procedimiento 6): R_t = 1,25 min; EM (ESIpos): m/z = 818 [M+H]⁺.

Ejemplo 18

Sal tetraquis(ácido trifluoroacético) de bis(3-[[[(2S)-2,6-diaminohexanoil]amino]propanoato] de (2S)-3-{4-[2-amino-6-{{[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil]-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}propan-1,2-diilo



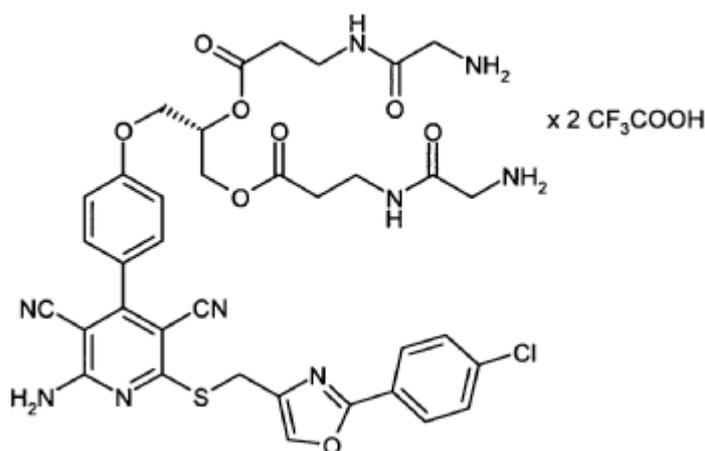
5 Se dispusieron 70 mg (0,058 mmol) del compuesto del ejemplo 31A en 0,5 ml de diclorometano, se adicionaron 0,045 ml (0,578 mmol) de ácido trifluoroacético y se agitó a RT. Después de 3 h se incorporó de nuevo la misma cantidad de ácido trifluoroacético y se agitó la mezcla durante la noche a RT. Se concentró luego la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5 con adición de TFA al 0,1 %). Se obtuvieron 45 mg (55 % d. t.) del compuesto objetivo.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,61-8,57 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,33-8,01 (m, 8H), 7,98 (d, 2H), 7,86-7,37 (m, 6H), 7,61 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 5,36 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,41-4,24 (m, 4H), 3,67 (m, 2H), 3,38 (m, 4H), 2,75 (m, 4H), 2,61-2,57 (m, 4H), 1,67 (m, 4H), 1,51 (m, 4H), 1,29 (m, 4H).

CL-EM (procedimiento 6): R_t = 0,90 min; EM (ESIpos): m/z = 932 [M+H]⁺.

Ejemplo 19

15 Sal de ácido bis(trifluoroacético) de bis{3-[(aminoacetil)amino]propanoato} de (2S)-3-{4-[2-amino-6-{{[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil]-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}propan-1,2-diilo



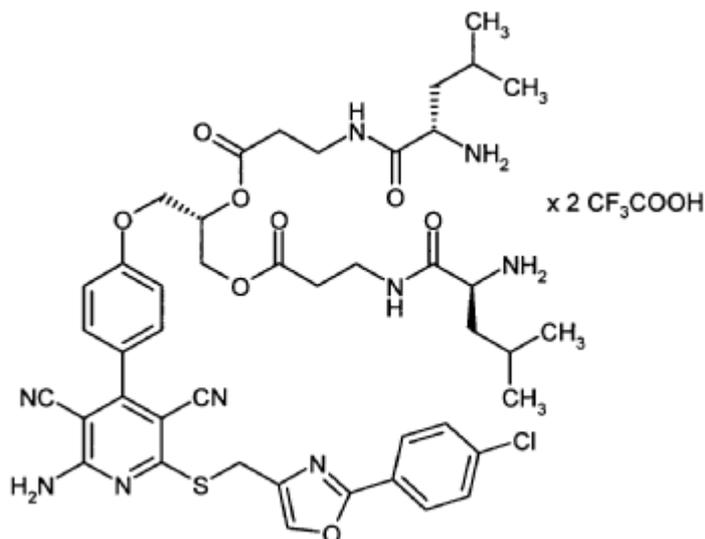
20 Se dispusieron 79 mg (0,080 mmol) del compuesto del ejemplo 32A en 0,5 ml de diclorometano, se adicionaron 0,061 ml (0,798 mmol) de ácido trifluoroacético y se agitó a RT. Después de 3 h se incorporó de nuevo la misma cantidad de ácido trifluoroacético y se agitó la mezcla durante la noche a RT. Se concentró luego la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5 con adición de TFA al 0,1 %). Se obtuvieron 54 mg (65 % d. t.) del compuesto objetivo.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,44 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,32-7,66 (m a, 8H), 7,97 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 5,37 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,41-4,24 (m, 4H), 3,52 (m, 4H), 3,38 (m, 4H), 2,58-2,53 (m, 4H).

CL-EM (procedimiento 6): R_t = 1,19 min; EM (ESIpos): m/z = 790 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 20

Sal de ácido bis(trifluoroacético) de bis(3-((2S)-2-amino-4-metilpentanoil)amino)propanoato de (2S)-3-{4-[2-amino-6-((2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il)metil)sulfanil]-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}propan-1,2-diilo



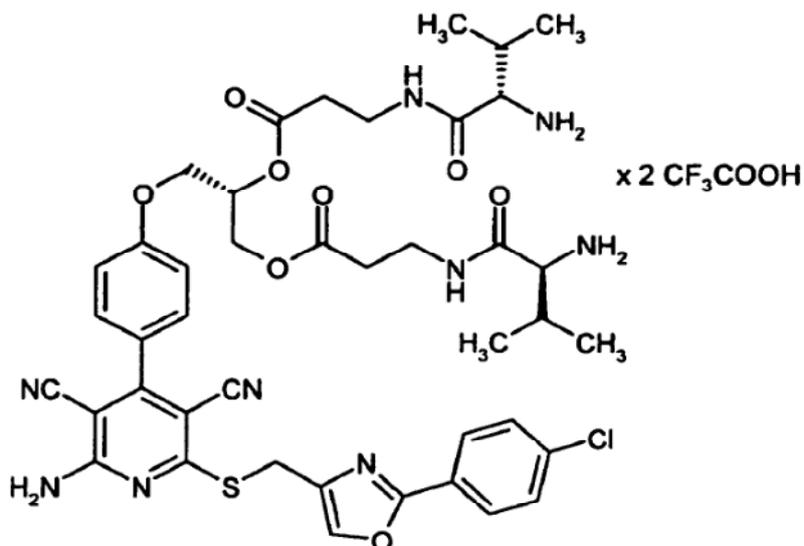
5 Se dispusieron 85 mg (0,077 mmol) del compuesto del ejemplo 33A en 0,5 ml de diclorometano, se adicionaron 0,059 ml (0,771 mmol) de ácido trifluoroacético y se agitó durante la noche a RT. Se concentró luego la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5 con adición de TFA al 0,1 %). Se obtuvieron 47 mg (51 % d. t.) del compuesto objetivo.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,60 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,18-8,04 (m, 6H), 7,97 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 5,35 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,41-4,24 (m, 4H), 3,67 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,59-2,54 (m, 4H), 1,64-1,45 (m, 6H), 0,89-0,84 (m, 12H).

CL-EM (procedimiento 6): R_t = 1,31 min; EM (ESIpos): m/z = 902 [M+H]⁺.

Ejemplo 21

Sal de ácido bis(trifluoroacético) de bis(3-((2S)-2-amino-3-metilbutanoil)amino)propanoato de (2S)-3-{4-[2-amino-6-((2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il)metil)sulfanil]-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}propan-1,2-diilo



15

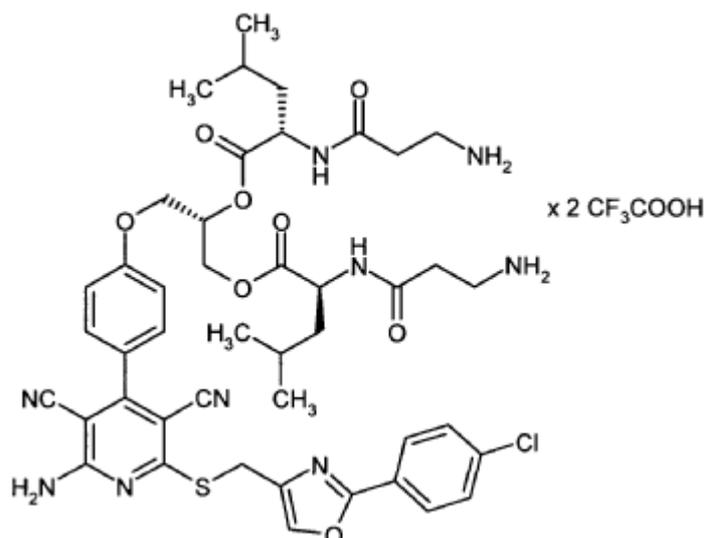
Se dispusieron 74 mg (0,070 mmol) del compuesto del ejemplo 34A en 0,5 ml de diclorometano, se adicionaron 0,054 ml (0,698 mmol) de ácido trifluoroacético y se agitó durante la noche a RT. Se concentró luego la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5 con adición de TFA al 0,1 %). Se obtuvieron 20 mg (26 % d. t.) del compuesto objetivo.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,51 (dd, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,33-8,01 (m, 6H), 7,97 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 5,35 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,39-4,23 (m, 4H), 3,50-3,39 (m, 4H), 3,26 (m, 2H), 2,59-2,54 (m, 4H), 1,99 (m, 2H), 0,90-0,84 (m, 12H).

CL-EM (procedimiento 6): R_t = 1,31 min; EM (ESIpos): m/z = 874 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 **Ejemplo 22**

Sal de ácido bis(trifluoroacético) de (2S,2'S)-bis{2-[(3-aminopropanoil)amino]-4-metilpentanoato} de (2S)-3-{4-[2-amino-6-{{2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il}metil}sulfanil]-3,5-dicianopiridin-4-il}fenoxi}propan-1,2-diilo



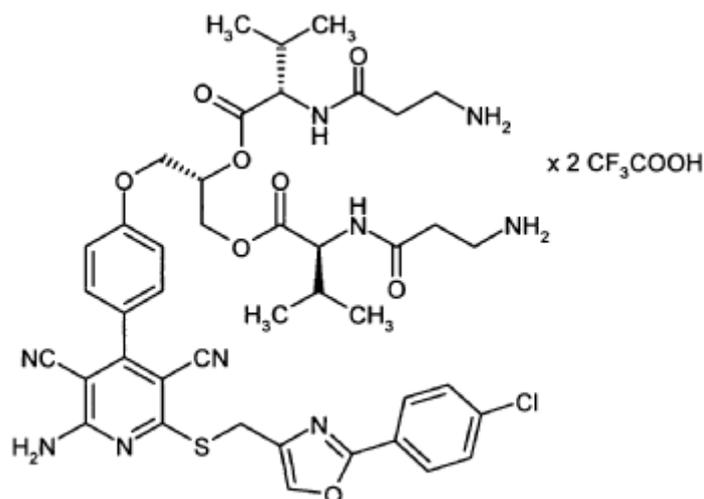
10 Se dispusieron 240 mg (0,118 mmol) del compuesto del ejemplo 37A en 1 ml de diclorometano, se adicionaron 0,091 ml (1,175 mmol) de ácido trifluoroacético y se agitó a RT. Después de 3 h se incorporó de nuevo la misma cantidad de ácido trifluoroacético y se agitó la mezcla durante la noche a RT. Se concentró luego la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 \rightarrow 95:5 con adición de TFA al 0,1 %). Se obtuvieron 119 mg (88 % d. t.) del compuesto objetivo.

15 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,53 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,26-8,03 (m, 2H), 7,97 (d, 2H), 7,70 (m a, 4H), 7,61 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 5,35 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,39-4,20 (m, 6H), 4,00-3,50 (m, 4H), 2,97 (m, 4H), 1,71-1,35 (m, 6H), 0,95-0,83 (m, 12H).

CL-EM (procedimiento 7): R_t = 1,67 min; EM (ESIpos): m/z = 902 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 23

20 Sal de ácido bis(trifluoroacético) de (2S,2'S)-bis{2-[(3-aminopropanoil)amino]-3-metilbutanoato} de (2S)-3-{4-[2-amino-6-{{2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il}metil}sulfanil]-3,5-dicianopiridin-4-il}fenoxi}propan-1,2-diilo



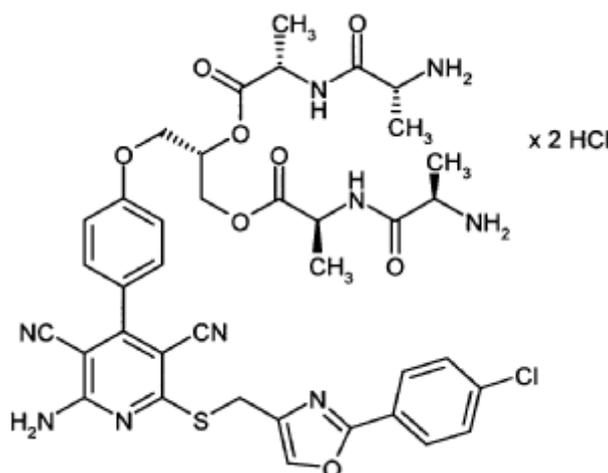
5 Se dispusieron 216 mg (0,201 mmol) del compuesto del ejemplo 40A en 1 ml de diclorometano, se adicionaron 0,155 ml (2,010 mmol) de ácido trifluoroacético y se agitó a RT. Después de 3 h se incorporó de nuevo la misma cantidad de ácido trifluoroacético y se agitó la mezcla durante la noche a RT. Se concentró luego la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (gradiente de eluyente: acetonitrilo/agua 10:90 → 95:5 con adición de TFA al 0,1 %). Se obtuvieron 92 mg (42 % d. t.) del compuesto objetivo.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,44 (d a, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,34-8,07 (m, 2H), 7,97 (d, 2H), 7,86-7,66 (m, 6H), 7,61 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 5,40-5,35 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,41-4,23 (m, 6H), 3,05-2,96 (m, 4H), 2,61-2,56 (m, 4H), 2,13-2,00 (m, 2H), 0,93-0,86 (m, 12H).

CL-EM (procedimiento 5): R_t = 1,04 min; EM (ESIpos): m/z = 874 [M+H]⁺.

10 **Ejemplo 24**

Diclorhidrato de (2S,2'S)-bis(2-[[[(2R)-2-aminopropanoil]amino]propanoato] de (2S)-3-{4-[2-amino-6-[[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil]sulfanil]-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}propan-1,2-diilo



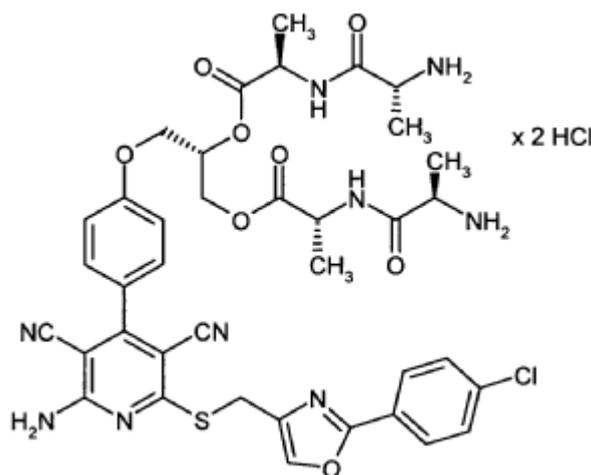
15 Se dispusieron 315 mg (0,309 mmol) del compuesto del ejemplo 41A en 5 ml de diclorometano y se adicionaron por goteo con agitación 6,185 ml (6,185 mmol) de una solución 1 M de cloruro de hidrógeno en dietiléter. A continuación se agitó durante la noche a RT. Se separó el sólido precipitado por filtración, en primer lugar con diclorometano, luego se lavó con dietiléter y finalmente se secó a vacío. Se obtuvieron 256 mg (93 % d. t.) del compuesto objetivo.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,95 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,20 (m a, 8H), 7,97 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 5,39 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,41-4,24 (m, 6H), 3,87 (m, 2H), 1,39-1,30 (m, 12H).

20 CL-EM (procedimiento 8): R_t = 0,85 min; EM (ESIpos): m/z = 818 [M+H]⁺.

Ejemplo 25

Diclorhidrato de (2R,2'R)-bis(2-[[[(2R)-2-aminopropanoil]amino]propanoato] de (2S)-3-{4-[2-amino-6-[[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil]sulfanil]-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}propan-1,2-diilo



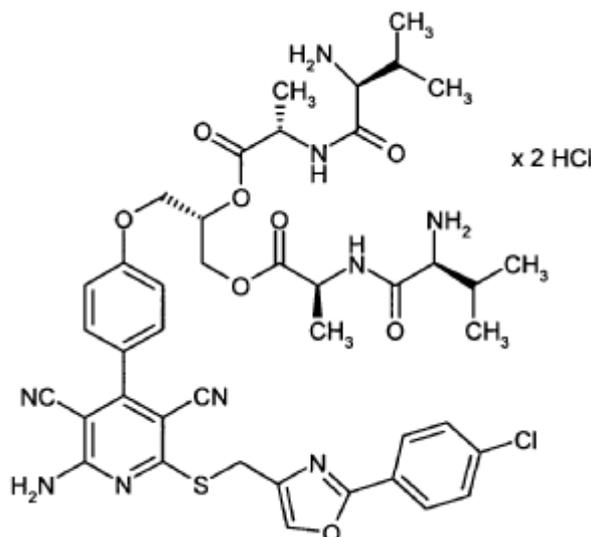
Se dispusieron 435 mg (0,427 mmol) del compuesto del ejemplo 44A en 8 ml de diclorometano y se adicionaron por goteo con agitación 8,542 ml (8,542 mmol) de una solución 1 M de cloruro de hidrógeno en dietiléter. A continuación se agitó durante 6 h a RT. Se separó por filtración el sólido precipitado, en primer lugar con diclorometano, luego se lavó con dietiléter y finalmente se secó a vacío. Se obtuvieron 348 mg (92 % d. t.) del compuesto objetivo.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,95 (d, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,34-8,02 (m a, 8H), 7,97 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 5,38 (m, 1H), 4,47-4,22 (m, 8H), 3,86 (m, 2H), 1,39-1,30 (m, 12H).

CL-EM (procedimiento 8): R_t = 0,88 min; EM (ESIpos): m/z = 818 [M+H]⁺.

Ejemplo 26

- 10 Diclorhidrato de (2S,2'S)-bis(2-[[[(2iS)-2-amino-3-metilbutanoil]amino]propanoato] de (2S)-3-{4-[2-amino-6-{{[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil]-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}propan-1,2-diilo



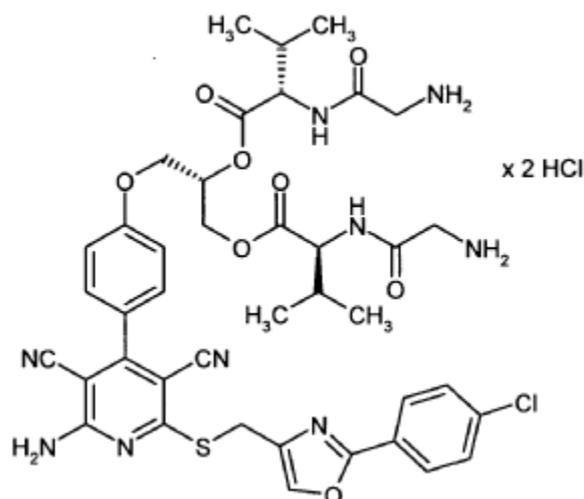
- 15 Se disolvieron 240 mg (0,223 mmol) del compuesto del ejemplo 45A en 250 ml de diclorometano. Se incorporó a esta solución Cloruro de hidrógeno gas. Tras agitación en una etapa a RT se concentró la solución a vacío hasta un volumen de aproximadamente 50 ml y se adicionaron 200 ml de acetato de etilo. Se succionó el sólido precipitado, se lavó con acetato de etilo y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 175 mg (83 % d. t.) del compuesto objetivo.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,95 (d, 2H), 8,4 (s, 1H), 8,3-8,1 (m, 6H), 7,97 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 5,40 (m, 1H), 4,4-4,2 (m, 8H), 3,64 (m, 2H), 2,1 (m, 2H), 1,4-1,3 (2d, 6H), 0,95 (d, 12H).

CL-EM (procedimiento 6): R_t = 1,22 min; EM (ESIpos): m/z = 874 [M+H]⁺.

Ejemplo 27

- 20 Diclorhidrato de (2S,2'S)-bis{2-[(aminoacetil)amino]-3-metilbutanoato} de (2S)-3-{4-[2-amino-6-{{[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil]-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}propan-1,2-diilo



5 Se dispusieron 55 mg (0,312 mmol) de N-(terc-butoxicarbonil)glicina en 2 ml de DMF y se adicionaron 57,5 mg (0,3 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida así como 51 mg (0,375 mmol) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidratado. Después de 30 min de agitación a RT se incorporaron 120 mg (0,125 mmol) del compuesto del ejemplo 39A así como 0,044 ml (0,25 mmol) de N,N-diisopropiletilamina. A continuación se agitó la mezcla durante la noche a RT. Luego se concentró el preparado a vacío y se recogió el residuo en 50 ml de diclorometano. Se lavó respectivamente cuatro veces con 10 ml de solución de ácido cítrico 0,5M y 10 ml de solución de hidrogenocarbonato de sodio al 10 % y se secó la fase orgánica en sulfato de magnesio y a continuación se concentró. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa. Tras secado de la fracción de producto a alto vacío quedan 90 mg (69 % d. t.) del intermedio protegido con Boc, que se hizo reaccionar luego inmediatamente.

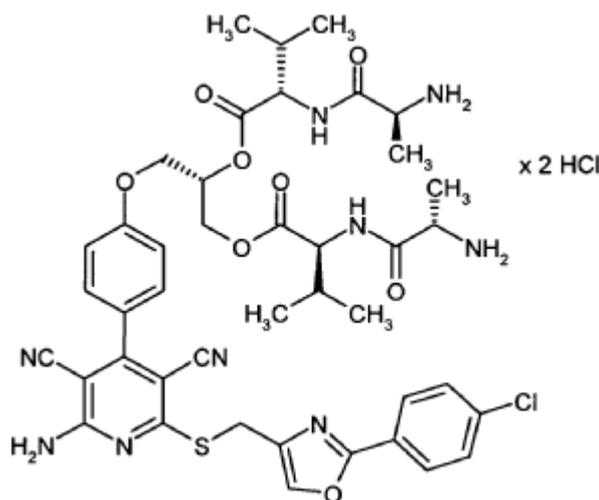
10 Se recogieron 90 mg (0,086 mmol) del intermedio obtenido en 50 ml de diclorometano, y se introdujo en esta solución cloruro de hidrógeno gas. Tras agitación en una etapa a RT se concentró la solución a vacío hasta un volumen de aprox. 25 ml y se adicionó dietiléter. Se succionó el sólido precipitado, se lavó con diclorometano y dietiléter y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 51 mg (65 % d. t.) del compuesto objetivo.

15 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,75 (d, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,25-8,10 (m, 6H), 7,97 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 5,40-5,35 (m, 1H), 4,40-4,25 (m, 8H), 3,75-3,55 (m, 4H), 2,15-2,05 (m, 2H), 0,93 (d, 6H), 0,88 (d, 3H), 0,86 (d, 3H).

CL-EM (procedimiento 10): R_t = 1,86 min; EM (ESIpos): m/z = 846 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 28

20 Diclorhidrato de (2S,2'5)-bis(2-((2S)-2-aminopropanoil)amino)-3-metilbutanoato de (2S)-3-{4-[2-amino-6-((2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il)metil)sulfanil]-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}propan-1,2-diilo



La preparación del compuesto del título se realizó de forma análoga a la preparación del ejemplo 27 partiendo del compuesto del ejemplo 39A y N-(terc-butoxicarbonil)-L-alanina comercial.

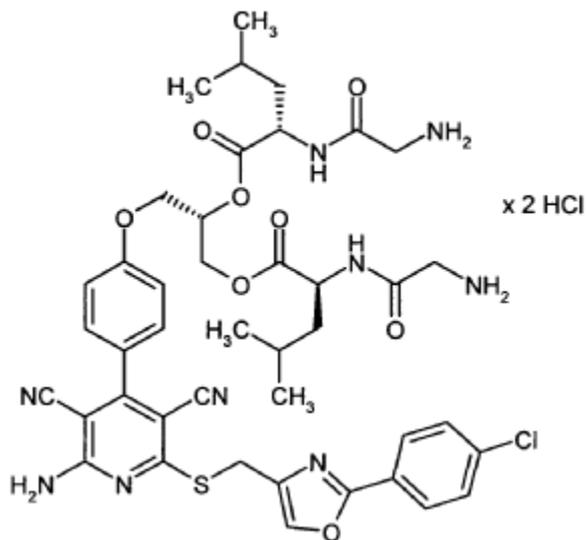
Rendimiento: 37 % d. t.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,7 (d, 2H), 8,4 (s, 1H), 8,30-8,15 (m, 6H), 7,97 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,1 (d, 2H), 5,45-5,35 (m, 1H), 4,45-4,20 (m, 8H), 4,05-3,90 (m, 2H), 2,15-2,05 (m, 2H), 1,35 (d, 6H), 0,94 (d, 6H), 0,91 (d, 3H), 0,89 (d, 3H).

5 CL-EM (procedimiento 7): R_t = 1,56 min; EM (ESIpos): m/z = 874 [M+H]⁺.

Ejemplo 29

Diclorhidrato de (2S,2'S)-bis(2-[[aminoacetil]amino]-4-metilpentanoato) de (2S)-3-{4-[2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}propano-1,2-diílo



10 La preparación del compuesto del título se realizó de forma análoga a la preparación del ejemplo 27 partiendo del compuesto del ejemplo 36A y N-(terc-butoxicarbonil)glicina comercial.

Rendimiento: 54 % d. t.

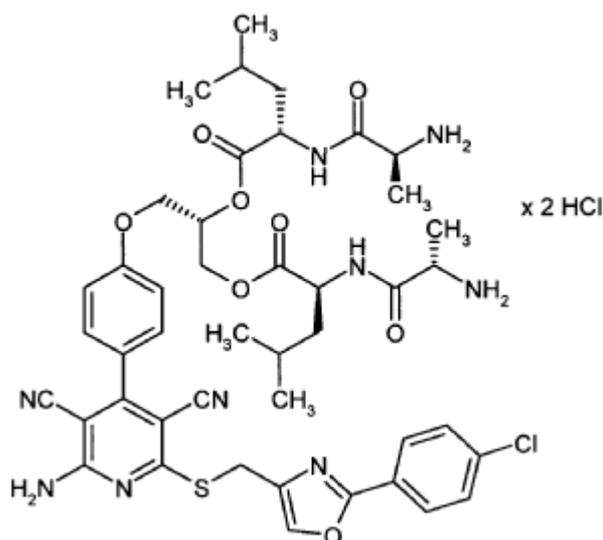
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,9 (m, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,2-8,1 (m, 6H), 7,97 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 5,40-5,35 (m, 1H), 4,45-4,20 (m, 8H), 3,70-3,55 (m, 4H), 1,75-1,45 (m, 6H), 0,92 (d, 3H), 0,90 (d, 3H), 0,87 (d, 3H), 0,85 (d, 3H).

15

CL-EM (procedimiento 7): R_t = 1,64 min; EM (ESIpos): m/z = 874 [M+H]⁺.

Ejemplo 30

Diclorhidrato de (2S,2'S)-bis(2-[[[(2S)-2-aminopropanoil]amino]-4-metil-pentanoato) de (2,S)-3-{4-[2-amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}propano-1,2-diílo



La preparación del compuesto del título se realizó de forma análoga a la preparación del ejemplo 27 partiendo del compuesto del ejemplo 36A y N-(terc-butoxicarbonil)-L-alanina comercial.

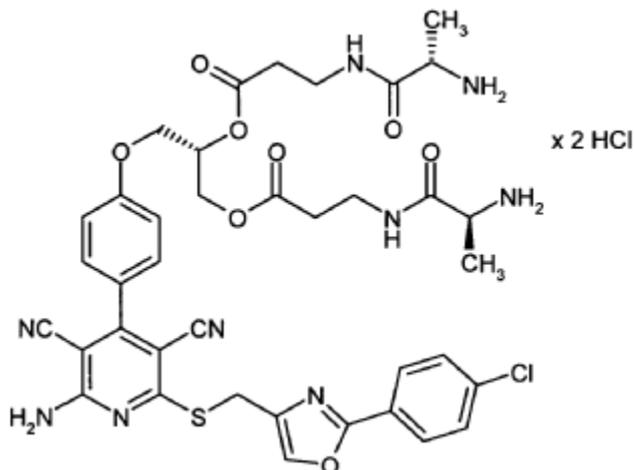
Rendimiento: 54 % d. t.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,9 (m, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,30-8,15 (m, 4H), 7,97 (d, 2H), 7,6 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,1 (d, 2H), 5,40-5,30 (m, 1H), 4,45-4,20 (m, 8H), 3,9 (m a, 2H), 1,75-1,50 (m, 6H), 1,37 (d, 6H), 0,92 (d, 3H), 0,90 (d, 3H), 0,87 (d, 3H), 0,06 (d, 3H).

CL-EM (procedimiento 6): R_t = 1,37 min; EM (ESIpos): m/z = 902 [M+H]⁺.

Ejemplo 31

- 10 Diclorhidrato de bis(3-((2S)-2-amino-3-metilpropanoilo)amino)propanoato de (2S)-3-(4-[2-amino-6-((2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil)sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi)propan-1,2-diilo

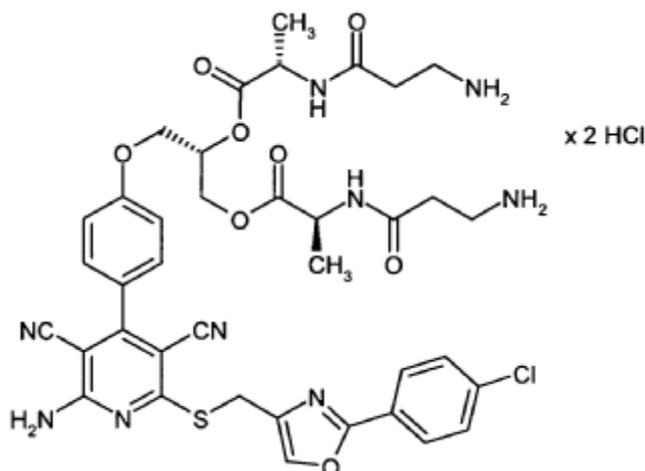


- 15 Se recogieron 200 mg (0,196 mmol) del compuesto del ejemplo 46A en 60 ml de diclorometano, y se introdujo en esta solución cloruro de hidrógeno gas. Tras agitación en una etapa a RT se concentró la solución a vacío hasta un volumen de aprox. 30 ml y se adicionó 50 ml de acetato de etilo. Se succionó el sólido precipitado, se lavó con acetato de etilo y secó durante 5 h a alto vacío a 100° C. Se obtuvieron 151 mg (86 % d. t.) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 6): R_t = 1,16 min; EM (ESIpos): m/z = 818 [M+H]⁺.

Ejemplo 32

- 20 Diclorhidrato de (2S,2'S)-bis{2-[(3-aminopropanoilo)amino]propanoato} de (2S)-3-(4-[2-amino-6-((2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil)sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi)propan-1,2-diilo



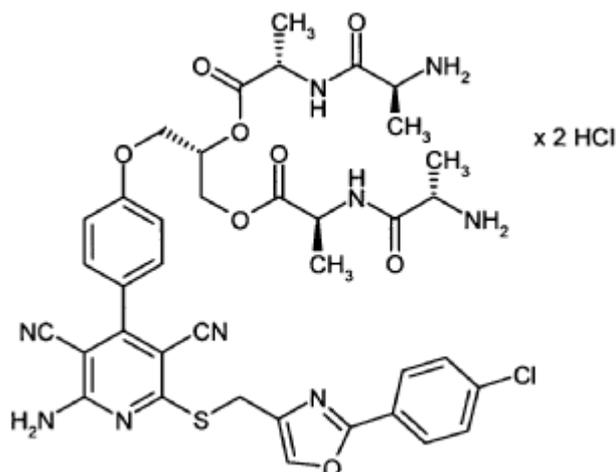
- 5 Se recogieron 3740 mg (3,672 mmol) del compuesto del ejemplo 47A en 800 ml de diclorometano, y se introdujo en esta solución cloruro de hidrógeno gas. Tras agitación en una etapa a RT se concentró la solución a vacío hasta un volumen de aprox. 100 ml, se adicionaron 100 ml de acetato de etilo y se agitó durante 10 min a RT. Se succionó el sólido precipitado, se lavó tres veces con dietiléter y a continuación se secó durante 20 h a alto vacío a 90° C. Se obtuvieron 3290 mg (cuant.) del compuesto objetivo.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,64 (d, 2H), 8,4 (s, 1H), 8,05-7,90 (m, 8H), 7,63 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 5,40-5,30 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,4-4,2 (m, 6H), 3,0-2,9 (m, 4H), 2,55 (m, 4H), 1,3 (t, 6H).

CL-EM (procedimiento 6): R_t = 1,15 min; EM (ESIpos): m/z = 818 [M+H]⁺.

10 **Ejemplo 33**

Dihlorhidrato de (2S,2'S)-bis(2-((2S)-2-amino-3-oxopropanoato)amino)propanoato de (2S)-3-{4-[2-amino-6-((2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il)metil)sulfanil]-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}propan-1,2-diilo



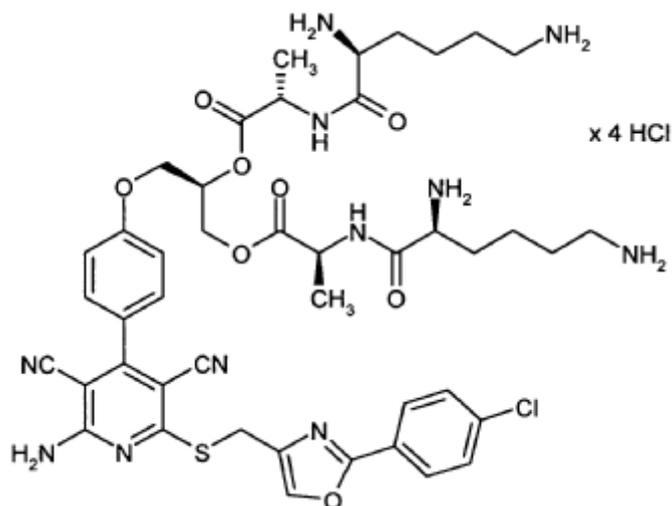
- 15 Se recogieron 2484 mg (2,439 mmol) del compuesto del ejemplo 48A en 300 ml de diclorometano, y se introdujo en esta solución cloruro de hidrógeno gas. Tras agitación en una etapa a RT se concentró la solución a vacío hasta un volumen de aprox. 250 ml, se adicionaron 250 ml de acetato de etilo y se agitó durante 10 min a RT. Se succionó el sólido precipitado, se lavó tres veces con acetato de etilo y a continuación se secó durante 18 h a alto vacío a 100° C. Se obtuvieron 2110 mg (97 % d. t.) del compuesto objetivo.

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,95 (m, 2H), 8,4 (s, 1H), 8,25-8,15 (m, 6H), 7,97 (d, 2H), 7,6 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 5,40-5,30 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,4-4,2 (m, 6H), 4,3-4,2 (m, 2H), 1,4-1,3 (m, 12H).

CL-EM (procedimiento 6): R_t = 1,18 min; EM (ESIpos): m/z = 818 [M+H]⁺.

Ejemplo 34

Tetraclorhidrato de (2S,2'S)-bis(2-((2S)-2,6-diaminohexanoil)amino)propanoato de (2R)-3-{4-[2-amino-6-((2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il)metil)sulfanil]-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}propan-1,2-diilo



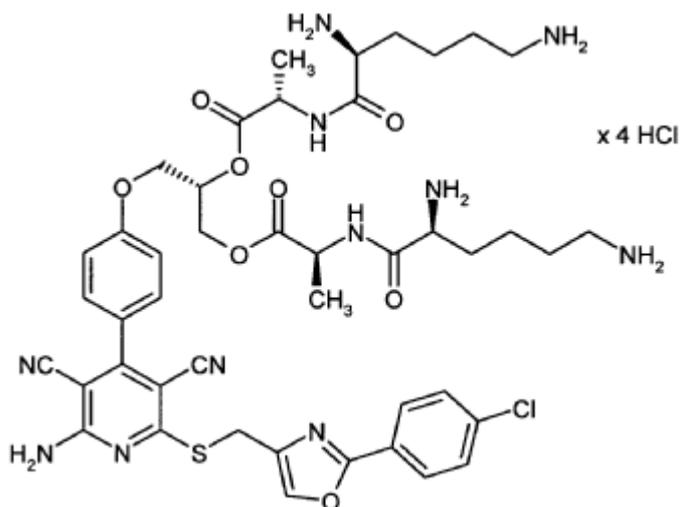
- 5 Se dispusieron 297 mg (0,22 mmol) del compuesto del ejemplo 51A en 2,1 ml de diclorometano y se adicionaron por goteo 2,2 ml (4,45 mmol) de una solución 2 M de cloruro de hidrógeno en dietiléter. Se agitó durante cuatro horas a temperatura ambiente y se concentró la mezcla luego a vacío. Se adicionaron al residuo 5 ml de acetonitrilo y se concentró de nuevo la mezcla a continuación. Este protocolo se repitió una vez más. Tras secado del residuo a vacío se obtuvieron 230 mg (96 % d. t.) del compuesto objetivo.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,13 (dd, 2H), 8,41-8,26 (m, 5H), 8,12-7,89 (m, 6H), 7,62 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 5,42-5,36 (m, 1H), 4,49-4,22 (m, 8H), 3,89-3,78 (m, 2H), 2,81-2,69 (m, 4H), 1,82-1,71 (m, 4H), 1,65-1,53 (m, 4H), 1,49-1,30 (m, 10H).

- 10 CL-EM (procedimiento 6): R_t = 0,91 min; EM (ESIpos): m/z = 932 [M+H]⁺.

Ejemplo 35

Tetraclorhidrato de (2S,2'S)-bis(2-((2S)-2,6-diaminohaxanoil)amino)propanoato) de (2S)-3-{4-[2-amino-6-((2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil)sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}propan-1,2-diilo



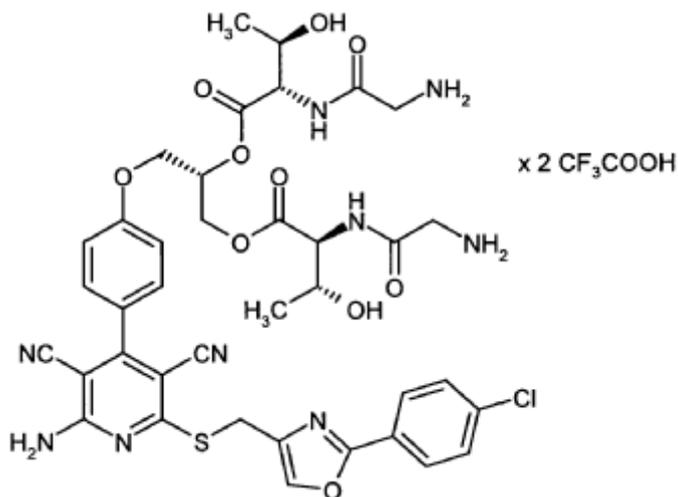
- 15 Se dispusieron 325 mg (0,24 mmol) del compuesto del ejemplo 52A en 2,3 ml de diclorometano y se adicionaron por goteo 2,4 ml (4,89 mmol) de una solución 2 M de cloruro de hidrógeno en dietiléter. Se agitó durante cuatro horas a temperatura ambiente y se concentró la mezcla luego a vacío. Se adicionaron al residuo 5 ml de acetonitrilo y se concentró de nuevo la mezcla a continuación. Este protocolo se repitió una vez más. Tras secado del residuo a vacío se obtuvieron 250 mg (95 % d. t.) del compuesto objetivo.

- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,13 (t, 2H), 8,41-8,26 (m, 5H), 8,12-7,89 (m, 6H), 7,62 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 5,42-5,36 (m, 1H), 4,49-4,22 (m, 8H), 3,89-3,78 (m, 2H), 2,81-2,69 (m, 4H), 1,82-1,71 (m, 4H), 1,65-1,53 (m, 4H), 1,49-1,30 (m, 10H).

CL-EM (procedimiento 5): R_t = 0,79 min; EM (ESIpos): m/z = 932 [M+H]⁺.

Ejemplo 36

Sal de ácido bis(trifluoroacético) de (2S,3R,2'S,3'R)-bis{2-[(aminoacetil)amino]-3-hidroxi-butanoato} de (2S)-3-{4-[2-amino-6-{{[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil}-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}propan-1,2-diilo



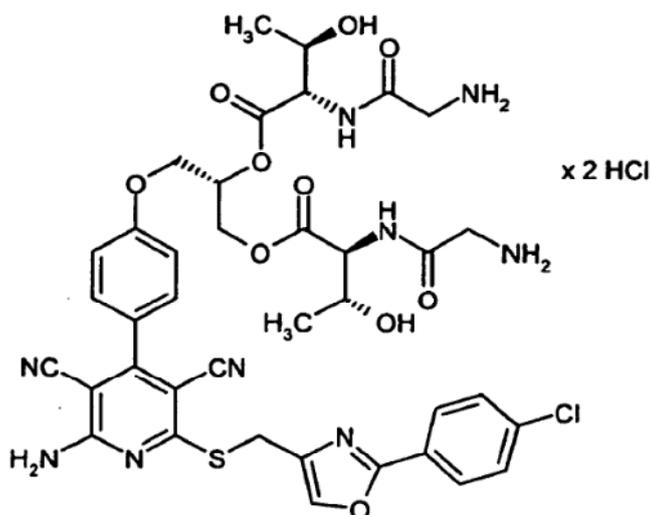
- 5 Se dispusieron 92 mg (0,09 mmol) del compuesto del ejemplo 55A en 2,0 ml de diclorometano y se adicionaron por goteo 0,27 ml (3,50 mmol) de ácido trifluoroacético. Se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró la mezcla luego a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %). Se obtuvieron 67 mg (70 % d. t.) del compuesto objetivo.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO₆): δ = 8,68 (d, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,30-7,91 (m, 8H), 7,62 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 5,39 (quint, 1H), 5,32-5,12 (s,a., 1H), 4,50-4,15 (m, HH), 3,78-3,58 (m, 4H), 1,11 (dd, 6H).

CL-EM (procedimiento 5): R_t = 0,96 min; EM (ESIpos): m/z = 850 [M+H]⁺.

Ejemplo 37

Diclorhidrato de (2S,3R,2'S,3'R)-bis{2-[(aminoacetil)amino]-3-hidroxi-butanoato} de (2S)-3-{4-[2-Amino-6-{{[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil}-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}propan-1,2-diilo



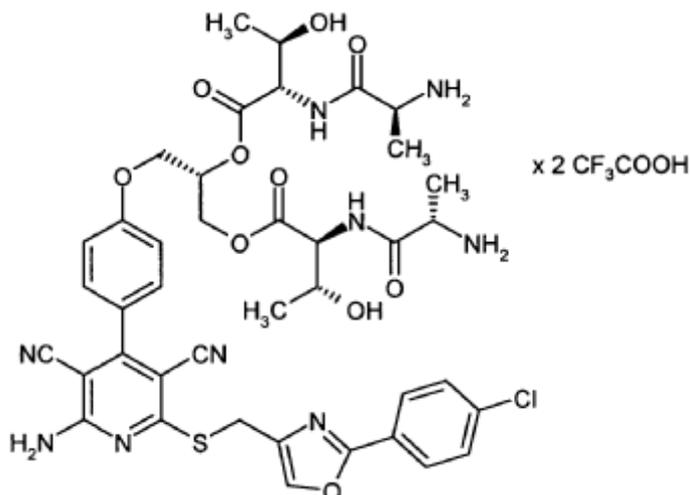
- 15 Se dispusieron 190 mg (0,18 mmol) del compuesto del ejemplo 55A en 2,5 ml de THF y se adicionaron por goteo 1,8 ml de una solución 2 M de cloruro de hidrógeno en dietiléter. Se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró la mezcla luego a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua + ácido clorhídrico al 0,15 %). Se obtuvieron 123 mg (64 % d. t.) del compuesto objetivo.

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,72 (dd, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,30-8,00 (m, 6H), 7,97 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 5,39 (quint, 1H), 5,32-5,12 (s,a., 1H), 4,50-4,15 (m, HH), 3,78-3,58 (m, 4H), 1,11 (dd, 6H).

CL-EM (procedimiento 5): $R_t = 0,92$ min; EM (ESIpos): $m/z = 850$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 38

Sal de ácido bis(trifluoroacético) (2S,3R,2'S,3'R)-bis(2-[[[(2S)-2-amino-3-hidroxi-butanoil]amino]-3-hidroxi-butanoato] de (2S)-3-{4-[2-amino-6-{{[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil]-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}propan-1,2-diilo



5

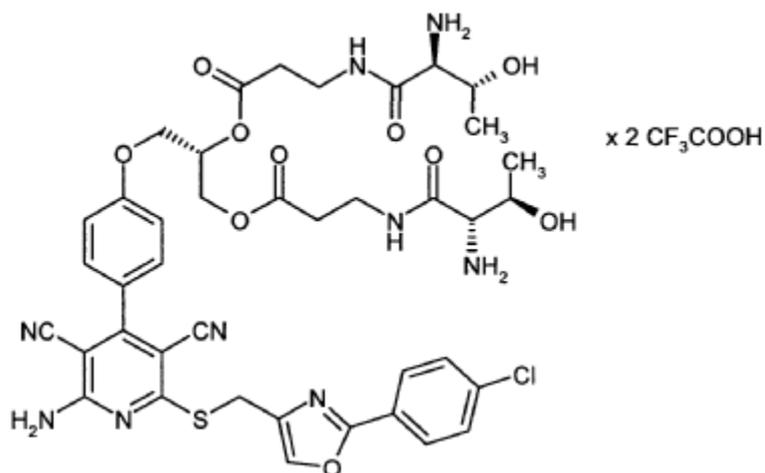
Se dispusieron 188 mg (0,17 mmol) del compuesto del ejemplo 56A en 5 ml de diclorometano y se adicionaron por goteo 0,54 ml (6,97 mmol) de ácido trifluoroacético. Se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró la mezcla luego a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %). Se obtuvieron 162 mg (84 % d. t.) del compuesto objetivo.

10 RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,68$ (d, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,30-8,00 (m, 6H), 7,97 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 5,39 (quint, 1H), 5,32-5,12 (s,a., 1H), 4,45-4,18 (m, HH), 4,09-3,98 (m, 2H), 1,39 (t, 6H), 1,12 (dd, 6H).

CL-EM (procedimiento 6): $R_t = 1,17$ min; EM (ESIpos): $m/z = 878$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 39

15 Sal de ácido bis(trifluoroacético) de bis(3-[[[(2S,3R)-2-amino-3-hidroxi-butanoil]amino]propanoato] de (2S)-3-{4-[2-amino-6-{{[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil]-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}propan-1,2-diilo



20

Se dispusieron 106 mg (0,09 mmol) del compuesto del ejemplo 57A en 2,5 ml de diclorometano y se adicionaron por goteo 0,27 ml (3,56 mmol) de ácido trifluoroacético. Se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró la mezcla luego a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %). A continuación se realizó una nueva mediante HPLC preparativa [columna: Waters Sunfire C 18, 5 μ m, 250 x 20 mm; eluyente: acetonitrilo/TFA al 0,2 % (50:50); flujo: 25 ml/min; temperatura 30° C]. El producto así obtenido se agitó con 2,5 ml de acetonitrilo frío, y se separó el sólido por filtración y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 20 mg (21 % d. t.) del compuesto objetivo.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,60-8,51 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,30-7,94 (m, 8H), 7,62 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 5,52 (s,a., 1H), 5,37 (quint, 1H), 4,47-4,20 (m, 6H), 3,86-3,77 (m, 2H), 3,52-3,38 (m, 4H), 2,60-2,51 (m, 7H), 1,11 (dd, 6H).

CL-EM (procedimiento 6): R_t = 1,24 min; EM (ESIpos): m/z = 878 [M+H]⁺.

5 **B. Determinación se solubilidad, estabilidad y comportamiento de liberación**

a) Determinación de la solubilidad:

10 Se suspende la sustancia de ensayo en solución de dextrosa acuosa al 5 %. Esta suspensión se agita durante 24 h a temperatura ambiente. Tras ultracentrifugación a 224000g durante 30 min se diluye el sobrenadante con DMSO y se analiza por HPLC. Se cuantifica mediante una curva de calibración de dos puntos el compuesto de ensayo en DMSO.

Procedimiento de HPLC para ácidos:

15 Agilent 1100 con DAD (G1315A), bomba cuat. (G1311A), muestreador automático CTC HTS PAL, Degaser (G1322A) y termostato de columna (G1316A); columna: Phenomenex Gemini C18, 5 μm, 50 mm x 2 mm; temperatura: 40° C; eluyente A: agua/ácido fosfórico pH 2, eluyente B: acetonitrilo; caudal: 0,7 ml/min; gradiente: 0-0,5 min 85 % de A, 15 % de B; progresión 0,5-3 min 10 % de A, 90 % de B; 3-3,5 min 10 % de A, 90 % de B; progresión 3,5-4 min 85 % de A, 15 % de B; 4-5 min 85 % de A, 15 % de B.

Procedimiento de HPLC para bases:

20 Agilent 1100 con DAD (G1315A), bomba cuat. (G1311A), muestreador automático CTC HTS PAL, Degaser (G1322A) y termostato de columna (G1316A); columna: VDSoptilab Kromasil 100 C18, 3,5 μm, 60 mm x 2,1 mm; temperatura: 30° C; eluyente A: agua + 5 ml de ácido perclórico/litro, eluyente B: acetonitrilo; caudal: 0,75 ml/min; gradiente: 0-0,5 min 98 % de A, 2 % de B; progresión 0,5-4,5 min 10 % de A, 90 % de B; 4,5-6 min 10 % de A, 90 % de B; progresión 6,5-6,7 min 98 % de A, 2 % de B; 6,7-7,5 min 98 % de A, 2 % de B.

En la tabla 1 se representan los valores de solubilidad de ejemplos de realización representativos en solución de dextrosa acuosa el 5 %:

25

Tabla 1

Ejemplo nº	Solubilidad [mg/litro]
2	670
3	590
4	860
31	220
33	620
35	610
36	700
38	750
39	490

No se observó una degradación de los compuestos de los ejemplos en estas soluciones.

La solubilidad de la sustancia activa del ejemplo 8A se determinó en este ensayo con < 1,2 mg/litro.

b) Estabilidad en tampón con distintos valores de pH:

30 Se pesaron 0,3 mg de la sustancia de ensayo en un vial de HPLC de 2 ml y se añadió 0,5 ml de acetonitrilo/DMSO (9:1). Para la solución de la sustancia se introdujo el recipiente de la muestra durante aproximadamente 10 segundos en un baño de ultrasonidos. Se añadieron a continuación 0,5 ml de la solución (tampón) respectiva y se trató de nuevo la muestra con ultrasonidos.

Soluciones (tampón) usadas:

ES 2 524 594 T3

- pH 2: 0,03 mol de ácido cítrico, 0,061 mol de cloruro de sodio y 0,0082 mol de ácido sulfúrico hasta 1 l de agua;
- pH 4: 1 litro de agua Millipore se ajusta con ácido clorhídrico 1 N a pH 4,0;
- pH 5: 0,096 mol de ácido cítrico y 0,2 mol de hidróxido de sodio hasta 1 l de agua;
- 5 pH 6: 0,06 mol de ácido cítrico y 0,16 mol de hidróxido de sodio hasta 1 l de agua;
- pH 7,4: 90,0 g de cloruro de sodio, 13,61 g de hidrogenofosfato de potasio y 83,35 g de sosa cáustica 1 N hasta 1 l de agua; esta solución se diluye luego 1:10 con agua Millipore;
- pH 8: 0,013 mol de borax y 0,021 mol de ácido sulfúrico hasta 1 l de agua.

- 10 Se analizan durante un periodo de tiempo de 24 horas a 37° C cada hora respectivamente 5 µl de la solución de muestra por HPLC en cuanto al contenido en sustancia de ensayo no modificada o bien en sustancia activa formada (A). La cuantificación es con el porcentaje de superficie del pico correspondiente.

Procedimiento de HPLC para el ejemplo 2:

- 15 Agilent 1100 con DAD (G1315B), bomba binaria (G1312A), muestreador automático (G1329A), estufa de columna (G1316A), termostato (G1330B); columna: Kromasil 100 C18, 125 mm x 4 mm, 5 µm; temperatura de la columna: 30° C; eluyente A: agua + 5 ml de ácido perclórico/litro, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 90 % de A → 6,0 min 61 % de A → 18,0 min 61 % de A → 20,0 min 10 % de A → 21,0 min 10 % de A → 23,0 min 90 % de A → 26,0 min 90 % de A; caudal: 2,0 ml/min; detección UV: 294 nm.

Procedimiento de HPLC para el ejemplo 7:

- 20 Agilent 1100 con DAD (G1314A), bomba binaria (G1312A), muestreador automático (G1329A), estufa de columna (G1316A), termostato (G1330A); columna: Kromasil 100 C18, 250 mm x 4 mm, 5 µm; temperatura de la columna: 30° C; eluyente A: agua + 5 ml de ácido perclórico/litro, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 90 % de A → 5,0 min 55 % de A → 18,0 min 55 % de A → 20,0 min 10 % de A → 21,0 min 10 % de A → 22,5 min 90 % de A → 25,0 min 90 % de A; caudal: 2,0 ml/min; detección UV: 288 nm.

Procedimiento de HPLC para el ejemplo 8:

- 25 Agilent 1100 con DAD (G1315B), bomba binaria (G1312A), muestreador automático (G1329A), estufa de columna (G1316A), termostato (G1330B); columna: Kromasil 100 C18, 250 mm x 4 mm, 5 µm; temperatura de la columna: 30° C; eluyente A: agua + 5 ml de ácido perclórico/litro, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 90 % de A → 3,0 min 55,5 % de A → 14,0 min 55,5 % de A → 20,0 min 10 % de A → 23,0 min 10 % de A → 26,0 min 90 % de A; caudal: 2,0 ml/min; detección UV: 294 nm.

- 30 Procedimiento de HPLC para el ejemplo 14:

- 35 Agilent 1100 con DAD (G1315A), bomba binaria (G1312A), muestreador automático (G1329A), estufa de columna (G1316A), termostato (G1330A); columna: Kromasil 100 C18, 125 mm x 4 mm, 5 µm; temperatura de la columna: 30° C; eluyente A: agua + 5 ml de ácido perclórico/litro, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 90 % de A → 4,0 min 56 % de A → 18,0 min 56 % de A → 20,0 min 10 % de A → 21,0 min 10 % de A → 23,0 min 90 % de A → 25,0 min 90 % de A; caudal: 2,0 ml/min; detección UV: 294 nm.

Procedimiento de HPLC para el ejemplo 26:

- 40 Agilent 1100 con DAD (G1315A), bomba binaria (G1312A), muestreador automático (G1329A), estufa de columna (G1316A), termostato (G1330A); columna: Kromasil 100 C18, 125 mm x 4 mm, 5 µm; temperatura de la columna: 30° C; eluyente A: agua + 5 ml de ácido perclórico/litro, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 90 % de A → 8,0 min 47 % de A → 18,0 min 47 % de A → 20,0 min 10 % de A → 21,0 min 10 % de A → 22,5 min 98 % de A → 25,0 min 98 % de A; caudal: 2,0 ml/min; detección UV: 294 nm.

Procedimiento de HPLC para el ejemplo 28 y ejemplo 32:

- 45 Agilent 1100 con DAD (G1314A), bomba binaria (G1312A), muestreador automático (G1329A), estufa de columna (G1316A), termostato (G1330A); columna: Kromasil 100 C18, 125 mm x 4 mm, 5 µm; temperatura de la columna: 30° C; eluyente A: agua + 5 ml de ácido perclórico/litro, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 90 % de A → 6,0 min 61 % de A → 18,0 min 61 % de A → 20,0 min 10 % de A → 21,0 min 10 % de A → 23,0 min 90 % de A → 26,0 min 90 % de A; caudal: 2,0 ml/min; detección UV: 294 nm.

Procedimiento de HPLC para el ejemplo 33:

5 Agilent 1100 con DAD (G1314A), bomba binaria (G1312A), muestreador automático (G1329A), estufa de columna (G1316A), termostato (G1330A); columna: Kromasil 100 C18, 125 mm x 4 mm, 5 µm; temperatura de la columna: 30° C; eluyente A: agua + 5 ml de ácido perclórico/litro, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 90 % de A → 4,0 min 56 % de A → 18,0 min 56 % de A → 20,0 min 10 % de A → 21,0 min 10 % de A → 23,0 min 90 % de A → 25,0 min 90 % de A; caudal: 2,0 ml/min; detección UV: 294 nm.

Procedimiento de HPLC para el ejemplo 34:

10 Agilent 1100 con DAD (G1314A), bomba binaria (G1312A), muestreador automático (G1329A), estufa de columna (G1316A), termostato (G1330A); columna: Kromasil 100 C18, 60 mm x 2,1 mm, 3,5 µm; temperatura de la columna: 30° C; eluyente A: agua + 5 ml de ácido perclórico/litro, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 98 % de A → 1,0 min 98 % de A → 9,0 min 2 % de A → 13,0 min 2 % de A → 13,5 min 98 % de A → 15,0 min 98 % de A; caudal: 0,75 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento de HPLC para el ejemplo 35:

15 Agilent 1100 con DAD (G1314A), bomba binaria (G1312A), muestreador automático (G1329A), estufa de columna (G1316A), termostato (G1330A); columna: Kromasil 100 C18, 125 mm x 4 mm, 5 µm; temperatura de la columna: 30° C; eluyente A: agua + 5 ml de ácido perclórico/litro, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 90 % de A → 2,0 min 64 % de A → 18,0 min 64 % de A → 20,0 min 10 % de A → 21,0 min 10 % de A → 23,0 min 90 % de A → 26,0 min 90 % de A; caudal: 2,0 ml/min; detección UV: 294 nm.

En la tabla 2 se representan para ejemplos de realización representativos las relaciones de área de pico (F) respecto a los puntos temporales respectivos en relación a las áreas de pico en el punto de partida:

20

Tabla 2

Ejemplo nº	Valor de pH	% de sustancia de ensayo 4 h [F(t=4h) x 100 / F (t=0h)]	% de sustancia de ensayo 24 h [F(t=24h) x 100 / F (t=0h)]
2	4	100	100
2	7,4	100	68
7	4	100	100
7	5	98	83
7	7,4	0	0
8	4	100	100
8	7,4	82	34
14	4	96	95
14	7,4	100	91
26	4	100	99
26	5	97	92
26	7,4	84	34
28	4	100	99
28	7,4	99	88
32	4	100	100
32	5	100	100
32	6	99	98
32	7,4	96	81
33	4	100	100
33	5	100	97

33	6	78	28
33	7,4	29	0
34	4	100	99
34	7,4	0	0
35	4	98	94
35	7,4	2	0

En este ensayo se constató simultáneamente una reducción del contenido en sustancia ensayo un aumento del compuesto-principio activo pertinente del ejemplo 8A o 9A.

c) Estabilidad *in vitro* en plasma de ratas y humano:

- 5 Se pesó 1 mg de la sustancia de ensayo en un vial de HPLC de 2 ml y se añadió 1,5 ml de DMSO y 1 ml de agua. Para la solución de la sustancia se introdujo el recipiente de la muestra durante aproximadamente 10 segundos en un baño de ultrasonidos. Se añadieron a 0,5 ml de esta solución 0,5 ml de plasma de rata o humano calentado a 37° C. La muestra se agita y se toma para un primer análisis aproximadamente 10 µl (punto temporal t_0). En el periodo de tiempo hasta las 2 horas tras el comienzo de la incubación se toma otras 4-6 alícuotas para la cuantificación. La muestra se mantiene durante el tiempo de ensayo a 37° C. La caracterización y cuantificación se realizan por HPLC.

Procedimiento de HPLC:

- 15 Agilent 1100 con DAD (G1314A), bomba binaria (G1312A), muestreador automático (G1329A), estufa de columna (G1316A), termostato (G1330A); columna: Kromasil 100 C18, 250 mm x 4 mm, 5 µm; temperatura de la columna: 30° C; eluyente A: agua + 5 ml de ácido perclórico/litro, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-8,0 min 53 % de A, 47 % de B; 8,0-18,0 min 53 % de A, 47 % de B; 18,0-20,0 min 90 % de A, 10 % de B; 20,0-21,0 min 90 % de A, 10 % de B; 21,0-22,5 min 98 % de A, 2 % de B; 22,5-25,0 min 98 % de A, 2 % de B; caudal: 2 ml/min; detección UV: 294 nm.

- 20 En la tabla 3 se dan los tiempos respectivos para ejemplos de realización representativos, en los que se generaron tras incubación con plasma de rata al 50 % (ejemplo 33: 30 %) ($t_{50\%A}$ o $t_{30\%A}$) las cantidad máxima posible de compuesto-principio activo (ejemplo 8A o 9A). Para la valoración se tomó la relación de áreas de pico respecto a los puntos de tiempo individuales frente al punto de partida.

Tabla 3

Ejemplo nº	$t_{50\%A}$ [min] en plasma de rata
2	5
7	5
8	5
26	3
31	3
32	90
33	17*
34	10
35	10
* Valor de $t_{30\%A}$ [min]	

d) Farmacocinética por vía i.v. en ratas Wistar:

- 25 En el día de la toma de sustancia se implanta a los animales de ensayo (ratas Wistar macho, peso corporal de 200 a 250 g) con narcosis de Isofluran® un catéter para la toma de sangre en la vena yugular.

El día del ensayo se aplica una dosis definida de sustancia de ensayo como solución con una jeringuilla de vidrio Hamilton® en la vena de la cola (toma de bolo, duración de administración < 10 s). Dentro del periodo de 24 h tras la toma de la sustancia se toman secuencialmente muestras de sangre (de 8 a 10 puntos temporales) por el catéter. Para la obtención de plasma se centrifugan las muestras en tubillos heparinizados. Por punto temporal se adiciona un volumen de plasma definido para la precipitación de proteína con acetonitrilo. Tras centrifugación se determinan cuantitativamente la sustancia de ensayo y dado el caso productos de escisión conocidos de la sustancia de ensayo en el sobrenadante con un procedimiento CL/EM-EM adecuado.

El cálculo de las características farmacocinéticas de la sustancia de ensayo o bien del compuesto-principio activo (A) liberado de esta se realiza como AUC, AUC, C_{max} , $T_{1/2}$ (vida media) y CL (aclaramiento) a partir de las concentraciones en plasma medidas.

Tras aplicación por vía i.v. del compuesto del ejemplo 32 o del ejemplo 33 ya no se podrían detectar estas sustancias en el plasma en el primer punto de medida. Finalmente el principio activo (ejemplo 8A) fue también detectable en el punto temporal de 24 horas.

e) Farmacocinética por vía p.o. en ratas Wistar:

En el día de la toma de sustancia se implanta a los animales de ensayo (ratas Wistar macho, peso corporal de 200 a 250 g) con narcosis de Isofluran® un catéter para la toma de sangre en la vena yugular.

El día del ensayo se aplica una dosis definida de sustancia de ensayo como solución con una sonda exofágica en el estómago. Dentro del periodo de 24 h tras la toma de la sustancia se toman secuencialmente muestras de sangre (de 8 a 12 puntos temporales) por el catéter. Para la obtención de plasma se centrifugan las muestras en tubillos heparinizados. Por punto temporal se adiciona un volumen de plasma definido para la precipitación de proteína con acetonitrilo. Tras centrifugación se determinan cuantitativamente la sustancia de ensayo y dado el caso productos de escisión conocidos de la sustancia de ensayo en el sobrenadante con un procedimiento CL/EM-EM adecuado.

El cálculo de las características farmacocinéticas de la sustancia de ensayo o bien del compuesto-principio activo (A) liberado de esta se realiza como AUC, AUC, C_{max} , $T_{1/2}$ (vida media) a partir de las concentraciones en plasma medidas.

Tras aplicación por vía p.o. del compuesto del ejemplo 2, ejemplo 7, ejemplo 8 o ejemplo 33 ya no se podrían detectar estas sustancias en el plasma en el primer punto de medida. Finalmente el principio activo (ejemplo 8A) fue también detectable en el punto temporal de 24 horas.

f) Medidas hemodinámicas en ratas narcotizadas:

Se narcotizan ratas Wistar (de 250 a 300 g de peso corporal: compañía Harlan- Winkelmann) con Isofluran® al 5 %. La narcosis se mantiene con Isofluran® al 2 % y aire a presión en una máscara de narcosis. Se deja libre la *A. carotis* y se incorpora un catéter Tip (transductor Miliar Micro-Tip, 2 French; compañía HSE) y se avanza hasta el ventrículo izquierdo. A continuación se incorpora un segundo catéter en la *v. jugularis*. Por este catéter se infunden solución de placebo y soluciones de sustancia de ensayo en concentración creciente a los animales. Al mismo tiempo se realiza la medida de la función cardiaca (como frecuencia cardiaca, presión ventricular izquierda, contractabilidad (dp/dt), presión diastólica final ventricular izquierda) por el catéter ventricular izquierdo. Mediante la retirada del catéter del ventrículo izquierdo en la aorta se puede medir también la presión arterial sistémica.

g) Medidas de la presión arterial y de la frecuencia cardiaca en ratas despiertas:

A ratas espontáneamente hipertensivas despiertas (ratas SH), que portan un emisor interno, que puede medir de forma duradera tanto la presión arterial como también la frecuencia cardiaca (registro telemétrico de parámetros hemodinámicos), se administran por vía oral sustancias de ensayo en distintas dosificaciones. A continuación se representan gráficamente durante 24 horas la presión arterial y la frecuencia cardiaca y sus modificaciones.

En la tabla 4 se reproduce la reducción de frecuencia cardiaca máxima tras una toma p.o. de 3 mg/kg del compuesto del ejemplo 32 o ejemplo 33 en comparación con la sustancia activa (ejemplo 8A):

Tabla 4

Ejemplo nº	Dosificación	Reducción de frecuencia cardiaca
8A	3 mg/kg	10 %
32	3 mg/kg	10 %
33	3 mg/kg	10 %

C. Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden transformar como sigue en preparaciones farmacéuticas:

Comprimidos:

Composición:

- 5 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 50 mg de lactosa (monohidratada), 50 mg de almidón de maíz (nativo), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (compañía BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

Peso del comprimido: 212 mg. Diámetro: 8 mm, radio de curvatura: 12 mm.

Preparación:

- 10 Se granulan la mezcla del compuesto de acuerdo con la invención, lactosa y almidón con una solución de PVP al 5 % (m/m) en agua. Tras el secado, se mezcla el granulado con el estearato de magnesio durante 5 minutos. Se comprime esta mezcla con una prensa de comprimidos habitual (para formato del comprimido, véase anteriormente) Como valor nominal para la compresión, se usa una fuerza de prensa de 15 kN.

Suspensión administrable por vía oral:

- 15 Composición:

1.000 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 1.000 mg de etanol (al 96 %), 400 mg de Rhodigel® (goma xantana de la compañía FMC, Pennsylvania, EE.UU.) y 99 g de agua.

Una monodosis de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención corresponde a 10 ml de suspensión para vía oral.

- 20 Preparación:

Se suspende el Rhodigel en etanol, se añade a la suspensión el compuesto de acuerdo con la invención. Se realiza la adición del agua con agitación. Hasta que termina el hinchamiento del Rhodigel, se agita aproximadamente durante 6 horas

Disolución administrable por vía oral:

- 25 **Composición:**

500 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 2,5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. Una monodosis de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención corresponde a 20 g de disolución para vía oral.

Preparación:

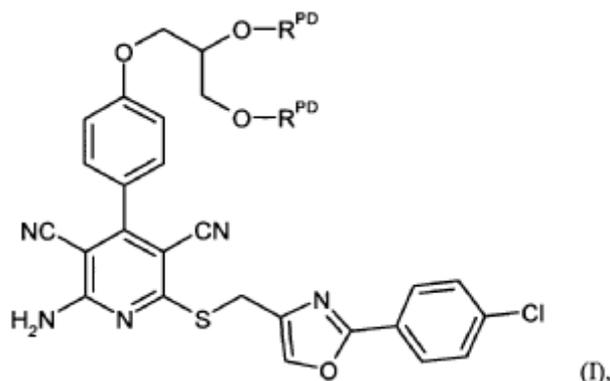
- 30 Se suspende el compuesto de acuerdo con la invención en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. El proceso de agitación se continúa hasta la disolución completa del compuesto de acuerdo con la invención.

Disolución por vía i.v.:

- 35 Se disuelve el compuesto de acuerdo con la invención a una concentración por debajo de la solubilidad de saturación en un disolvente fisiológicamente tolerable (por ejemplo disolución isotónica de sal común, disolución de glucosa al 5 % y/o disolución de PEG 400 al 30 %, que se ajusta respectivamente a un valor de pH de 3-5). Se esteriliza la disolución por filtración dado el caso y/o se envasa en recipientes para inyección estériles y libres de pirógenos.

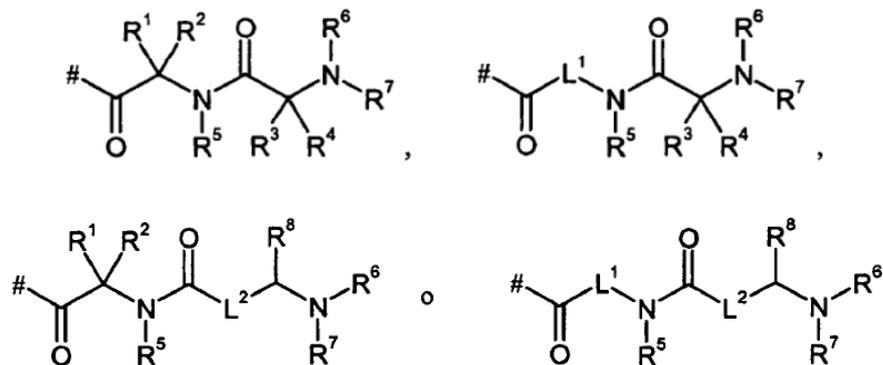
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



en la que

5 R^{PD} representa un grupo de fórmula



en los que

significa el punto de unión con el átomo de O respectivo,

10 L^1 significa alcan-(C₂-C₄)-diílo de cadena lineal,

L^2 significa alcan-(C₁-C₃)-diílo de cadena lineal,

15 R^1 y R^3 son iguales o distintos y significan independientemente uno de otro hidrógeno o metilo (alanina), propan-2-ilo (valina), propan-1-ilo (norvalina), 2-metilopropan-1-ilo (leucina), 1-metilopropan-1-ilo (isoleucina), butan-1-ilo (norleucina), terc-butilo (2-terc-butilglicina), fenilo (2-fenilglicina), bencilo (fenilalanina), p-hidroxibencilo (tirosina), indol-3-il-metilo (triptófano), imidazol-4-ilmetilo (histidina), hidroximetilo (serina), 2-hidroxietilo (homoserina), 1-hidroxietilo (treonina), mercaptometilo (cisteína), metilotiometilo (s-metilcisteína), 2-mercaptoetilo (homocisteína), 2-metilotioetilo (metionina), carbamoilmetilo (asparagina), 2-carbamoiletilo (glutamina), carboximetilo (ácido aspártico), 2-carboxietilo (ácido glutámico), 4-aminobutan-1-ilo (lisina), 4-amino-3-hidroxi-1-ilo (hidroxilisina), 3-aminopropan-1-ilo (ornitina), 2-aminoetilo (ácido 2,4-diaminobutírico), aminometilo (ácido 2,3-diaminopropiónico), 3-guanidinopropan-1-ilo (arginina), 3-ureidopropan-1-ilo (citrulina),

R^2 y R^4 significan independientemente uno de otro hidrógeno o metilo,

o

25 R^1 y R^2 o R^3 y R^4 están unidos respectivamente entre sí y juntos forman con el átomo al que están unidos conjuntamente, un carbociclo saturado de 3 a 6 miembros,

R^5 significa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

o

R⁵ está unido con R¹ y ambos forman junto con los átomos a los que están unidos un anillo de pirrolidina o de piperidina,

R⁶ y R⁷ son iguales o distintos y significan independientemente uno de otro hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), que puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, monoalquil (C₁-C₄)-amino o di-alquil (C₁-C₄)-amino,

5 R⁶ y R⁷ están unidos entre sí y junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forma un heterociclo saturado de 5 ó 6 miembros, que contienen un heteroátomo del anillo adicional del grupo de N y O y puede estar sustituido una o dos veces, iguales o distintas, con alquilo (C₁-C₄), amino, hidroxilo y/o alcoxi (C₁-C₄),

o

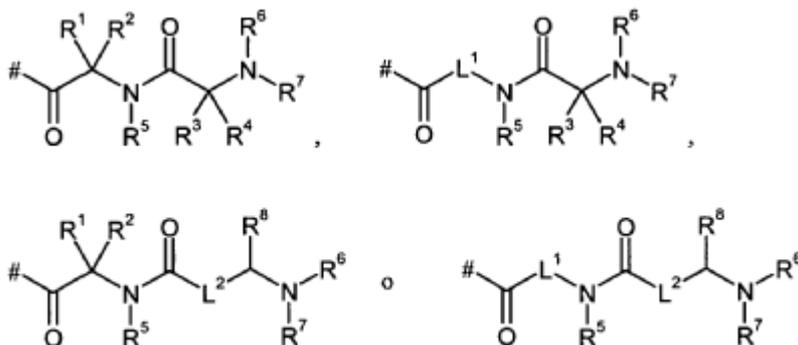
10 R⁶ está unido con R³ y ambos forman junto con los átomos a los que están unidos un anillo de pirrolidina o de piperidina,

R⁸ significa hidrógeno o carboxilo,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que

R^{PD} representa un grupo de fórmula



15

en los que

significa el punto de unión con el átomo de O respectivo,

L¹ significa etan-1,2-diilo,

L² significa metanodiilo o etan-1,2-diilo,

20 R¹ significa hidrógeno, metilo, propan-2-ilo, 1-metilpropan-1-ilo, 2-metilpropan-1-ilo, bencilo, p-hidroxibencilo, hidroximetilo o 1-hidroxietilo,

R² significa hidrógeno,

25 R³ significa hidrógeno, metilo, propan-2-ilo, 1-metilpropan-1-ilo, 2-metilpropan-1-ilo, bencilo, imidazol-4-ilmtilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, carbamoilmetilo, 2-carbamoil-etilo, carboximetilo, 2-carboxietilo, 4-aminobutan-1-ilo, 3-aminopropan-1-ilo, 2-aminoetilo, aminometilo o 3-guanidinopropan-1-ilo,

R⁴ significa hidrógeno,

R⁵ significa hidrógeno o metilo,

o

R⁵ está unido con R¹ y ambos forman junto con los átomos a los que están unidos un anillo de pirrolidina,

30 R⁶ significa hidrógeno o metilo,

o

R⁶ está unido con R³ y ambos forman junto con los átomos a los que están unidos un anillo de pirrolidina,

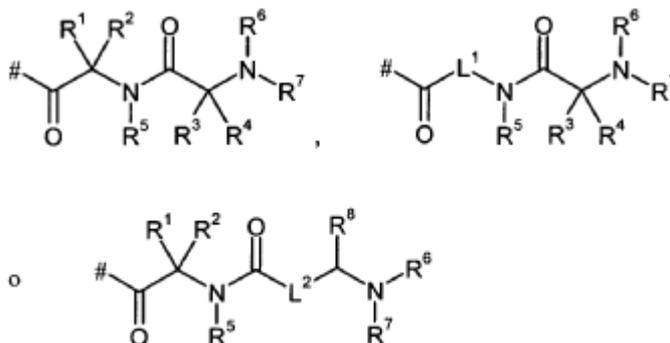
R⁷ significa hidrógeno o metilo,

R⁸ significa hidrógeno o carboxilo,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

3. Compuesto de fórmula (I) según las reivindicaciones 1 ó 2, en la que

R^{PD} representa un grupo de fórmula



5

en los que

significa el punto de unión con el átomo de O respectivo,

L¹ significa etan-1,2-diilo,

L² significa metanodiilo,

10 R¹ significa hidrógeno, metilo, propan-2-ilo, 1-metilpropan-1-ilo, 2-metilpropan-1-ilo, hidroximetilo o 1-hidroxietilo,

R² significa hidrógeno,

R³ significa hidrógeno, metilo, propan-2-ilo, 1-metilpropan-1-ilo, 2-metilpropan-1-ilo, imidazol-4-ilmetilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-carboxietilo, 4-aminobutan-1-ilo, 3-amino-propan-1-ilo o 2-aminoetilo,

15 R⁴ significa hidrógeno,

R⁵ significa hidrógeno,

R⁶ significa hidrógeno o metilo, o

R⁶ está unido con R³ y ambos forman junto con los átomos a los que están unidos un anillo de pirrolidina,

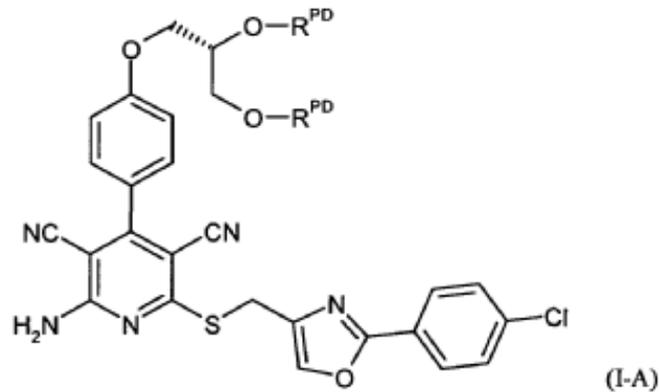
R⁷ significa hidrógeno, y

20 R⁸ significa hidrógeno,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

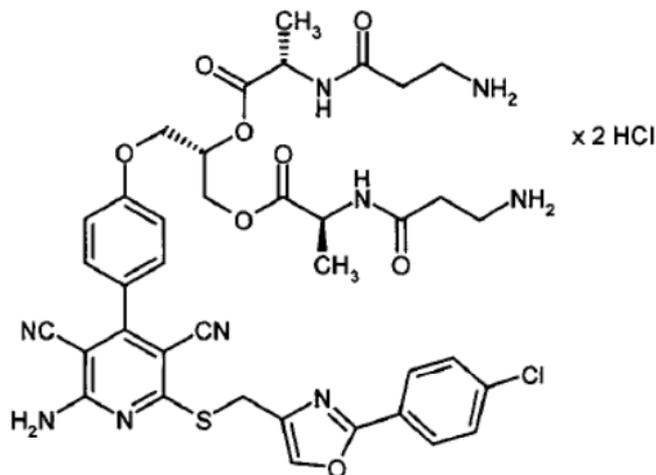
4. Compuesto de fórmula (I) según las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en el que los dos grupos R^{PD} son idénticos, así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

5. Compuesto según las reivindicaciones 1, 2, 3 ó 4 con la fórmula (I-A)



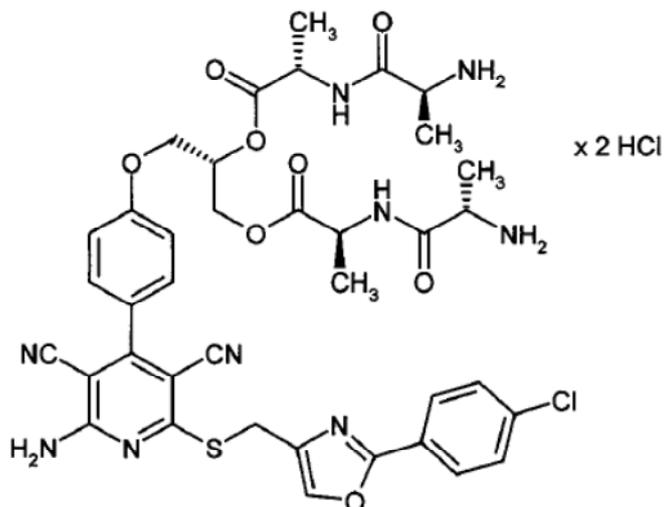
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

6. Compuesto diclorhidrato de (2S,2'S)-bis{2-[(3-aminopropanoil)amino]propanoato de (2S)-3-{4-[2-amino-6-{{2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-diciano-piridin-4-il]fenoxi}propan-1,2-diilo

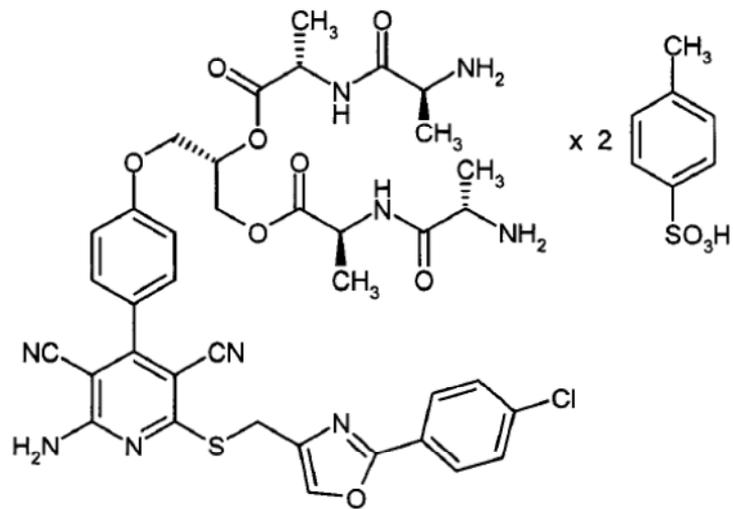


5

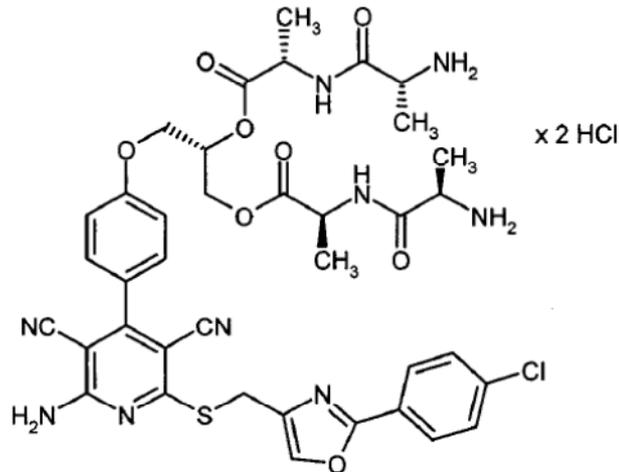
7. Compuesto diclorhidrato de (2S,2'S)-bis{2-[(2S)-2-aminopropanoil]amino}propanoato de (2S)-3-{4-[2-amino-6-{{2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-diciano-piridin-4-il]fenoxi}propan-1,2-diilo



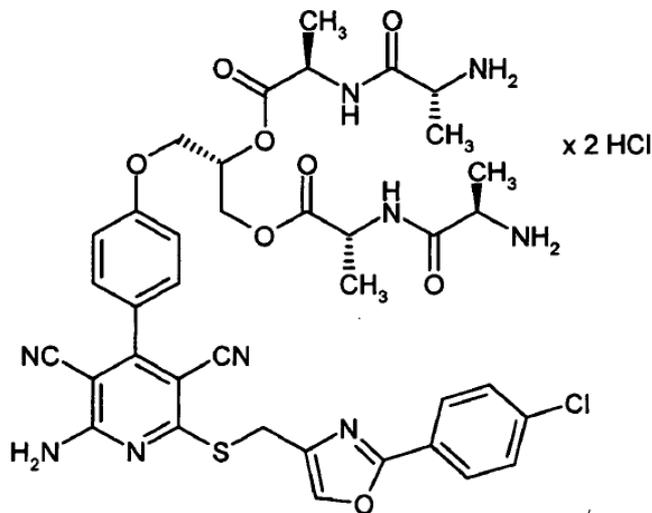
10 8. Compuesto sal de ácido bis(4-metilbencenosulfónico) de (2S,2'S)-bis{2-[(2S)-2-aminopropanoil]amino}propanoato de (2S)-3-{4-[2-amino-6-{{2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-diciano-piridin-4-il]fenoxi}propan-1,2-diilo



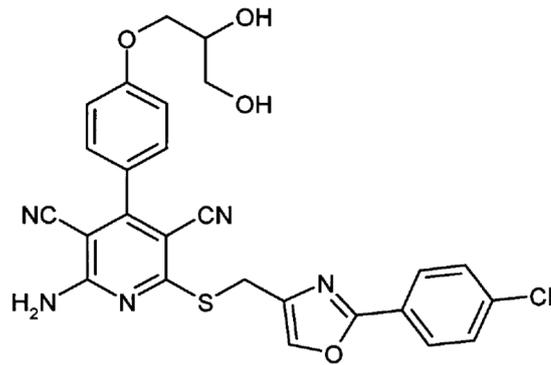
9. Compuesto diclorhidrato de (2S,2'S)-bis{2-[[2-(2R)-2-amino-3-metil]amino]propanoato de (2S)-3-{4-[2-amino-6-[[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil]sulfanil]-3,5-diciano-piridin-4-il]fenoxi}propan-1,2-diilo



5 10. Compuesto diclorhidrato de (2R,2'R)-bis{2-[[2-(2R)-2-amino-3-metil]amino]propanoato de (2S)-3-{4-[2-amino-6-[[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil]sulfanil]-3,5-diciano-piridin-4-il]fenoxi}propan-1,2-diilo

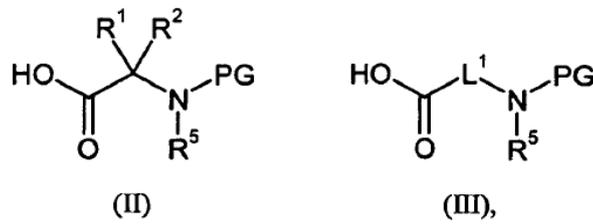


11. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I), como se define en las reivindicaciones 1 a 10, en el que los dos grupos R^{PD} son respectivamente idénticos, caracterizado por que el compuesto (A)



bien

[A] se esterifica en un disolvente inerte en presencia de un agente de condensación en primer lugar con dos o más equivalentes de un aminoácido de fórmulas (II) o (III)



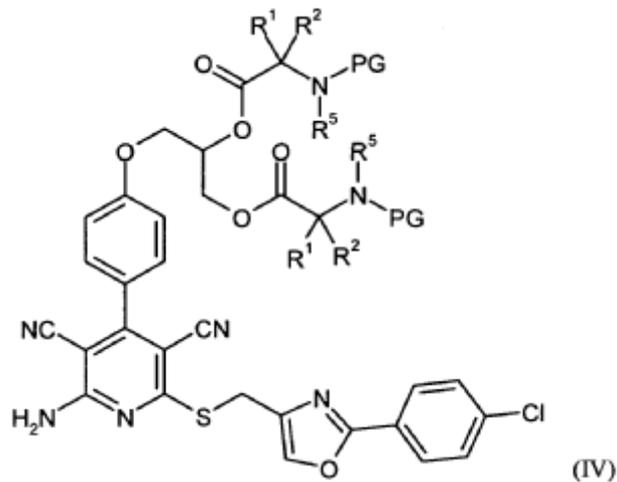
5

en las que L¹, R¹, R² y R⁵ tienen los significados dados en las reivindicaciones 1 a 5

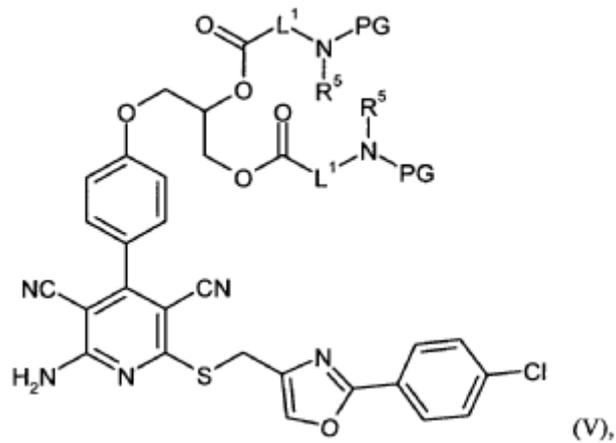
y

PG representa un grupo protector de amino temporal como, por ejemplo, terc-butoxi-carbonilo,

dando un compuesto de fórmulas (IV) o (V)

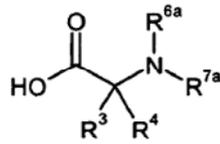


10

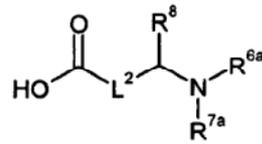


en las que L^1 , PG, R^1 , R^2 y R^5 tienen los significados dados anteriormente,

estos tras escisión de grupos protectores PG en un disolvente inerte en presencia de un agente de condensación se acoplan con dos o más equivalentes de un aminoácido fórmulas (VI) o (VII)



(VI)



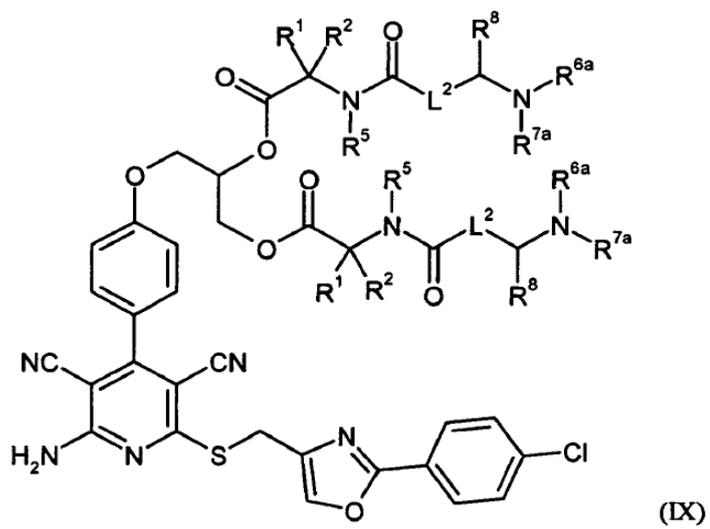
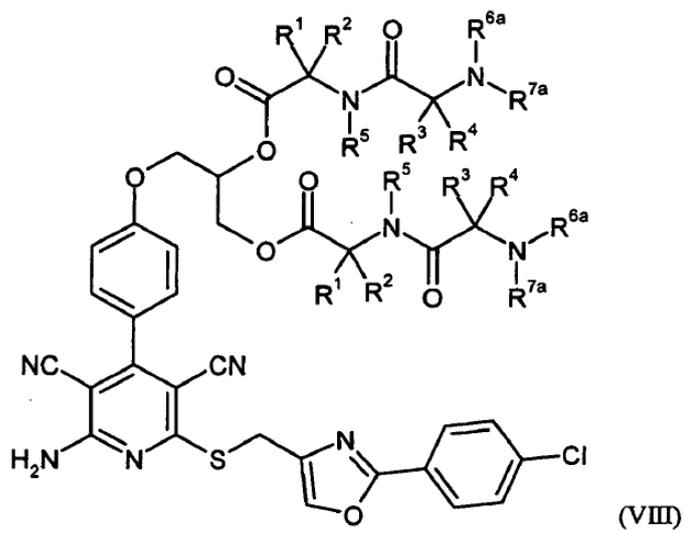
(VII),

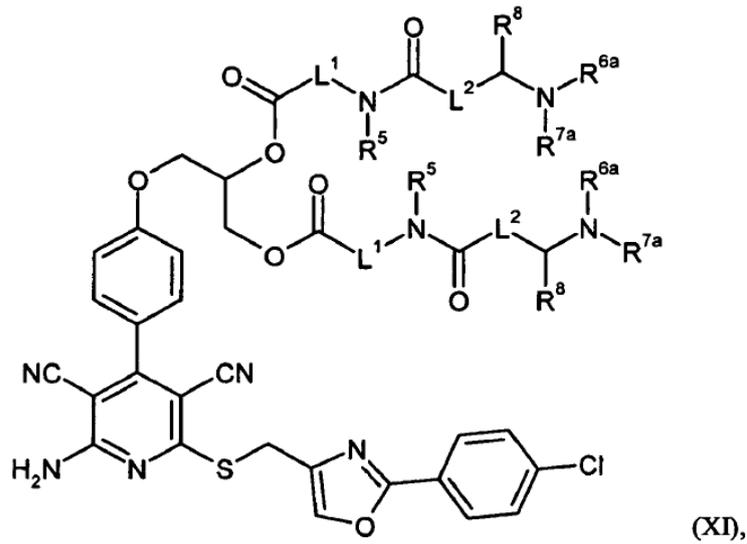
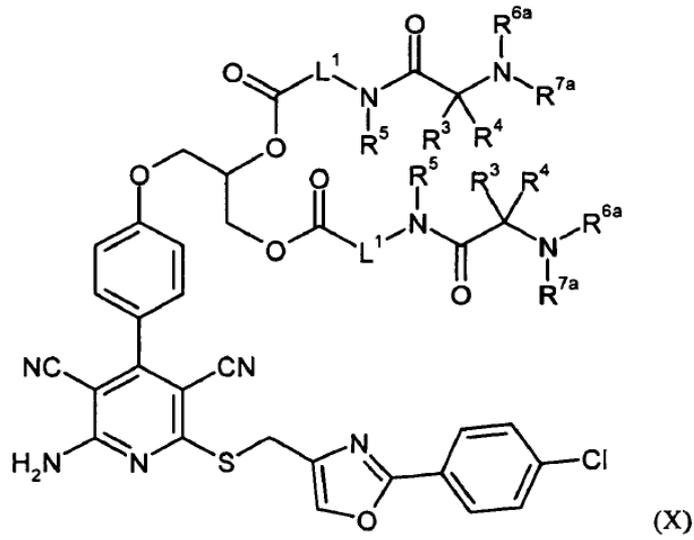
5

en las que L^2 , R^3 , R^4 y R^8 tienen los significados dados en las reivindicaciones 1 a 5 y

R^{6a} y R^{7a} son iguales o distintos y tienen los significados dados en las reivindicaciones 1 a 5 de R^6 o R^7 o representan un grupo protector de amino temporal,

dando un compuesto de fórmulas (VIII), (IX), (X) o (XI)

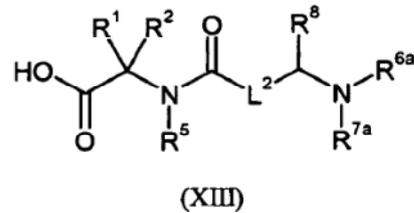
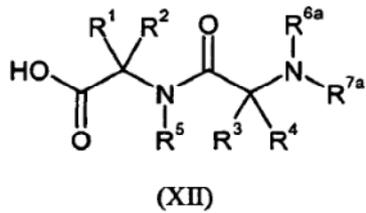


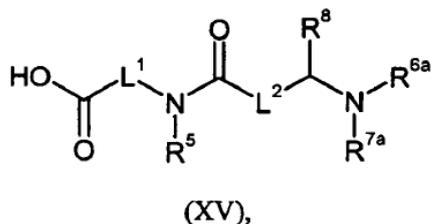
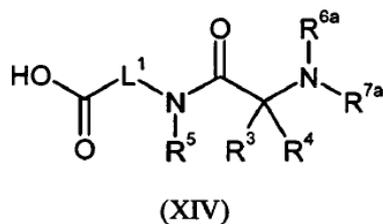


en las que L^1 , L^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{6a} , R^{7a} y R^8 tienen respectivamente los significados dados anteriormente, y a continuación se separan de nuevo dado el caso grupos protectores presentes

o

- 5 [B] se acoplan en un disolvente inerte en presencia de un agente de condensación con dos o más equivalentes de un ácido carboxílico de fórmulas (XII), (XIII), (XIV) o (XV)





en las que L¹, L², R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁸ tienen los significados dados en las reivindicaciones 1 a 5

y

- 5 R^{6a} y R^{7a} son iguales o diferentes y tienen los significados dados en las reivindicaciones 1 a 5 de R⁶ o R⁷ o representan un grupo protector de amino temporal,

dando uno de los compuestos (VIII), (IX), (X) o (XI) indicados en la variante [A] y a continuación se separan de nuevo dado el caso grupos protectores presentes

- 10 y se transforman los compuestos de fórmula (I) resultantes respectivamente dado el caso con los (i) disolventes y/o (ii) ácidos o bases correspondientes en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

12. Compuesto, como se define en una de las reivindicaciones 1 a 10, para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.

13. Compuesto, como se define en una de las reivindicaciones 1 a 10, para el uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades cardiovasculares.

- 15 14. Uso de un compuesto, como se define en una de las reivindicaciones 1 a 10, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades cardiovasculares.

15. Medicamento que contiene un compuesto, como se define en una de las reivindicaciones 1 a 10, dado el caso en combinación con uno o varios coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados.

- 20 16. Medicamento que contiene un compuesto, como se define en una de las reivindicaciones 1 a 10, en combinación con uno o varios principios activos adicionales.

17. Medicamento según las reivindicaciones 15 ó 16 para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades cardiovasculares.