

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 668 902**

51 Int. Cl.:

**C07C 323/58** (2006.01)

**A61K 31/10** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

**A61P 27/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.10.2013 PCT/EP2013/072203**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.05.2014 WO14064166**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.10.2013 E 13783036 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.02.2018 EP 2912015**

54 Título: **Inhibidores mixtos de la aminopeptidasa N y de la neprilisina**

30 Prioridad:

**23.10.2012 FR 1260097**

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

**23.05.2018**

73 Titular/es:

**PHARMALEADS (100.0%)  
11, Rue Watt  
75013 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**ROQUES, BERNARD PIERRE;  
FOURNIE-ZALUSKI, MARIE-CLAUDE y  
PORAS, HERVÉ**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

ES 2 668 902 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

Inhibidores mixtos de la aminopeptidasa N y de la neprilisina.

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a unos inhibidores mixtos de la aminopeptidasa N y de la neprilisina, enzimas implicadas en la degradación de las encefalinas.

10 **Antecedentes de la invención**

Las encefalinas, Tyr-Gly-Gly-Phe-Met(Leu) son unos ligandos endógenos de los receptores opioides  $\mu$  y  $\delta$  y están implicadas en la regulación de los flujos nociceptivos tanto a nivel del sistema nervioso central como a nivel periférico. Sin embargo, administrados por vía i.c.v. a roedores, estos péptidos inducen solo una respuesta analgésica muy breve, debido a su inactivación *in vivo* muy rápida, incluso en humanos (Mosnaim *et al.* (2008) Neurochem. Res., 33, 81-86), aunque su afinidad por los receptores opioides es similar a la de la morfina. Dos metalopeptidasas son responsables de esta inactivación: la aminopeptidasa N (APN, EC 3.4.11.2) y la neprilisina (NEP, EC 3.4.24.11) que escinden respectivamente el enlace Tyr<sup>1</sup>-Gly<sup>2</sup> y el enlace Gly<sup>3</sup>-Phe<sup>4</sup> de las encefalinas, dando lugar así a unos metabolitos inactivos (Roques *et al.* (1993) Pharmacol. Rev., 45, 87-146).

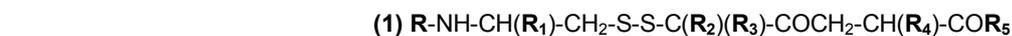
Se conocen unos inhibidores mixtos de estas dos enzimas que, protegiendo completamente las encefalinas endógenas de su degradación enzimática, revelan las actividades farmacológicas, en particular analgésicas y antidepresivas, de las encefalinas (Noble *et al.* (2007) Expert. Opin. Ther. Targets, 11, 145-149). Estos inhibidores, descritos en la técnica anterior, son unos hidroxamatos (FR 2 518 088 y FR 2 605 004), unos compuestos aminofosfínicos (FR 2 755 135, FR 2 777 780, FR 0 855 015), unos derivados de aminoácidos con función tiol (FR 2 651 229, FR 0 510 862, FR 0 604 030, FR 0 853 092), unos péptidos endógenos (Wisner *et al.*, PNAS (2006), 103, 17979-17984). Estas diferentes moléculas presentan unas propiedades fisicoquímicas (solubilidad) y farmacodinámicas (biodisponibilidad) que les dan una eficacia farmacológica por vía intravenosa o por vía oral en diferentes tipos de dolores, en particular los dolores agudos o crónicos por exceso de nocicepción (Noble *et al.* (2007) Expert. Opin. Ther. Targets, 11, 145-149) y neuropáticos (Menendez *et al.* (2008) Eur J Pharmacol, 596, 50-55; Thibault *et al.* (2008) Eur. J. Pharmacol., 600, 71-77).

Sin embargo, ninguno de los inhibidores mixtos descritos hasta la fecha permite obtener una respuesta analgésica rápida, intensa y con una duración de acción bastante larga en el caso de dolores vivos (post-operatorios, cancerosos, traumáticos, dentales, etc.) después de la administración por vía intravenosa, a dosis bajas que permiten un uso en perfusión prolongada en un vehículo utilizable en clínica.

El objetivo de la invención es proporcionar unos compuestos que presenten las propiedades beneficiosas de las sustancias morfínicas sobre el sistema nervioso central, en particular la analgesia, los efectos comportamentales (disminución de la componente emocional del dolor y respuestas antidepresivas) sin sus inconvenientes principales centrales (habitación, dependencia física y psíquica, depresión respiratoria) y periféricas (estreñimiento). Por otro lado, sería ventajoso que los compuestos presenten unos efectos periféricos beneficiosos (antiinflamatorio y antineuropático) sin los inconvenientes enunciados anteriormente.

45 **Breve descripción de la invención**

La invención se refiere a unos compuestos que poseen la fórmula general (I) siguiente:



siendo R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tales como se definen en la reivindicación 1.

La invención se refiere también a unas composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos un compuesto de la presente invención.

La invención se refiere asimismo a unas composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos un compuesto de la presente invención y por lo menos un compuesto seleccionado de entre la morfina y sus derivados, los endocannabinoides y los inhibidores de su metabolismo, los derivados de GABA tales como la gabapentina o la pregabalina, la duloxetina o la metadona.

Finalmente, la invención se refiere a unos compuestos de la presente invención o composiciones farmacéuticas que los contienen para su utilización como analgésico, ansiolítico, antidepresivo o antiinflamatorio.

65 **Breve descripción de las figuras**

Figura 1: respuesta antinociceptiva inducida después de la inyección intravenosa de compuestos según la

presente invención (10 mg/kg) - Ensayo de la placa caliente en el ratón.

### Definición

5 Los grupos alquilo designan las cadenas hidrocarbonadas lineales o ramificadas de C1, C2, C3, C4, C5 o C6, en particular los radicales metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo o *t*-butilo.

10 Unos ejemplos de heterociclos de 5 o 6 átomos, aromáticos o saturados, que comprenden por lo menos un átomo de azufre, de oxígeno o de nitrógeno incluyen los radicales siguientes: tienilo, pirrolilo, imidazoilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidilo, piperazinilo, tiadiazolilo, furilo, piranilo, isoxazolilo, morfolinilo, furazanilo, oxazolilo, oxazolidinilo y oxazolinilo.

15 El término "halógeno" tal como se designa en la presente memoria designa un cloro, un bromo, un yodo o un flúor.

### Descripción detallada de la invención

20 Los compuestos de la presente invención corresponden a la asociación, por medio de un puente disulfuro, de un inhibidor de APN y de un inhibidor de NEP, capaces de inhibir la actividad de estas dos enzimas a concentraciones nanomolares. Este puente disulfuro se escinde *in vivo* y libera los dos inhibidores que interactuarán con su diana respectiva (NEP o APN) (Fournié-Zaluski *et al.* (1992) J. Med. Chem., 35, 2473-2481).

25 Los inhibidores de NEP descritos hasta la fecha poseen generalmente una unidad peptídica y por lo tanto uno o varios enlaces amida. Por ejemplo, unos derivados peptidomiméticos que comprenden por lo menos un enlace amida y que comprenden además una unidad disulfuro se han descrito en los artículos de Roques *et al.* (Nature Rev. Drug Discov. (2012) 11, 292-311), Noble *et al.* 1992 (Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 261 (1992), 1, 181-190), Noble *et al.* 1997 (Pain 73 (97), 383-391) o en los documentos de patente WO 2009/138436 y FR 2 892 413. Además, poseen generalmente un peso molecular (PM) superior a 500 Da. Estas características son poco favorables al paso de barreras fisiológicas, intestinales por ejemplo y estos productos presentan así una biodisponibilidad oral bastante reducida. Este es también el caso para el paso de la barrera hemato-encefálica.

35 La estructura de los inhibidores de NEP útiles en la presente invención y que permiten paliar estos inconvenientes se caracteriza por: i) una unidad tio-cetónica original capaz de interactuar con el zinc de NEP de manera mono o bidentada, ii) una ausencia de unidad peptídica (por lo tanto desprovisto de enlace amida), iii) un esqueleto que comprende un mínimo de grupos que permiten alcanzar una afinidad nanomolar para NEP, iv) un bajo peso molecular.

40 Los compuestos de la presente invención poseen la fórmula general (1) siguiente:



en la que:

- 45 a) **R** representa:
- un hidrógeno;
  - 50 - un grupo alcoxilquicarbonilo R'C(O)OCH(R'')OC(O)- en el que R' y R'' representan, independientemente uno del otro, un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono;
  - b) **R<sub>1</sub>** representa un grupo alquilo, lineal o ramificado, de 1 a 6 átomos de carbono, sustituido o no, por un grupo -OR''', -SOR''' o -SR''', representando R''' un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, sustituido o no, por uno o varios átomos de halógeno;
  - 55 c) **R<sub>2</sub>** representa:
    - un grupo alquilo, lineal o ramificado, de 1 a 6 átomos de carbono, sustituido o no, por:
      - 60 - un grupo -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub> o -SOR<sub>6</sub>, representando R<sub>6</sub> un hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 4 carbonos, un grupo fenilo o bencilo;
      - 65 - un grupo -CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, representando R<sub>7</sub> un hidrógeno, un grupo alquilo, lineal o ramificado, que comprende de 2 a 4 átomos de carbono o un grupo bencilo;

- 5
- un grupo  $-NR_8R_9$ , representando  $R_8$  y  $R_9$ , independientemente uno del otro, un hidrógeno, un grupo alquilo, lineal o ramificado, de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo fenilo o bencilo, o con  $-NR_8R_9$ , tomados juntos, representando un heterociclo saturado de 5 o 6 eslabones que comprende uno o varios heteroátomos seleccionados de entre N o O, representando preferentemente una morfolina o una piperidina; o
- 10
- un grupo carboxamida  $-CONR_8R_9$ , con  $-NR_8R_9$  tal como se ha definido anteriormente;
  - un grupo fenilo, sustituido o no, por uno o varios halógenos seleccionado de entre el flúor o el bromo, un grupo alcoxi  $-OR_6$ , teniendo  $R_6$  la misma definición que anteriormente o por un grupo fenilo;
- 15
- un heterociclo aromático de 5 o 6 eslabones que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionado(s) de entre el oxígeno, el nitrógeno y el azufre;
  - un compuesto cíclico saturado de 5 o 6 eslabones o heterociclo saturado de 5 o 6 eslabones que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados de entre el oxígeno, el nitrógeno y el azufre;
- 20
- un compuesto cíclico saturado de 5 o 6 eslabones o heterocíclico saturado de 5 o 6 eslabones que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados de entre el oxígeno, el nitrógeno y el azufre; o
  - un grupo fenilo sustituido o no por uno o varios halógenos tomados entre el flúor o el bromo, o por un grupo  $-OR_5$ , teniendo  $R_5$  la misma definición que anteriormente;
- 25
- y  $R_3$  representa un hidrógeno; o
- $R_2$  y  $R_3$  son idénticos y representan un grupo alquilo, lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono; o
- 30
- $-C(R_2)(R_3)-$ , tomados juntos representan:
- un compuesto cíclico saturado de 5 eslabones enlazado, o no, a un ciclo aromático (que conduce por ejemplo al ciclo indanilo);
  - un compuesto cíclico saturado de 6 eslabones;
- 35
- un compuesto heterocíclico saturado de 6 eslabones que comprende 1 heteroátomo, en la posición 4, seleccionado de entre el oxígeno, el nitrógeno y el azufre, en el que cuando el heteroátomo es el nitrógeno, el nitrógeno está sustituido o no por un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo fenilo, bencilo o un grupo alcanóilo;
- 40
- d)  $R_4$  representa:
- un grupo alquilo, lineal o ramificado, de 1 a 6 átomos de carbono, sustituido o no, por:
- 45
- un grupo  $-OR_6$ ,  $-SR_6$  o  $-SOR_6$ , representando  $R_6$  un hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 4 carbonos, un grupo fenilo o bencilo;
  - un grupo  $-CO_2R_7$ , representando  $R_7$  un hidrógeno, un grupo alquilo, lineal o ramificado, que comprende de 2 a 4 átomos de carbono, un grupo bencilo;
- 50
- un grupo  $-NR_8R_9$ , representando  $R_8$  y  $R_9$ , independientemente uno del otro, un hidrógeno, un grupo alquilo, lineal o ramificado, de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo fenilo o bencilo, o  $-NR_8R_9$ , tomados juntos, representando un heterociclo saturado de 5 o 6 eslabones que comprende uno o varios heteroátomos seleccionados de entre N o O, representando preferentemente una morfolina o una piperidina;
- 55
- un grupo carboxamida  $-CONR_8R_9$ , con  $-NR_8R_9$  tal como se ha definido anteriormente;
  - un grupo fenilo sustituido o no, por:
    - uno o varios halógenos seleccionados de entre el flúor o el bromo;
    - un grupo  $-OR_6$ , teniendo  $R_6$  la misma definición que anteriormente;
    - un grupo fenilo o tienilo;
- 60
- un heterociclo aromático de 5 o 6 eslabones que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionado(s) de entre el oxígeno, el nitrógeno y el azufre; o
- 65

- un compuesto cíclico saturado de 5 o 6 eslabones o heterocíclico saturado de 5 o 6 eslabones que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados de entre el oxígeno, el nitrógeno y el azufre;
- 5 - un grupo fenilo, sustituido o no, por:
  - uno o varios halógenos, en particular el flúor o el bromo;
  - un grupo -OR<sub>6</sub>, teniendo R<sub>6</sub> la misma definición que anteriormente;
  - 10 ▪ un fenilo;
  - un heterociclo aromático de 5 o 6 eslabones que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados de entre el oxígeno, el nitrógeno y el azufre;
- 15 e) **R<sub>5</sub>** representa:
  - un grupo hidroxilo;
  - 20 - un grupo -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, representando R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub>, independientemente uno del otro, un hidrógeno, un grupo alquilo, lineal o ramificado, de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo fenilo o bencilo, o con -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, tomados juntos, representando un heterociclo de 5 o 6 eslabones, que comprende uno o varios heteroátomos seleccionados de entre N o O, representando preferentemente una morfolina o una piperidina;
  - 25 - un grupo alcoxi -OR<sub>10</sub>, representando R<sub>10</sub>:
    - un grupo alquilo, lineal o ramificado, que comprende de 2 a 6 átomos de carbono;
    - 30 ▪ un grupo bencilo;
    - un grupo -CHR<sub>11</sub>-COOR<sub>12</sub>, -CHR<sub>11</sub>-O-C(=O)R<sub>12</sub>, -CHR<sub>11</sub>- o -C(=O)-OR<sub>12</sub> en los que R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> representan, independientemente uno del otro, un grupo alquilo, lineal o ramificado, de 1 a 6 átomos de carbono.

Los compuestos de la presente invención pueden estar en forma de sales de adición farmacológicamente aceptables, tales como las sales de adición de los compuestos de fórmula (1) con unos ácidos minerales u orgánicos, cuando la función amina está libre, o bases minerales u orgánicas cuando la función ácida está libre.

40 Las protecciones de las partes N-terminal y/o C-terminal por los grupos R y R<sub>5</sub> se realizan generalmente para favorecer la biodisponibilidad por las diferentes vías de administración.

En unas formas de realización particulares de la invención, los compuestos poseen la fórmula general (1) en la que **R<sub>2</sub>** representa un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por:

- un grupo fenilo;
- 50 ▪ un grupo fenilo sustituido por uno o varios halógenos seleccionados de entre el flúor o el bromo;
- un heterociclo aromático de 5 o 6 eslabones que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionado(s) de entre el oxígeno, el nitrógeno y el azufre;
- 55 ▪ un compuesto cíclico saturado de 5 o 6 eslabones o heterocíclico saturado de 5 o 6 eslabones que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados de entre el oxígeno, el nitrógeno y el azufre;

y **R<sub>3</sub>** representa un hidrógeno; o

**R<sub>2</sub>** y **R<sub>3</sub>** son idénticos y representan un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, o

60 **-C(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)-**, tomados juntos, representan:

- un compuesto cíclico saturado de 5 eslabones,
- 65 ▪ un compuesto cíclico saturado de 5 eslabones enlazado a un ciclo aromático;

- un compuesto cíclico saturado de 6 eslabones; o
- un compuesto heterocíclico saturado de 6 eslabones que comprende 1 heteroátomo, en la posición 4, seleccionado de entre el oxígeno, el nitrógeno y el azufre;

5

y **R**, **R**<sub>1</sub>, **R**<sub>4</sub>, **R**<sub>5</sub> son tales como se han descrito anteriormente o a continuación.

Más particularmente, **R**<sub>2</sub> puede representar un grupo isobutilo o un grupo metilo sustituido por:

10

- un grupo fenilo;
- un grupo fenilo sustituido en la posición 4 por un halógeno tomados entre el flúor o el bromo;
- un grupo fenilo sustituido en la posición 4 por un grupo fenilo;

y **R**<sub>3</sub> representa un hidrógeno, o

15

**R**<sub>2</sub> y **R**<sub>3</sub> son idénticos y representan un grupo metilo o etilo, o

**-C(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>-)** representan juntos:

20

- un grupo cíclico saturado de 5 o 6 eslabones; o
- un grupo cíclico saturado de 5 eslabones enlazado a un ciclo aromático.

En unas formas de realización particulares de la invención, los compuestos poseen la fórmula general **(1)** en la que **R**<sub>4</sub> representa un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbonos sustituido por:

25

- un grupo fenilo, no sustituido o sustituido por uno o varios halógenos tomados entre el flúor o el bromo, un grupo alcoxi -OR<sub>6</sub>, teniendo R<sub>6</sub> la misma definición que anteriormente, o por un grupo fenilo;
- un heterociclo aromático de 5 o 6 eslabones que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionado(s) de entre el oxígeno, el nitrógeno y el azufre;
- un compuesto cíclico saturado de 5 o 6 eslabones;
- un compuesto cíclico heterociclo saturado de 5 o 6 eslabones que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionado(s) de entre el oxígeno, el nitrógeno y el azufre;

30

35

y **R**, **R**<sub>1</sub>, **R**<sub>2</sub>, **R**<sub>3</sub>, **R**<sub>5</sub> son tales como se han descrito anteriormente o a continuación.

Ventajosamente, **R**<sub>4</sub> representa un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbonos sustituido por:

40

- un grupo fenilo; o
- un grupo fenilo sustituido por:
  - uno o varios halógenos tomados entre el flúor o el bromo;
  - un grupo fenilo o tienilo,

45

y **R**, **R**<sub>1</sub>, **R**<sub>2</sub>, **R**<sub>3</sub>, **R**<sub>5</sub> son tales como se han descrito anteriormente o a continuación.

Más particularmente, **R**<sub>4</sub> puede representar un grupo alquilo con un carbono sustituido por:

50

- un grupo fenilo;
- un grupo fenilo sustituido en la posición 4 por un halógeno tomado entre el flúor o el bromo;
- un grupo fenilo sustituido en la posición 4 por un grupo fenilo.

55

En unas formas de realización particulares de la invención, los compuestos poseen la fórmula general **(1)** en la que **R**<sub>5</sub> representa:

- un grupo hidroxilo; o
- un grupo alcoxi -OR<sub>10</sub>, representando R<sub>10</sub>:

60

- un grupo alquilo, lineal o ramificado, que comprende de 2 a 6 átomos de carbono;
- un grupo bencilo;

65

un grupo -CHR<sub>11</sub>-COOR<sub>12</sub>, -CHR<sub>11</sub>-O-C(=O)R<sub>12</sub>, -CHR<sub>11</sub>.ou -C(=O)-OR<sub>12</sub> en los que R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> representan, independientemente uno del otro, un grupo alquilo, lineal o ramificado, de 1 a 6 átomos de carbono;

y **R**, **R<sub>1</sub>**, **R<sub>2</sub>**, **R<sub>3</sub>**, **R<sub>4</sub>** son tales como se han descrito anteriormente o a continuación.

Ventajosamente, **R<sub>5</sub>** representa un grupo hidroxilo y **R**, **R<sub>1</sub>**, **R<sub>2</sub>**, **R<sub>3</sub>**, **R<sub>4</sub>** son tales como se han descrito anteriormente o a continuación.

5

Unos compuestos preferidos poseen la fórmula general (1) en la que

a) **R<sub>1</sub>** se selecciona de entre -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SOCH<sub>3</sub>;

10 b) **R<sub>2</sub>** representa un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por:

- un grupo fenilo;

15 ▪ un grupo fenilo sustituido por uno o varios halógenos tomados entre el flúor o el bromo;

- un heterociclo aromático de 5 o 6 eslabones que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionado(s) de entre el oxígeno, el nitrógeno y el azufre;

20 ▪ un compuesto cíclico saturado de 5 o 6 eslabones o heterocíclico saturado de 5 o 6 eslabones que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados de entre el oxígeno, el nitrógeno y el azufre;

y **R<sub>3</sub>** representa un hidrógeno; o

25 **R<sub>2</sub>** y **R<sub>3</sub>** son idénticos y representan un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono; o

-**C(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)**-, tomados juntos, representan:

- un compuesto cíclico saturado de 5 eslabones,

30 ▪ un compuesto cíclico saturado de 5 eslabones enlazado a un ciclo aromático;

- un compuesto cíclico saturado de 6 eslabones; o

35 ▪ un compuesto heterocíclico saturado de 6 eslabones que comprende 1 heteroátomo, en la posición 4, seleccionado de entre el oxígeno, el nitrógeno y el azufre;

c) **R<sub>4</sub>** representa un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por:

- un grupo fenilo; o

- un grupo fenilo sustituido por:

- uno o varios halógenos tomados entre el flúor o el bromo;

- un grupo fenilo o tienilo;

45

d) **R<sub>5</sub>** representa un grupo hidroxilo.

Unos compuestos preferidos poseen la fórmula (1) en la que:

50 - **R<sub>2</sub>** = CH<sub>2</sub>Ph; **R<sub>3</sub>** = H; **R<sub>4</sub>** = CH<sub>2</sub>Ph; o

- **R<sub>2</sub>** = iBu; **R<sub>3</sub>** = H; **R<sub>4</sub>** = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph); o

- **R<sub>2</sub>** = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph); **R<sub>3</sub>** = H; **R<sub>4</sub>** = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph); o

- **R<sub>2</sub>** = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph); **R<sub>3</sub>** = H; **R<sub>4</sub>** = CH<sub>2</sub>Ph; o

- **R<sub>2</sub>** = CH<sub>2</sub>Ph; **R<sub>3</sub>** = H; **R<sub>4</sub>** = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph); o

55 - **R<sub>2</sub>** = CH<sub>2</sub>(4-Ph-Ph); **R<sub>3</sub>** = H; **R<sub>4</sub>** = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph); o

- **R<sub>2</sub>** = CH<sub>3</sub>; **R<sub>3</sub>** = CH<sub>3</sub>; **R<sub>4</sub>** = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph); o

- **R<sub>2</sub>** = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; **R<sub>3</sub>** = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; **R<sub>4</sub>** = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph); o

- **C(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)** = ciclopentilo; **R<sub>4</sub>** = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph); o

- **C(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)** = ciclohexilo; **R<sub>4</sub>** = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph); o

60 - **C(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)** = indanilo; **R<sub>4</sub>** = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph); o

- **C(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)** = ciclohexilo; **R<sub>4</sub>** = CH<sub>2</sub>(4-Ph-Ph); o

- **C(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)** = indanilo; **R<sub>4</sub>** = CH<sub>2</sub>(4-Ph-Ph).

En unos modos de realización particulares, los compuestos de la presente invención poseen la fórmula (1) en la que **R<sub>1</sub>** se selecciona de entre -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SOCH<sub>3</sub>.

65

En unos modos de realización preferidos, los compuestos de la presente invención poseen la fórmula (1) en la que  $R_1$  se selecciona de entre  $-CH_2CH_2SCH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2SOCH_3$ , y

- $R_2 = CH_2Ph$ ;  $R_3 = H$ ;  $R_4 = CH_2Ph$ ; o
- 5 -  $R_2 = iBu$ ;  $R_3 = H$ ;  $R_4 = CH_2(4-Br-Ph)$ ; o
- $R_2 = CH_2(4-Br-Ph)$ ;  $R_3 = H$ ;  $R_4 = CH_2(4-Br-Ph)$ ; o
- $R_2 = CH_2(4-Br-Ph)$ ;  $R_3 = H$ ;  $R_4 = CH_2Ph$ ; o
- $R_2 = CH_2Ph$ ;  $R_3 = H$ ;  $R_4 = CH_2(4-Br-Ph)$ ; o
- 10 -  $R_2 = CH_2(4-Ph-Ph)$ ;  $R_3 = H$ ;  $R_4 = CH_2(4-Br-Ph)$ ; o
- $R_2 = CH_3$ ;  $R_3 = CH_3$ ;  $R_4 = CH_2(4-Br-Ph)$ ; o
- $R_2 = C_2H_5$ ;  $R_3 = C_2H_5$ ;  $R_4 = CH_2(4-Br-Ph)$ ; o
- $C(R_2)(R_3) =$  ciclopentilo;  $R_4 = CH_2(4-Br-Ph)$ ; o
- $C(R_2)(R_3) =$  ciclohexilo;  $R_4 = CH_2(4-Br-Ph)$ ; o
- 15 -  $C(R_2)(R_3) =$  indanilo;  $R_4 = CH_2(4-Br-Ph)$ ; o
- $C(R_2)(R_3) =$  ciclohexilo;  $R_4 = CH_2(4-Ph-Ph)$ ; o
- $C(R_2)(R_3) =$  indanilo;  $R_4 = CH_2(4-Ph-Ph)$ .

En otros modos de realización, los compuestos de la presente invención poseen la fórmula (1) en la que:

- 20 -  $R_1 = CH_2CH_2SCH_3$ ;  $R_2 = CH_2CH(CH_3)_2$ ;  $R_3 = H$ ;  $R_4 = CH_2(4-Br-Ph)$ ;
- $R_1 = CH_2CH_2CH_2CH_3$ ;  $R_2 = CH_2CH(CH_3)_2$ ;  $R_3 = H$ ;  $R_4 = CH_2(4-Br-Ph)$ ;
- $R_1 = CH_2CH_2SOCH_3$ ;  $R_2 = CH_2CH(CH_3)_2$ ;  $R_3 = H$ ;  $R_4 = CH_2(4-Br-Ph)$ ;
- $R_1 = CH_2CH_2CH_2CH_3$ ;  $-C(R_2)(R_3) =$  Ciclohexilo;  $R_4 = CH_2(4-Br-Ph)$ ;
- 25 -  $R_1 = CH_2CH_2SCH_3$ ;  $-C(R_2)(R_3) =$  Ciclohexilo;  $R_4 = CH_2(4-Ph-Ph)$ ; o
- $R_1 = CH_2CH_2CH_2CH_3$ ;  $-C(R_2)(R_3) =$  Ciclohexilo;  $R_4 = CH_2(4-Ph-Ph)$ ;

y  $R$  y  $R_5$  son tales como se han descrito anteriormente.

- 30 En unos modos de realización particulares de la invención, los compuestos de la presente invención poseen la fórmula (1) en la que  $R$  es un hidrógeno o  $R$  es un grupo  $R'C(O)OCH(R'')OC(O)-$  en el que  $R'$  es un grupo isopropilo y  $R''$  un grupo metilo, y  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  son tales como se han descrito anteriormente.

- 35 Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar como medicamento. Más particularmente, los compuestos se pueden emplear para preparar unas composiciones farmacéuticas que comprenden, a título de principio activo, por lo menos uno de los compuestos descritos anteriormente, en combinación con por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Dichos excipientes se seleccionan según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado entre los excipientes habituales, que son conocidos por el experto en la materia.

- 40 Al inhibir los compuestos de la presente invención conjuntamente las actividades enzimáticas responsables de la degradación de las encefalinas, aumentan su porcentaje endógeno extracelular y llegan a ser como analgésicos y/o antidepresivos eficaces. Los efectos analgésicos de los compuestos se manifiestan en diversos dolores, agudos o crónicos, tales como los dolores neurogénicos, neuropáticos, neuroinflamatorios, nociceptivos o general como la fibromialgia. Unos ejemplos de dolor incluyen los dolores mecánicos (por ejemplo dolor muscular, isquemia de origen vascular), los dolores de los miembros amputados, los dolores ocasionados por una zona, los dolores cancerosos relacionados con el cáncer en sí mismo o a las consecuencias de los tratamientos, los dolores asociados con las enfermedades inflamatorias (por ejemplo artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, gota), los dolores relacionados con la diabetes insulínica, los dolores relacionados con las migrañas, con las neuralgias faciales, cefaleas, los dolores relacionados con los ataques de los nervios periféricos (por ejemplo post-operatorio), las neuralgias dorsales, los dolores dentales, los dolores relacionados con las quemaduras, quemaduras de sol, mordeduras o picaduras, los dolores relacionados con las infecciones, trastornos metabólicos (diabetes, alcoholismo), compresión nerviosa (hernia, canal carpiano, fibrosis, etc.), fracturas, quemaduras, hematomas, cortes e inflamación.

- 55 Finalmente, típicamente, y de manera ventajosa, los compuestos de la presente invención no presentan los inconvenientes principales de las sustancias morfínicas (tolerancia, dependencia física, depresión respiratoria, náusea, sedación, estreñimiento, etc.).

- 60 Así, los compuestos de la presente invención y las composiciones farmacéuticas que los contienen pueden ser útiles para por lo menos una utilización seleccionada de entre las utilizaciones siguientes: analgésica, ansiolítica, antidepresiva o antiinflamatoria.

- 65 La presente invención se refiere también a la utilización de los compuestos de fórmula (I) tal como se han definido anteriormente y las composiciones farmacéuticas que los contienen para la fabricación de un medicamento analgésico, ansiolítico, antidepresivo o anti-inflamatorio, más particularmente de un medicamento destinado al tratamiento del dolor. El dolor puede ser en particular un dolor crónico o agudo tal como se ha

definido anteriormente.

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar solos o en combinación con compuestos conocidos por sus propiedades antinociceptivas. Esta combinación puede permitir una potencialización de los efectos farmacológicos, especialmente dado que los compuestos antinociceptivos conocidos presentan generalmente, a fuertes dosis, efectos secundarios indeseables.

Tales potenciaciones (sinergias) de los efectos farmacológicos se han demostrado en el pasado combinando unos inhibidores mixtos que presentan una estructura química diferente de la de los inhibidores mixtos de la presente invención con unos compuestos antinociceptivos conocidos. Así, una fuerte potencialización de las respuestas antinociceptivas se ha obtenido, por ejemplo, por combinación con: la morfina (Mas Nieto *et al.* (2001) *Neuropharmacol.* 41, 496-506, el THC (Valverde *et al.* (2001) *Eur. J. Neurosci.*, 13, 1816-1824), la gabapentina (Menendez *et al.* (2007) *Eur. J. Pharmacol.*, 596, 50-55) y sus análogos tal como la pregabalina. Estas asociaciones permiten, para un efecto farmacológico equivalente, reducir de 3 a 10 veces las dosis de los componentes de la asociación (morfina e inhibidor por ejemplo).

Así, en un modo de realización, las composiciones farmacéuticas comprenden, a título de principio activo, por lo menos uno de los compuestos de la presente invención, en combinación con por lo menos un antinociceptivo y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los antinociceptivos se pueden seleccionar de entre:

- la morfina y sus derivados,
- los endocannabinoides, el  $\Delta^9$  THC, los agonistas de los receptores cannabinoides sintéticos o los inhibidores de la degradación de la anandamida (FAAH), o
- los análogos de GABA, tales como la gabapentina o la pregabalina, o
- la duloxetina, inhibidor de la recaptura de la serotonina y de la noradrenalina.

En otro modo de realización, las composiciones farmacéuticas comprenden, a título de principio activo, por lo menos uno de los compuestos de la presente invención, en combinación con la metadona y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro modo de realización, la presente invención se refiere a una composición que comprende:

- a) por lo menos un compuesto de fórmula (1) tal como se ha definido anteriormente, y
- b) por lo menos un antinociceptivo, seleccionado por ejemplo de entre la morfina y sus derivados, los endocannabinoides, el  $\Delta^9$  THC, los agonistas de los receptores cannabinoides sintéticos o los inhibidores de la degradación de la anandamida (FAAH), o análogos de GABA, tales como la gabapentina o la pregabalina, o la duloxetina, como producto de combinación para una utilización simultánea, separada o escalonada en el tiempo, para el tratamiento del dolor, en particular de los dolores crónicos o agudos.

En el pasado, se ha mostrado que la asociación de un inhibidor mixto que presenta una estructura química diferente de la de los compuestos de la presente invención con la metadona permitía amplificar de manera sinérgica la acción de los constituyentes (Le Guen *et al.* (2003) *Pain*, 104, 139-148). Esta asociación reduce los procesos adictivos a los opiáceos y a la cocaína.

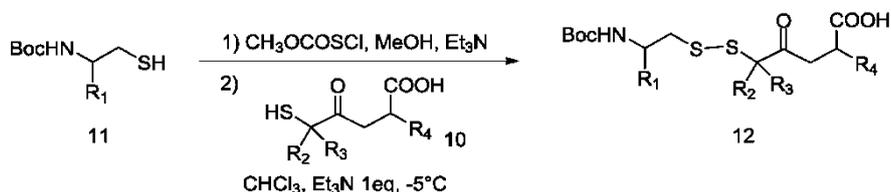
Las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden administrar por vía parenteral, tal como por vía intravenosa o intradérmica, o por vía tópica, oral o nasal.

Las formas administrables por vía parenteral incluyen las suspensiones acuosas, las soluciones salinas isotónicas o las soluciones estériles e inyectables que pueden contener unos agentes de dispersión y/o unos humectantes farmacológicamente compatibles. Las formas administrables por vía oral incluyen los comprimidos, las cápsulas blandas o duras, los polvos, los gránulos, las soluciones y suspensiones orales. Las formas administrables por vía nasal incluyen los aerosoles. Las formas administrables por vía tópica incluyen los parches, los geles, las cremas, las pomadas, las lociones, los sprays, los colirios.

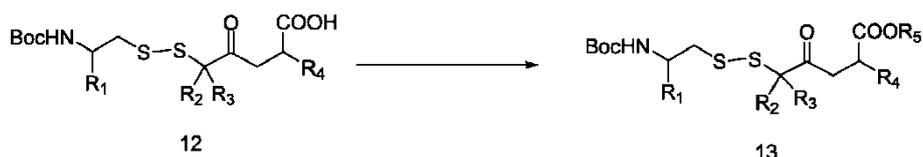
La dosis eficaz de un compuesto de la invención varía en función de numerosos parámetros tales como, por ejemplo, la vía de administración seleccionada, el peso, la edad, el sexo, el estado de avance de la patología a tratar y la sensibilidad del individuo a tratar.

La presente invención, según otro de sus aspectos, se refiere también a un método de tratamiento de las patologías anteriormente indicadas que comprende la administración, a un paciente que lo necesita, de una dosis eficaz de un compuesto según la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable o de una composición según la invención, preferentemente por vía parenteral, por vía oral o nasal.

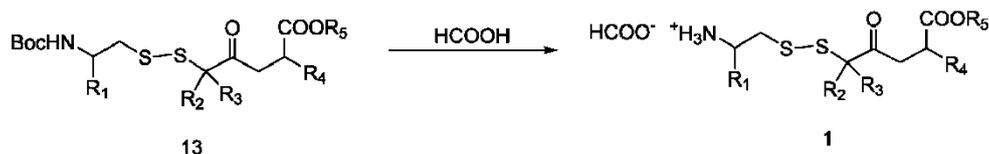
Los inhibidores mixtos NEP-APN **1** se pueden preparar en dos etapas. En una primera etapa, el Boc beta-aminotiol **11** (Fournié-Zaluski M-C. *et al.* (1992) J. Med. Chem., 35, 2473-2481) se activa mediante cloruro del ácido metoxicarbonilsulfónico después en una segunda etapa, se condensa con los ácidos mercaptoalcanoicos **10** para dar los compuestos **12**.



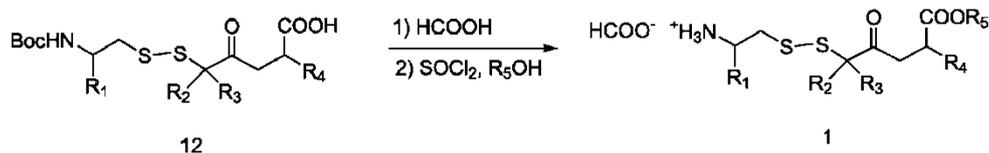
Los ésteres **13** se obtienen a partir de los ácidos **12** por reacción con el alcohol  $R_5OH$  correspondiente o por refujo en el acetato de etilo con el derivado clorado  $R_5Cl$  en presencia de  $Et_3N$ .



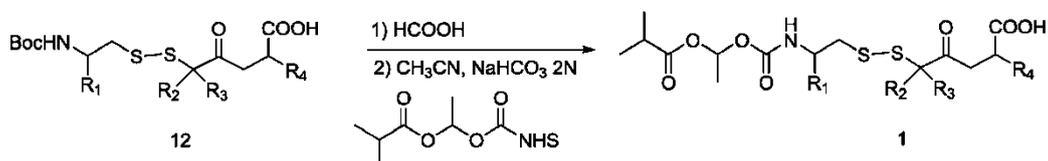
La desprotección del grupo N-terminal Boc de **13** se realiza por acción del ácido fórmico, que libera **1**.



Alternativamente, los ésteres **1** se pueden obtener a partir de **12**, por desprotección del grupo N-terminal Boc por acción del ácido fórmico seguido de una esterificación por el alcohol correspondiente en presencia de  $SOCl_2$  a temperatura ambiente.



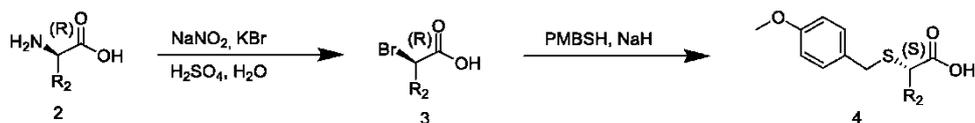
Alternativamente, el compuesto N-prottegido **1** ( $R = iPrCOOCH(CH_3)OCO$ ) se puede obtener a partir de **12**, por desprotección del grupo N-terminal Boc por acción del ácido fórmico seguido de una condensación con 1-((2,5-dioxopirrolidin-1-iloxi)carboniloxi)etil isobutirato en  $CH_3CN$  en presencia de  $NaHCO_3$  2N (Cundy *et al.* (2004) J. Pharm. Exp. Therap., 311, 315-323).



Los compuestos de fórmula **10** para los cuales  $R_3 = H$  y  $R_5 = OH$  se pueden obtener en 5 etapas a partir de un aminoácido **2** de configuración absoluta definida, preferentemente (*R*).

### Etapa 1:

El aminoácido **2** se transforma en derivado bromado **3** por reacción de desaminación-halogenación que, generalmente, se lleva a cabo con retención de configuración (Claeson G. *et al.* (1968) Acta Chem. Scand. 22, 3155-3159; Dutta A. *et al.* (1987) J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 111-120).



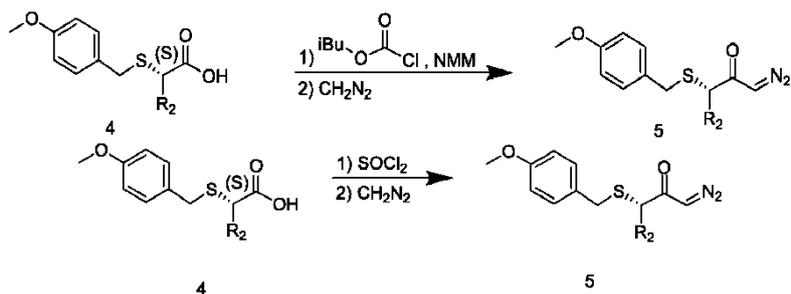
El derivado bromado **3** se transforma en tioéter **4** por sustitución nucleófila con inversión de configuración por acción del 4-metoxi- $\alpha$ -toluenetiol (PMBSH) en medio básico.

5

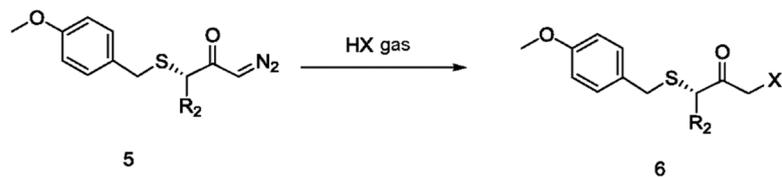
**Etapa 2: Preparación de la halogenometilcetona **6** a partir de **4****

Procedimiento 1: el compuesto **4** se transforma en ceteno **5**, a partir del anhídrido mixto de **4** (preparado por acción del isobutilcloroformiato y de N-metilmorfolina), o bien a partir del cloruro de ácido (preparado por acción del cloruro de tionilo sobre **4**).

10

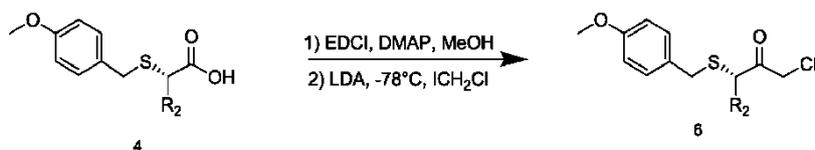


El ceteno **5** se transforma después en halogenometilcetona **6** por burbujeo de HCl gas o de HBr gas en el 1,4-Dioxano, el dietiléter o el acetato de etilo.



Procedimiento 2: alternativamente la clorometilcetona **6** (X=Cl) se puede obtener por acción del cloroyodometano sobre el éster metílico de **4** (preparado en presencia de DMAP y de EDCI o también por acción del cloruro de acetilo en el metanol) en presencia de LDA recientemente preparado (Chen *et al.* (1997) Tet. Lett. 38, 18, 3175-3178).

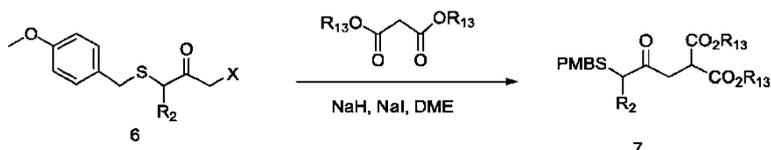
20



**Etapa 3**

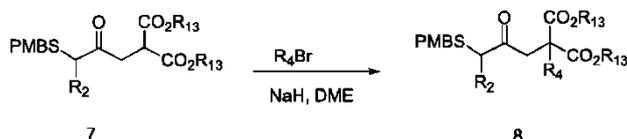
25

Procedimiento 1: la halogenometilcetona **6**, tratada por NaI, sufre un intercambio de halógeno y reacciona después sobre la sal de sodio del dialquilmalonato para dar el compuesto **7**. R<sub>13</sub> puede ser un grupo Metilo, Etilo o terc-Butilo.



El sustituyente R<sub>4</sub> se introduce por acción de un derivado bromado R<sub>4</sub>Br sobre el anión del malonato anterior **7**, desprotonado *in situ* con NaH. Se obtiene el compuesto **8**.

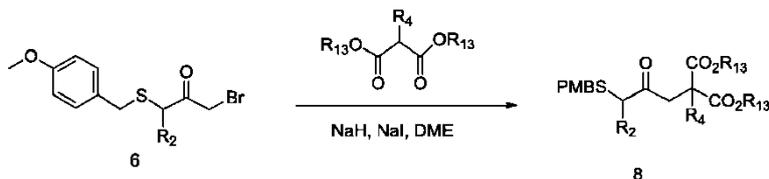
30



Procedimiento 2: el sustituyente R<sub>4</sub> se puede introducir también directamente sobre la halogenometilcetona **6**, en el caso en el que X=Br. Este último, tratado con NaI, sufre un intercambio de halógeno y reacciona después

35

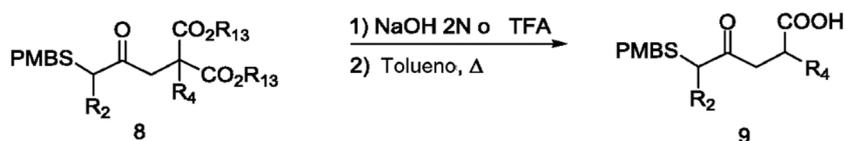
sobre la sal de sodio del dialquilmalonato sustituido para dar el compuesto **8**.



Esta reacción permite conservar la configuración del carbono que lleva el tiol.

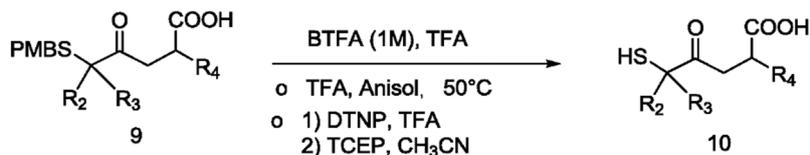
#### Etapa 4

Después de la hidrólisis de los ésteres de **8**, por acción del TFA (caso en el que  $R_{13}$  es un grupo terc-Butilo) o por saponificación (caso en el que  $R_{13}$  es un grupo Metilo o Etilo), una descarboxilación en reflujo en tolueno, por ejemplo, lleva al compuesto **9**.

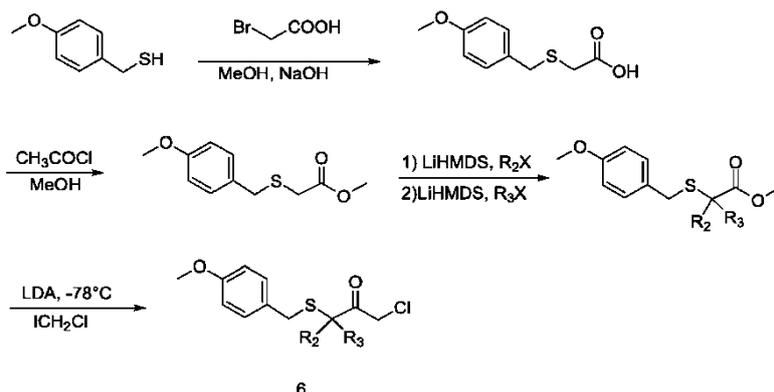


#### Etapa 5

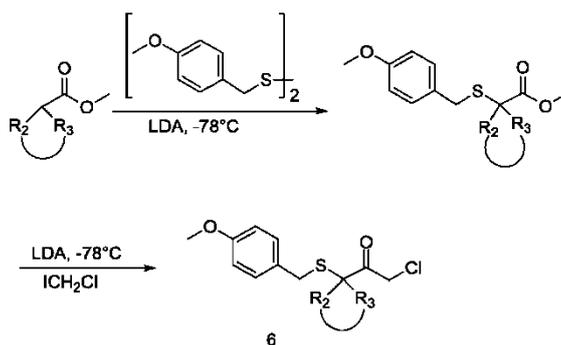
La desprotección del tiol presente en el compuesto **9** se efectúa en 2 tiempos por acción de DTNP (2,2'-ditiobis(5-nitropiridina)) en el ácido trifluoroacético seguido de una reacción con el TCEP (tris(2-carboxietil)fosfina) (Harris K.M. *et al.* (2007) J. Pept. Sci. (2), 81-93) o bien directamente por calentamiento en el ácido trifluoroacético a 50°C en presencia de anisol para dar el ácido mercaptoalcanoico **10**.



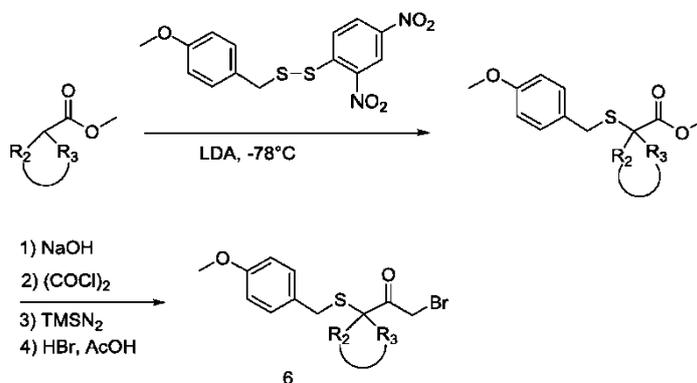
Los compuestos **10** en los que  $R_2 = R_3 =$  alquilo,  $R = H$  y  $R_5 = OH$  se pueden obtener por reacción entre el ácido bromoacético y el 4-metoxi bencil mercaptano para dar las clorometilcetonas **6**, seguido de doble alquilación y transformación en clorometilcetona **6** como se ha descrito anteriormente.



Los compuestos **10** en los que  $R_2$  y  $R_3$  forman un ciclo, se pueden obtener por preparación de la clorometilcetona **6** directamente a partir del éster correspondiente (metílico por ejemplo) por alquilación con la ayuda del disulfuro del 4-metoxi bencil mercaptano (o a partir de otra activación de este tiol) y transformación en clorometilcetona **6**.

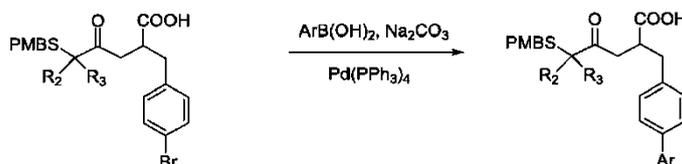


- 5 Alternativamente, la clorometilcetona geminada cíclica **6** se puede preparar directamente a partir del éster correspondiente (metílico por ejemplo) por alquilación con la ayuda de 4-metoxi benzilmercaptano activado y transformación en bromometilcetona **6** con la ayuda de una solución de TMSN<sub>2</sub>.



La continuación de la síntesis se efectúa como se ha descrito anteriormente.

- 10 En el caso en el que R<sub>4</sub> es un 4-Bromobencilo, el compuesto **9** puede sufrir una reacción de Suzuki para introducir un aromático sobre el bencilo.



- 15 Los compuestos **9**, cuando R<sub>3</sub> = H, presentan 2 centros de asimetría y están constituidos por 4 estereoisómeros. Cuando R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = alquilo o ciclo, los compuestos **9** presentan un solo centro de asimetría y son por lo tanto una mezcla de 2 estereoisómeros.

Los compuestos **10** se obtienen después de la desprotección de **9**.

- 20 En el caso en el que los compuestos **9** son quirales, éstos se pueden separar por precipitación selectiva con unas aminas quirales como la α-metilbenzilamina o la norefedrina o por HPLC sobre columna quiral.

## Ejemplos

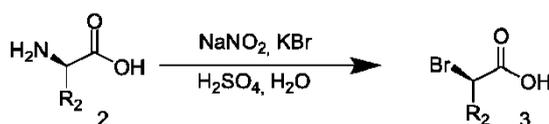
- 25 La invención se ilustrará también sin estar de ninguna manera limitada por los ejemplos siguientes.

### 1. Síntesis de los inhibidores mixtos NEP-APN

#### 1.1 Síntesis de los inhibidores de NEP

30

##### 1.1.1 Etapa 1: síntesis de los ácidos (R)-2-Bromo carboxílicos



El aminoácido de configuración (R)- (39,3 mmoles) se solubiliza en 50 ml de agua. A 0°C, se añade

respectivamente KBr (3,5 eq., 31,8 g) y después H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (7,73 ml) gota a gota, controlando que la temperatura permanezca inferior a 5°C. La mezcla se enfría a -10°C y NaNO<sub>2</sub> (1,3 eq., 3,59 g) solubilizado en 17 ml de agua se añade gota a gota. La mezcla se agita 2h a -5°C.

5 Después del retorno a temperatura ambiente, la mezcla se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2\*50 ml). La fase orgánica se lava con H<sub>2</sub>O, NaCl sat., se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> para dar el producto esperado de configuración (R).

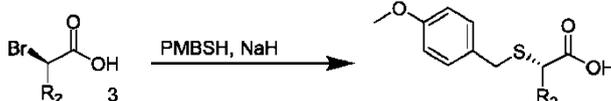
**3a** R<sub>2</sub> = CH<sub>2</sub>Ph: aceite amarillo claro; (Rendimiento: 50%); R<sub>f</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH): 0,62 RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 3,15-3,40 (2H, dd); 4,69 (1H, m); 7,20-7,40 (5H, m)

10 **3b** R<sub>2</sub> = CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>: aceite; (Rendimiento: 82,5%); R<sub>f</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH): 0,49 RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 0,90-1,0 (6H, m); 1,55 (2H, m); 2,40 (1H, m); 4,29 (1H, d)

15 **3c** R<sub>2</sub> = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph): aceite amarillo claro; (Rendimiento: 50%); R<sub>f</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH): 0,62 RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 3,15-3,40 (2H, dd); 4,70 (1H, m); 7,20-7,40 (4H, m)

**3d** R<sub>2</sub> = CH<sub>2</sub>(4-Ph-Ph): aceite amarillo claro; (Rendimiento: 60%); R<sub>f</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH): 0,7 RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 3,15-3,40 (2H, dd); 4,70 (1H, m); 7,20-7,60 (9H, m)

## 20 Síntesis de los ácidos (S)-2-(4-metoxibenciltio)carboxílicos



Bajo atmósfera inerte, el 4-metoxibencil mercaptano (4,2 ml; 30,06 mmoles, 1 eq.) se solubiliza en 70 ml de THF anhidro y se añaden 1,1 eq. de NaH al 60% (1,33 g; 33,07 mmoles). La mezcla se agita 15 min a temperatura ambiente y después se añade gota a gota el derivado bromado **3** (1 eq., 30,06 mmoles) solubilizado en 30 ml de THF con la ayuda de una ampolla de bromo. La mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se evapora en seco y después se recoge con AcOEt. La fase orgánica se lava con H<sub>2</sub>O, NaCl sat., se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se evapora bajo presión reducida para dar el producto bruto. Este se purifica por cromatografía sobre sílice con CHex/AcOEt 5/5 como sistema de elución para dar el compuesto **4** de configuración (S) en forma de aceite.

30 **4a** R<sub>2</sub> = CH<sub>2</sub>Ph: aceite; (Rendimiento: 40%); R<sub>f</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/ 9/1): 0,5 RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 2,80-3,10 (2H, m); 3,68 (2H, s); 3,76 (3H, s); 4,53 (1H, t); 6,84 (2H, d); 7,09-7,49 (7H, m)

35 **4b** R<sub>2</sub> = CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>: aceite; (Rendimiento: 26%); R<sub>f</sub> (CHex/AcOEt): 0,65 RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 0,90-1,0 (6H, m); 1,55 (2H, m); 2,25 (1H, m); 3,40 (1H, d); 3,70 (2H, s); 3,90 (3H, s); 6,8-6,9 (4H, m)

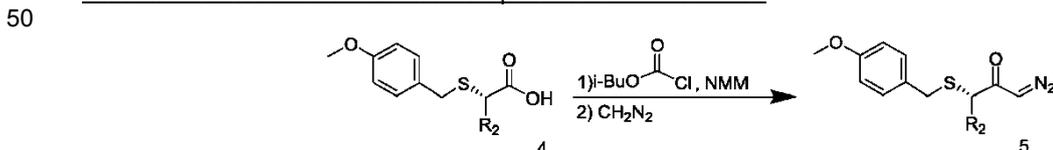
40 **4c** R<sub>2</sub> = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph): aceite; (Rendimiento: 40%); R<sub>f</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/ 9/1): 0,5 RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 3,0-3,30 (2H, m); 3,60 (1H, q); 3,70 (2H, s); 3,90 (3H, s); 6,80-7,20 (8H, m)

**4d** R<sub>2</sub> = CH<sub>2</sub>(4-Ph-Ph): aceite; (Rendimiento: 50%); R<sub>f</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/ 9/1): 0,6 RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 3,0-3,30 (2H, m); 3,60 (1H, q); 3,70 (2H, s); 3,90 (3H, s); 6,80-7,2 (13H, m).

## 45 1.1.2 Etapa 2:

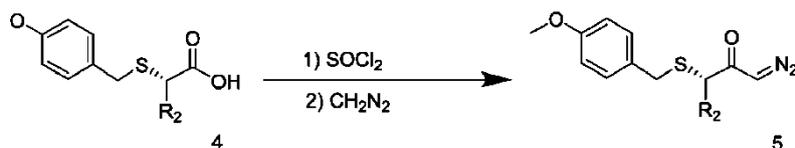
### Procedimiento 1:

#### Método 1: síntesis de la diazocetona a partir del anhídrido mixto



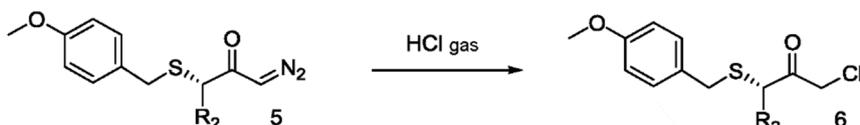
A una solución de ácido **4** (18,5 mmoles) en 20 ml de THF seco, bajo atmósfera inerte, se añaden sucesivamente a -20°C, la N-Metil morfolina (2,15 ml; 1,05 eq.) y iBuOCOCI (2,52 ml; 1,05 eq.). La mezcla se agita durante 5-10 min a -20°C y después el precipitado se filtra sobre celita y se lava con 20 ml THF.

55 La solución de CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> en el éter (2,5 eq.) (previamente preparada a partir de Diazald® y de KOH en el carbitol), se transfiere a la solución de éster activado a 0°C. La solución se vuelve amarilla. La mezcla se agita 2h a temperatura ambiente.

Método 2: síntesis de la diazocetona a partir del cloruro de ácido

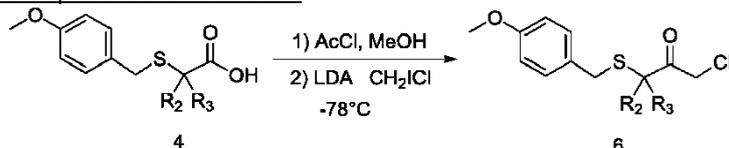
El ácido **4** (14,5 mmoles) se solubiliza en 23 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro. Se añade SOCl<sub>2</sub> (1,5 eq; 21,75 mmoles) a temperatura ambiente y la mezcla se lleva 2h a reflujo, bajo atmósfera inerte. La mezcla se evapora después en seco para dar un aceite parduzco. El producto se solubiliza en el THF anhidro a razón de 5 mmoles/ml.

La solución de CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> (2,5 eq.) en el éter, previamente preparada se transfiere a la solución de cloruro del ácido a 0°C. La solución se vuelve amarilla. La mezcla se agita 2h a temperatura ambiente, bajo atmósfera inerte.

Síntesis de la clorometilcetona

La solución del compuesto **5** se coloca, bajo atmósfera inerte, en un matraz de tres bocas mantenido a 0°C. La mezcla se satura en HCl, por burbujeo a 0°C.

Al final de 30 min, el disolvente y el exceso de HCl se evaporan bajo presión reducida. El producto se recoge en AcOEt (150 ml) y después se lava con NaHCO<sub>3</sub> al 10%, H<sub>2</sub>O y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> para dar el producto en estado bruto. Este último se utiliza tal cual sin purificación para la etapa siguiente.

Procedimiento 2: síntesis a partir del éster metílico

El cloruro de acetilo (3 eq.; 2 ml) se añade gota a gota a 0°C, bajo gas inerte, a una solución de ácido **4** (9,1 mmoles) en 50 ml de MeOH anhidro. La mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentra bajo presión reducida, se recoge en MTBE (metil-terc-butiléter) (200 ml). La fase orgánica se lava con NaHCO<sub>3</sub> al 10% (100 ml), H<sub>2</sub>O (100 ml) y NaCl sat. (100 ml). La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y después se concentra bajo presión reducida para dar el éster metílico en estado bruto. Este último se cromatografía mediante sistema ultrarrápido sobre gel de sílice.

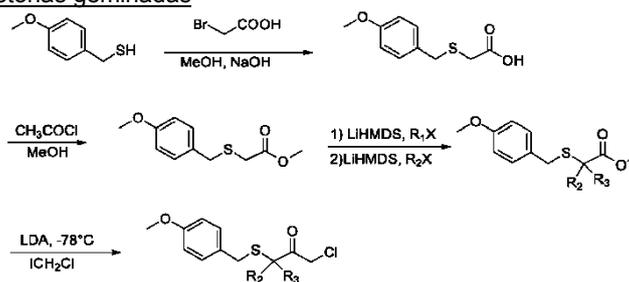
Una solución de LDA (5 eq.) en el THF (55 ml), recientemente preparada a partir de BuLi 1,6M en hexano (15 ml) y de diisopropilamina (3,4 ml), se añade gota a gota en 30 min al éster metílico (4,42 mmoles) y al cloroyodometano (1,3 ml; 4 eq.) en solución en 25 ml de THF. La temperatura interna de la reacción se mantiene por debajo de -70°C durante la adición y a -75°C durante 10 min. Una solución de ácido acético (6 ml en 44 ml de THF) se añade conservando la temperatura inferior a -65°C, para neutralizar el medio. La mezcla se extrae entonces con AcOEt. La fase orgánica se lava con NaHCO<sub>3</sub> al 10%, ácido cítrico al 10%, NaCl sat., se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, después se concentra bajo presión reducida para dar el producto bruto que se utiliza tal cual para la etapa siguiente.

**6a** R<sub>2</sub> = CH<sub>2</sub>Ph; R<sub>3</sub> = H: aceite anaranjado; (Rendimiento: 93,0%); R<sub>f</sub> (CHex/AcOEt 6/4): 0,73 HPLC: Kromasil C18 CH<sub>3</sub>CN(0,1% TFA)/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) 60/40 Rt: 19,18 min RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 2,85 (1H, dd); 3,2 (1H, dd); 3,55 (1H, d); 3,6 (2H, d); 3,7 (3H, s); 4,1 (2H, d); 6,7 (2H, d); 7,2-7,4 (7H, m)

**6b** R<sub>2</sub> = CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; R<sub>3</sub> = H: aceite naranja; (Rendimiento: 94,0%); R<sub>f</sub> (CHex/AcOEt 5/5): 0,68 RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 0,90-1,0 (6H, m); 1,55 (2H, m); 2,25 (1H, m); 3,40 (1H, d); 3,70 (2H, s); 3,90 (3H, s); 4,25 (2H, d); 6,80 (2H, d); 7,15 (2H, d)

**6c** R<sub>2</sub> = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph); R<sub>3</sub> = H: aceite anaranjado; (Rendimiento: 85,0%); R<sub>f</sub> (CHex/AcOEt 6/4): 0,80 RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 2,85 (1H, dd); 3,2 (1H, dd); 3,55 (1H, d); 3,6 (2H, d); 3,7 (3H, s); 4,1 (2H, s); 6,7 (2H, d); 7,2-7,4 (6H, m)

**6d** R<sub>2</sub> = CH<sub>2</sub>(4-Ph-Ph); R<sub>3</sub> = H: aceite anaranjado; (Rendimiento: 90,0%); R<sub>f</sub> (CHex/AcOEt 6/4): 0,73 RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 2,85 (1H, dd); 3,2 (1H, dd); 3,55 (1H, d); 3,6 (2H, d); 3,7 (3H, s); 4,1 (2H, s); 6,7 (2H, d); 7,2-7,5 (11H, m)

Síntesis de las clorometilcetonas geminadas

El ácido bromoacético (10 g, 72 mmoles) se pone en solución, bajo atmósfera inerte, en 50 ml de MeOH. 11 ml (1,1 eq.), se añade 4-metoxibencil mercaptano a 4°C y se añade gota a gota una solución de sosa alcohólica (6,4 g de NaOH (2,2 eq.) en solución en 100 ml de MeOH). La mezcla se agita 40 min a temperatura ambiente. El disolvente se evapora bajo presión reducida. El producto se recoge en Et<sub>2</sub>O (200 ml) y 350 ml de NaHCO<sub>3</sub> al 10%. La fase acuosa se acidifica hasta pH=1 y después se extrae con 350 ml de Et<sub>2</sub>O. La fase orgánica se lava con H<sub>2</sub>O (100 ml), NaCl sat (100 ml) y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> para dar 15 g de un sólido blanco bruto (Rendimiento: 98%) que se utiliza tal cual para la etapa siguiente.

HPLC: Atlantis T3, CH<sub>3</sub>CN(0,1% TFA)/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) Gradiente 10-90% 15 min, Rt = 10,64 min  
RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 3,0 (2H, s); 3,75 (3H, s); 3,75 (2H, s); 6,80 (2H, d); 7,20 (2H, d)

El cloruro de acetilo (1,5 eq.; 7,6 ml; 106 mmoles) se añade gota a gota a 4°C, bajo atmósfera inerte, a una solución del ácido anterior (70,8 mmoles) en 150 ml de MeOH anhidro. La mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentra bajo presión reducida, se recoge en MTBE (metil-terc-butiléter) (350 ml). La fase orgánica se lava con HCl 0,5N (2\*100 ml), NaHCO<sub>3</sub> al 10% (2\*100 ml), H<sub>2</sub>O (100 ml) y NaCl sat. (100 ml). La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y después se concentra bajo presión reducida para dar el éster metílico.

HPLC: Atlantis T3, CH<sub>3</sub>CN(0,1% TFA)/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) Gradiente 50-90% 10 min, Rt = 5,24 min  
RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 3,1 (2H, s); 3,75 (3H, s); 3,83 (2H, s); 3,85 (3H, s); 6,85 (2H, d); 7,30 (2H, d).

Una solución de LiHMDS 1M THF (4,4 ml; 1eq.) se añade gota a gota, bajo atmósfera inerte, a -78°C, a una solución del éster anterior (1 g; 4,4 mmol; 1eq.) y se solubiliza en 5 ml de THF anhidro. La mezcla se agita 1h a -78°C y después se añade la solución del derivado RX (1 eq.) bajo atmósfera inerte a -78°C. La mezcla se deja volver a temperatura ambiente y se agita durante 3h. La mezcla se enfría de nuevo hasta -78°C y se añade 1 eq de LiHMDS seguido de 1,5 eq. de RX. La mezcla se deja volver a temperatura ambiente y se agita durante 4h. La mezcla se divide entonces entre 200 ml HCl 1N y 300 ml AcOEt. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y después se concentra bajo presión reducida para dar el producto bruto que se purifica por cromatografía sobre gel de sílice.

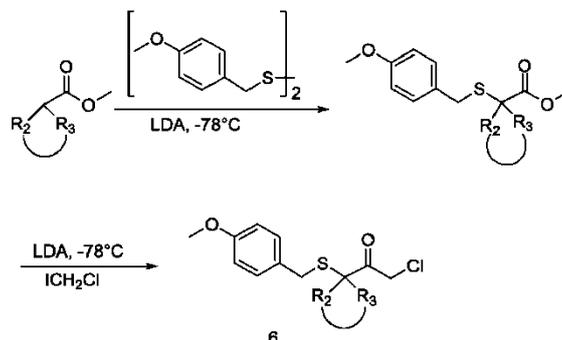
R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>: aceite (Rendimiento: 44%)  
HPLC: Atlantis T3, CH<sub>3</sub>CN(0,1% TFA)/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) Gradiente 50-90% 10 min, Rt = 7,39 min  
RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 1,60 (6H, s); 3,70 (3H, s); 3,80 (2H, s); 3,80 (3H, s); 6,85 (2H, d); 7,25 (2H, d)

R<sub>2</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>3</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>: aceite (Rendimiento: 55%)  
HPLC: Atlantis T3, CH<sub>3</sub>CN(0,1% TFA)/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) Gradiente 50-90% 10 min, Rt = 9,72 min  
RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 0,90 (6H, t); 1,85 (4H, m); 3,68 (2H, s); 3,70 (3H, s); 3,80 (3H, s); 6,82 (2H, d); 7,22 (2H, d)

La clorometilcetona se sintetiza como se ha descrito en 4b

**6e** R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>: aceite ambarino  
HPLC: Atlantis T3, CH<sub>3</sub>CN(0,1% TFA)/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) Gradiente 50-90% 10 min, Rt = 7,91 min  
RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 1,60 (6H, s); 3,55 (1H, d); 3,60 (2H, s); 3,80 (3H, s); 4,45 (2H, s); 6,7 (2H, d); 7,2 (2H, d)

**6f** R<sub>2</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>3</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>: aceite ambarino  
HPLC: Atlantis T3, CH<sub>3</sub>CN(0,1% TFA)/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) Gradiente 50-90% 10 min, Rt = 10,04 min  
RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 0,85 (6H, t); 1,80 (4H, q); 3,55 (1H, d); 3,60 (2H, s); 3,80 (3H, s); 4,45 (2H, s); 6,7 (2H, d); 7,2 (2H, d)

Síntesis de las clorometilcetonas cíclicasProcedimiento 1:

5

A una solución en THF (9 ml), bajo atmósfera inerte, de DIPA (diisopropilolilamina) (3 mmoles; 1,3 eq.; 420  $\mu$ l), se introduce a  $-10^{\circ}\text{C}$  la solución 2,5M de BuLi en el hexano (2,77 mmoles; 1,1 ml; 1,2 eq.). La mezcla se agita 1h a  $0^{\circ}\text{C}$ . Esta solución de LDA, recientemente preparada, se añade gota a gota a una solución de éster metílico de ácido ciclopentanoico en 5 ml de THF a  $-55^{\circ}\text{C}$ . La mezcla se agita 1h a  $-55^{\circ}\text{C}$  bajo atmósfera inerte. La HMPA (hexilmetilforamida) (3,46 mmoles; 1,5 eq.; 610  $\mu$ l) se añade y la mezcla se agita durante 10 min a la misma temperatura. Una solución de disulfuro de 4-metoxibencil mercaptano (3 mmoles; 1,3 eq.; 920 mg) en 12 ml de THF se añade entonces gota a gota a  $-55^{\circ}\text{C}$ . Después de volver a temperatura ambiente, la mezcla se agita durante la noche. La mezcla se divide entre 10 ml  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat. y 20 ml AcOEt. La fase orgánica se lava con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat. (2\*10 ml), NaCl sat (2\*15 ml), se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y después se concentra bajo presión reducida para dar el producto bruto que se purifica por cromatografía sobre gel de sílice.

15

C( $\text{R}_2\text{R}_3$ ) = Ciclopentilo: aceite (Rendimiento: 40%)

HPLC: Atlantis T3,  $\text{CH}_3\text{CN}$ (0,1% TFA)/ $\text{H}_2\text{O}$  (0,1% TFA) Gradiente 30-90% 10 min,  $R_t$  = 9,68 min

RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 1,60-2,40 (8H, m); 3,67 (3H, s); 3,77 (2H, s); 3,80 (3H, s); 6,83 (2H, d); 7,24 (2H, d)

20

La clorometilcetona se sintetiza como se ha descrito en 4b

**6g** C( $\text{R}_2$ )( $\text{R}_3$ ) = Ciclopentilo: aceite ambarino

HPLC: Atlantis T3,  $\text{CH}_3\text{CN}$ (0,1% TFA)/ $\text{H}_2\text{O}$  (0,1% TFA) Gradiente 60-90% 10 min,  $R_t$  = 6,47 min

RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 1,60-1,80 (8H, m); 3,54 (2H, s); 3,80 (3H, s); 4,47 (2H, s); 6,78 (2H, d); 7,22 (2H, d)

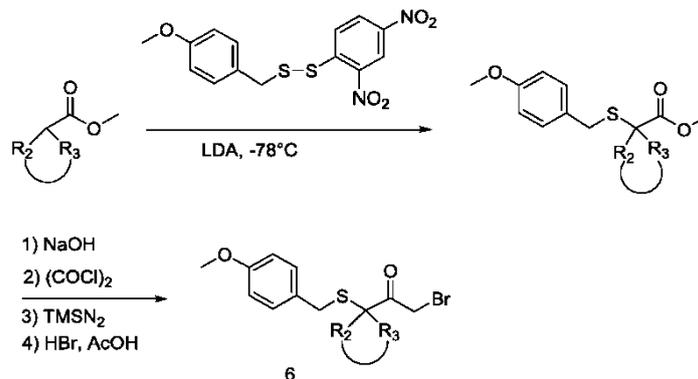
25

**6h** C( $\text{R}_2$ )( $\text{R}_3$ ) = Ciclohexilo: aceite ambarino

HPLC: Atlantis T3,  $\text{CH}_3\text{CN}$ (0,1% TFA)/ $\text{H}_2\text{O}$  (0,1% TFA) Gradiente 70-90% 10 min,  $R_t$  = 8,11 min

RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 1,40-2,20 (10H, m); 3,45 (2H, s); 3,80 (3H, s); 4,40 (2H, s); 6,80 (2H, d); 7,20 (2H, d)

30

Procedimiento 2:

35

A una solución en THF (10 ml), bajo atmósfera inerte, de DIPA (diisopropilolilamina) (16,7 mmoles; 1,2 eq.; 2,34 ml), se introduce a  $-10^{\circ}\text{C}$  la solución 2,5M de BuLi en el hexano (16 mmoles; 6,4 ml; 1,15 eq.). La mezcla se agita 1h a  $0^{\circ}\text{C}$ . Esta solución de LDA, recientemente preparada, se añade gota a gota a una solución de éster metílico de ácido fenilciclopentanoico en 5 ml de THF y HMPA (hexilmetilforamida) (1,0 eq; 2,5 ml) a  $-78^{\circ}\text{C}$ . La mezcla se agita 1h a  $-78^{\circ}\text{C}$  bajo atmósfera inerte. El tiol de 4-metoxibencil mercaptano activado (18 mmoles; 1,3 eq; 6,37 mg) se añade en estado sólido a  $-78^{\circ}\text{C}$ . La mezcla se agita 1h30 a  $-78^{\circ}\text{C}$ . La mezcla se divide entre 200 ml HCl 1N y 200 ml AcOEt. La fase orgánica se diluye con 200 ml AcOEt, se lava con NaCl sat (200 ml), se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y después se concentra bajo presión reducida para dar el producto bruto que se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice.

40

C(R<sub>2</sub>R<sub>3</sub>) = FenilCiclopentilo (Indanilo): sólido blanco (Rendimiento: 25%)  
 HPLC: Atlantis T3, CH<sub>3</sub>CN(0,1% TFA)/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) Gradiente 50-90% 10 min, Rt = 9,59 min  
 RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 2,90-3,70 (6H, m); 3,55 (3H, s); 3,65 (3H, s); 6,60-7,10 (8H, m)

5 El producto de la etapa anterior (1,13 g; 3,44 mmoles) se solubiliza en 14 ml de una mezcla THF/MeOH. Se añaden 14 ml de NaOH 2N y la mezcla se agita 3h a temperatura ambiente. La mezcla se diluye con 40 ml H<sub>2</sub>O. La mezcla se concentra bajo presión reducida. La fase acuosa se acidifica con HCl 1N y después se extrae con MTBE (3 x 100 ml), se lava con NaCl sat (100 ml), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y después se concentra bajo presión reducida para dar un sólido blanco (Rendimiento: 98%).

HPLC: Atlantis T3, CH<sub>3</sub>CN(0,1% TFA)/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) Gradiente 50-90% 10 min, Rt = 6,50 min

15 Se añade gota a gota el cloruro de oxalilo (2 mmoles; 1,5 eq.; 177 µl), bajo atmósfera inerte, a 0°C, a una solución del ácido anterior (1,38 mmoles; 434 mg) en 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, en presencia de 20 µl DMF (0,2 eq.). La mezcla se deja volver hasta temperatura ambiente y después se agita 30 min a temperatura ambiente.

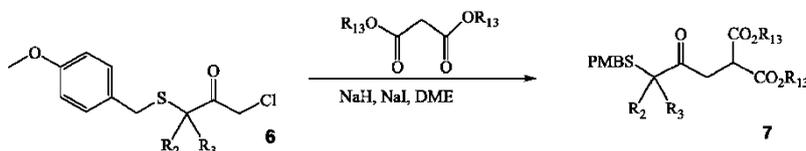
HPLC: Atlantis T3, CH<sub>3</sub>CN(0,1% TFA)/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) Gradiente 70-90% 10 min, Rt = 6,70 min.

20 Después de la evaporación bajo presión reducida, se recoge el cloruro de ácido, bajo atmósfera inerte, en CH<sub>3</sub>CN anhidro (5 ml) y se añade TMSCHN<sub>2</sub> (1M en Et<sub>2</sub>O) (1,5 eq.; 1 ml) gota a gota a 0°C. La mezcla se deja volver hasta temperatura ambiente, y después se agita 1h30. La mezcla se recoge después con 300 µl (1,65 mmoles; 1,2 eq.) HBr al 33% en ácido acético. La mezcla se agita 15 min a temperatura ambiente. La mezcla se concentra bajo presión reducida y después se recoge con MTBE (200 ml). La fase orgánica se lava con NaHCO<sub>3</sub> al 10% (100 ml), NaCl sat (50 ml), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y después se concentra bajo presión reducida para dar el compuesto 6h en forma de un aceite marrón (Rendimiento: 83%).

30 **6h** C(R<sub>2</sub>R<sub>3</sub>) = Fenilciclopentilo (Indanilo): sólido blanco  
 HPLC: Atlantis T3, CH<sub>3</sub>CN(0,1% TFA)/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) Gradiente 70-90% 10 min, Rt = 5,30 min  
 RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 2,90-3,70 (6H, m); 3,65 (3H, s); 4,15 (2H, s); 6,60-7,10 (8H, m)

### 1.1.3 Etapa 3

#### Procedimiento 1



35 Bajo atmósfera inerte, se añaden 980 mg de NaH al 60% (1 eq.) al dialquilmalonato (1 eq.) en 25 ml (1 ml/mmol) de DME (1,2-dimetoxietano). La mezcla se agita 1h a temperatura ambiente.

40 Una mezcla de clorometilcetona **6** (24,42 mmoles) y de NaI (24,42 mmoles, 3,66 g, 1 eq.) en 50 ml de DME se agita a temperatura ambiente durante 15 min y después se añade a una solución recientemente preparada de sal de sodio de dialquilmalonato. La mezcla se agita 4h a temperatura ambiente.

45 Al final de la reacción, el disolvente se evapora bajo presión reducida. El producto se recoge en diclorometano. La fase orgánica se lava con agua y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El producto se cromatografía sobre columna de sílice con CHex/AcOEt 9/1 como sistema de elución.

50 **7a1** R<sub>2</sub> = CH<sub>2</sub>Ph, R<sub>3</sub> = H, R<sub>13</sub> = CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; aceite anaranjado; (Rendimiento: 60%); Rf (CHex/AcOEt 9/1): 0,16  
 HPLC: Cromasil C18 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) 80/20 Rt: 6,57 min  
 RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 1,30 (6H, t); 2,70-3,40 (4H, m); 3,45 (1H, t); 3,50 (2H, d); 3,60 (1H, t); 3,65 (3H, s); 4,15 (4H, q); 6,75 (2H, d); 7,2-7,4 (7H, m)

55 **7a2** R<sub>2</sub> = CH<sub>2</sub>Ph, R<sub>3</sub> = H, R<sub>13</sub> = tBu; aceite anaranjado; (Rendimiento: 62%); Rf (CHex/AcOEt 9/1): 0,36  
 HPLC: Cromasil C18 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) 85/15 Rt: 15,51 min  
 RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 1,40 (18H, s); 2,70-3,40 (4H, m); 3,45 (1H, t); 3,50 (2H, d); 3,60 (1H, t); 3,65 (3H, s); 6,75 (2H, d); 7,2-7,4 (7H, m)

60 **7b** R<sub>2</sub> = CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> = H, R<sub>13</sub> = tBu; aceite anaranjado; (Rendimiento: 30%); Rf (CHex/AcOEt 9/1): 0,49  
 HPLC: Cromasil C18 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) 90/10 Rt: 6,49 min  
 RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 0,90-1,0 (6H, m), 1,40 (18H, s); 1,55 (2H, m); 2,15 (1H, m); 3,19 (2H, m); 3,40 (2H, m); 3,50 (2H, d); 3,80 (3H, s); 6,75 (2H, d); 7,2 (2H, d)

**7c** R<sub>2</sub> = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph), R<sub>3</sub> = H, R<sub>13</sub> = tBu: aceite anaranjado; (Rendimiento: 62%); R<sub>f</sub> (CHex/AcOEt 9/1): 0,36  
 HPLC: Cromasil C18 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) 85/15 Rt: 15,51 min  
 RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 1,40 (18H, s); 2,70-3,40 (4H, m); 3,45 (1H, t); 3,50 (2H, d); 3,60 (1H, t); 3,65 (3H, s);  
 6,75 (2H, d); 7,2-7,4 (6H, m)

**7d** R<sub>2</sub> = CH<sub>2</sub>(4-Ph-Ph), R<sub>3</sub> = H, R<sub>13</sub> = tBu: aceite anaranjado; (Rendimiento: 60%); R<sub>f</sub> (CHex/AcOEt 9/1): 0,36  
 HPLC: Cromasil C18 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) 85/15 Rt: 16,71 min  
 RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 1,40 (18H, s); 2,70-3,40 (4H, m); 3,45 (1H, t); 3,50 (2H, d); 3,60 (1H, t); 3,65 (3H, s);  
 6,75 (2H, d); 7,2-7,5 (11H, m)

**7e** R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>13</sub> = y (Rendimiento: 40%)  
 HPLC: Atlantis T3, CH<sub>3</sub>CN(0,1% TFA)/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) Gradiente 70-90% 10 min, Rt = 4,87 min  
 RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 1,30 (6H, t); 1,55 (6H, s); 3,40 (2H, d); 3,55 (2H, s); 3,75 (1H, t); 3,82 (3H, s); 4,25  
 (4H, q); 6,85 (2H, d); 7,25 (2H, d)

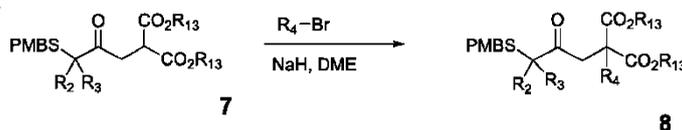
**7f** R<sub>2</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>3</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>13</sub> = y (Rendimiento: 30%)  
 HPLC: Atlantis T3, CH<sub>3</sub>CN(0,1% TFA)/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) Gradiente 50-90% 10 min y después 90-50%, Rt =  
 11,56 min  
 RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 0,80 (6H, t); 1,20 (6H, t); 1,75 (4H, m); 3,30 (2H, s); 3,38 (2H, d); 3,65 (1H, t); 3,72  
 (3H, s); 4,15 (4H, q); 6,72 (2H, d); 7,15 (2H, d)

**7g** C(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>) = Ciclopentilo, R<sub>13</sub>: y (Rendimiento: 24%)  
 HPLC: Atlantis T3, CH<sub>3</sub>CN(0,1% TFA)/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) Gradiente 60-90% 10 min, Rt = 8,04 min  
 RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 1,29 (6H, t); 1,60-2,30 (8H, m); 3,39 (2H, d); 3,52 (2H, s); 3,74 (1H, t); 3,79 (3H, s);  
 4,22 (4H, q); 6,83 (2H, d); 7,20 (2H, d)

**7h** C(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>) = Ciclohexilo, R<sub>13</sub>: y (Rendimiento: 33%)  
 HPLC: Atlantis T3, CH<sub>3</sub>CN(0,1% TFA)/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) Gradiente 70-90% 10 min, Rt = 7,76 min  
 RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 1,29 (6H, t); 1,60-2,30 (10H, m); 3,45 (2H, d); 3,50 (2H, s); 3,75 (1H, t); 3,80 (3H, s);  
 4,25 (4H, q); 6,85 (2H, d); 7,20 (2H, d)

**7i** C(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>) = Fenilciclopentilo (Indanilo), R<sub>13</sub>: y (Rendimiento: 80%)  
 HPLC: Atlantis T3, CH<sub>3</sub>CN(0,1% TFA)/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) Gradiente 70-90% 10 min, Rt = 6,57 min  
 RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 1,20 (6H, t); 2,90-3,60 (9H, m); 3,65 (3H, s); 4,15 (4H, q); 6,60-7,10 (8H, m)

#### Aquilación del malonato



A una solución del producto **7** en 15 ml de DME (dimetoxietano), se añaden 1,5 eq de NaH al 60%.

La mezcla se agita 1h a temperatura ambiente y después se añade el derivado bromado R<sub>4</sub>Br (3 eq.). La mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente.

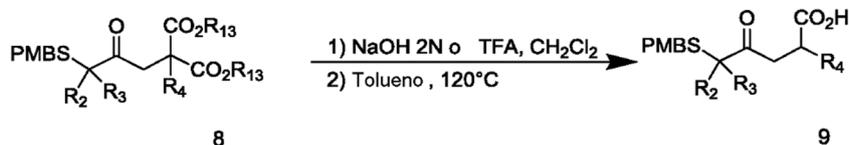
El disolvente se evapora bajo presión reducida y después la mezcla se recoge con H<sub>2</sub>O y AcOEt. La fase orgánica se lava con H<sub>2</sub>O, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y después se concentra bajo presión reducida.

El producto se cromatografía sobre sílice con CHex/AcOEt 9/1 como sistema de elución para dar el producto deseado **8**.

- 8a** R<sub>2</sub> = CH<sub>2</sub>Ph; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph); R<sub>13</sub> = Et: aceite anaranjado  
**8b** R<sub>2</sub> = CH<sub>2</sub>Ph; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> = CH<sub>2</sub>Ph; R<sub>13</sub> = tBu: aceite anaranjado  
**8c** R<sub>2</sub> = CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> = CH<sub>2</sub>(4-Ph-Ph); R<sub>13</sub> = Et: aceite anaranjado  
**8d** R<sub>2</sub> = CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> = CH<sub>2</sub>Ph; R<sub>13</sub> = Et: aceite anaranjado  
**8e** R<sub>2</sub> = CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph); R<sub>13</sub> = Et: aceite anaranjado  
**8f** R<sub>2</sub> = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph); R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> = CH<sub>2</sub>Ph; R<sub>13</sub> = tBu: aceite anaranjado  
**8g** R<sub>2</sub> = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph); R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph); R<sub>13</sub> = tBu: aceite anaranjado  
**8h** R<sub>2</sub> = CH<sub>2</sub>(4-Ph-Ph); R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph); R<sub>13</sub> = tBu: aceite anaranjado  
**8i** R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>; R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>; R<sub>4</sub> = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph); R<sub>13</sub> = Et: aceite anaranjado  
**8j** R<sub>2</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; R<sub>3</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; R<sub>4</sub> = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph); R<sub>13</sub> = Et: aceite anaranjado  
**8k** C(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>) = Ciclopentilo; R<sub>4</sub> = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph); R<sub>13</sub> = Et: aceite anaranjado  
**8l** C(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>) = Ciclohexilo; R<sub>4</sub> = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph); R<sub>13</sub> = Et: aceite anaranjado

**8m** C(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>) = Fenilciclopentilo (Indanilo); R<sub>4</sub> = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph); R<sub>13</sub> = Et: aceite anaranjado

#### 1.1.4 Etapa 4



5

Quando R<sub>13</sub> es un grupo Metilo o Etilo, el compuesto **8** (0,585 mmoles) se disuelve en 10 ml de EtOH y se añade NaOH 2N (6 eq.). La mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente. El etanol se evapora a presión reducida. El producto se recoge en el agua y se extrae con Et<sub>2</sub>O. La fase acuosa se acidifica con HCl 3N y se extrae con Et<sub>2</sub>O. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y después se evapora a presión reducida para dar un aceite amarillento.

10

Quando R<sub>13</sub> es un grupo terc-Butilo, el producto **8** se disuelve en 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se añaden 10 ml de TFA. La mezcla se agita 2h a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporan a presión reducida. El producto se recoge en el agua y se extrae con Et<sub>2</sub>O. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y después se evapora a presión reducida para dar un aceite amarillento.

15

El producto formado se solubiliza después en 6 ml de tolueno y se calienta a 150°C durante 12h.

El disolvente se evapora bajo presión reducida para dar el compuesto **9**.

20

**9a** R<sub>2</sub> = CH<sub>2</sub>Ph; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph); aceite anaranjado

**9b** R<sub>2</sub> = CH<sub>2</sub>Ph; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> = CH<sub>2</sub>Ph; aceite anaranjado

**9c** R<sub>2</sub> = CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> = CH<sub>2</sub>(4-Ph-Ph); aceite anaranjado

**9d** R<sub>2</sub> = CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> = CH<sub>2</sub>Ph; aceite anaranjado

25

**9e** R<sub>2</sub> = CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph); aceite anaranjado

**9f** R<sub>2</sub> = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph); R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> = CH<sub>2</sub>Ph; aceite anaranjado

**9g** R<sub>2</sub> = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph); R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph); aceite anaranjado

**9h** R<sub>2</sub> = CH<sub>2</sub>(4-Ph-Ph); R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph); aceite anaranjado

**9i** R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>; R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>; R<sub>4</sub> = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph); aceite anaranjado

30

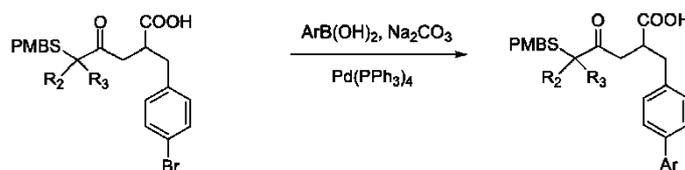
**9j** R<sub>2</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; R<sub>3</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; R<sub>4</sub> = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph); aceite anaranjado

**9k** C(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>) = Ciclopentilo; R<sub>4</sub> = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph); aceite anaranjado

**9l** C(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>) = Ciclohexilo; R<sub>4</sub> = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph); aceite anaranjado

**9m** C(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>) = Fenilciclopentilo (Indanilo); R<sub>4</sub> = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph); aceite anaranjado

#### 35 Reacción de Suzuki



El compuesto **9l** (180 mg; 0,356 mmoles) se pone en solución en 2 ml de tolueno, bajo atmósfera inerte. Se añade Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (11 mg; 3% mol) y la mezcla se agita 5 min a temperatura ambiente. El ácido fenilborónico (46 mg; 0,374 mmoles; 1,05 eq.) se añade en 1 ml MeOH seguido de 500 µl de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2M. La mezcla se lleva a reflujo 1h30, y después la mezcla se concentra bajo presión reducida. La mezcla de reacción se recoge con 30 ml Et<sub>2</sub>O y 30 ml HCl 1N. La fase orgánica se lava con 20 ml HCl 1N, 10 ml NaCl sat., se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra bajo presión reducida. El producto se cromatografía sobre sílice con Hept/AcOEt 65/35 como sistema de elución para dar el producto deseado **9n**.

45

**9n** C(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>) = Ciclohexilo; R<sub>4</sub> = CH<sub>2</sub>(4-Ph-Ph); 75 mg aceite anaranjado (Rendimiento: 47%) ESI(+): [M+Na]<sup>+</sup> = 525,2

HPLC: Atlantis T3 CH<sub>3</sub>CN(0,1% TFA)/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) Gradiente 70-90% 10 min, Rt = 8,60 min

50 Los compuestos siguientes se obtienen según un protocolo idéntico.

**9o** C(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>) = Ciclopentilo; R<sub>4</sub> = CH<sub>2</sub>(4-Ph-Ph); aceite anaranjado (Rendimiento: 25%)

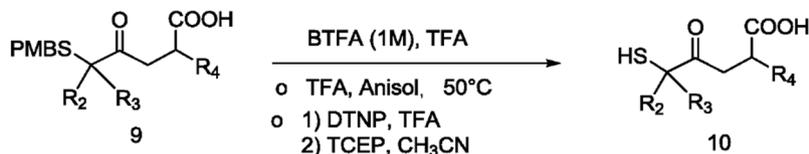
ESI(-): [M-H]<sup>-</sup> = 487,2

HPLC: Atlantis T3 CH<sub>3</sub>CN(0,1% TFA)/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) Gradiente 70-90% 10 min, Rt = 6,60 min

55

**9p** C(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>) = FenilCiclopentilo (Indanilo); R<sub>4</sub> = CH<sub>2</sub>(4-Ph-Ph); aceite anaranjado (Rendimiento: 55%)  
 ESI(-): [M-H]<sup>-</sup> = 535,2  
 HPLC: Atlantis T3 CH<sub>3</sub>CN(0,1% TFA)/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) Gradiente 70-90% 10 min, Rt = 7,45 min

### 5 1.1.5 Etapa 5



**Método 1:** El compuesto **9** (0,53 mmoles) de la etapa 7, se solubiliza en 2,1 ml de BTFA (tristrifluoroacetato borónico) (1M) (preparado previamente a partir de BBr<sub>3</sub> y de TFA) y se agita 1h a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporan bajo presión reducida y la mezcla se purifica por HPLC semi-preparativa.

10

**10a** R<sub>2</sub> = CH<sub>2</sub>Ph; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> = CH<sub>2</sub>Ph  
 ESI(+): [M+H]<sup>+</sup> = 329  
 HPLC: ACE C18 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) Gradiente 60/90 en 30 min; Rt: 7,50 min

15

**10b** R<sub>2</sub> = iBu; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph)  
 ESI(+): [M+H]<sup>+</sup> = 372 y 374  
 HPLC: ACE C18 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) Gradiente 60/90 en 30 min; Rt: 8,60 min

20

**10c** R<sub>2</sub> = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph); R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph)  
 ESI(+): [M+H]<sup>+</sup> = 384  
 HPLC: ACE C18 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) Gradiente 60/90 en 30 min; Rt: 10,52 min

25

**10d** R<sub>2</sub> = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph); R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> = CH<sub>2</sub>Ph  
 ESI(+): [M+H]<sup>+</sup> = 406 y 408  
 HPLC: ACE C18 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) Gradiente 60/90 en 30 min; Rt: 9,01 min

30

**10e** R<sub>2</sub> = CH<sub>2</sub>Ph; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph)  
 ESI(+): [M+H]<sup>+</sup> = 406 y 408  
 HPLC: Cromasil C18 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) 80/20; Rt: 6,23 min

**10f** R<sub>2</sub> = CH<sub>2</sub>(4-Ph-Ph); R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph)  
 ESI(+): [M+H]<sup>+</sup> = 482 y 484  
 HPLC: ACE C18 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) Gradiente 60/90 en 30 min; Rt: 11,4 min

**Método 2:** El producto **9c** (2,03 mmoles) se solubiliza en 10 ml de TFA en presencia de 5 eq. de anisol (1,1 ml). La mezcla se calienta 2,5h a 50°C. Los disolventes se evaporan bajo presión reducida y la mezcla se purifica mediante HPLC semi-preparativa para dar el compuesto **10b**.

40

**10b** R<sub>2</sub> = iBu; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph)  
 ESI(+): [M+H]<sup>+</sup> = 372 y 374  
 HPLC: ACE C18 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) Gradiente 60/90 en 30 min; Rt: 8,60 min

45

**Método 3:** A una solución, bajo atmósfera inerte, del compuesto **9c** (0,447 mmoles; 120 mg) en 4,5 ml de TFA, se añade el tioanisol (2,8 eq.; 0,936 mmoles; 110 µl) seguido de la adición de 2,2'-ditiobis(5-nitropiridina) (3 eq.; 1,0 mmoles; 417 mg); la solución se vuelve anaranjada. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1h. La mezcla se concentra bajo presión reducida a 30°C. El disulfuro formado se purifica por HPLC semi-preparativa para dar 146 mg de producto (Rendimiento: 62%).

50

El disulfuro anterior se solubiliza en CH<sub>3</sub>CN(720 µl)/H<sub>2</sub>O(180 µl). Se añade entonces el clorhidrato de tris(2-carboxietil)fosfina (1,2 eq.; 96 mg) y la mezcla se agita 10 min a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporan bajo presión reducida y el compuesto se purifica por HPLC semi-preparativa para dar **10b**

Este esquema de síntesis permite preservar la quiralidad de la molécula, si existe

55

**10b** R<sub>2</sub> = iBu; R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph)  
 ESI(+): [M+H]<sup>+</sup> = 372 y 374  
 HPLC: ACE C18 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) 60/90 en 30 min; Rt: 8,60 min  
 RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 0,87 (3H, d); 0,89 (3H, d); 1,50-1,80 (3H, m); 2,7-3,5 (6H, m); 7,08 (2H, d); 7,43 (2H, d)

60 Los compuestos siguientes se obtienen según un protocolo idéntico.

5 **10g** R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>; R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>; R<sub>4</sub> = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph)  
ESI(+): [M+Na]<sup>+</sup> = 366 y 368  
HPLC: Atlantis T3 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) 50/90 en 10 min; Rt: 6,51 min  
RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 200 MHz): 1,45 (3H, s); 1,47 (3H, s); 2,7-3,2 (5H, m); 7,18 (2H, d); 7,50 (2H, d)

10 **10h** R<sub>2</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; R<sub>3</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; R<sub>4</sub> = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph)  
ESI(+): [M+Na]<sup>+</sup> = 394 y 396  
HPLC: Atlantis T3 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) 70/90 en 10 min; Rt: 3,9 min  
RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 200 MHz): 1,30 (6H, t); 1,75 (4H, q); 2,6-3,1 (5H, m); 7,0 (2H, d); 7,40 (2H, d)

15 **10i** C(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>) = ciclopentilo; R<sub>4</sub> = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph)  
ESI(+): [M+H]<sup>+</sup> = 370 y 372  
HPLC: Atlantis T3 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) 60/90 en 10 min; Rt: 5,0 min  
RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 1,60-2,25 (8H, m); 2,75-3,20 (5H, m); 7,10 (2H, d); 7,44 (2H, d)

20 **10j** C(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>) = ciclohexilo; R<sub>4</sub> = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph)  
ESI(+): [M+Na]<sup>+</sup> = 382 y 384  
HPLC: Atlantis T3 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) 70/90 en 10 min; Rt: 8,97 min  
RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 1,60-2,40 (10H, m); 2,75-3,20 (5H, m); 7,10 (2H, d); 7,44 (2H, d)

25 **10k** C(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>) = indanilo; R<sub>4</sub> = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph)  
ESI(+): [M+Na]<sup>+</sup> = 442 y 444  
HPLC: Atlantis T3 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) 70/90 en 10 min; Rt: 3,84 min  
RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 2,70-3,50 (5H, m); 3,60 (2H, d); 3,70 (2H, d); 7,10-7,6 (8H, m)

30 **10l** C(R<sub>2</sub>R<sub>3</sub>) = ciclohexilo; R<sub>4</sub> = CH<sub>2</sub>(4-Ph-Ph)  
ESI(+): [M+H]<sup>+</sup> = 383  
HPLC: Atlantis T3 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) 70/90 en 10 min; Rt: 5,35 min  
RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 1,60-2,40 (10H, m); 2,75-3,20 (5H, m); 7,20-7,60 (9H, m)

35 **10m** C(R<sub>2</sub>R<sub>3</sub>) = ciclopentilo; R<sub>4</sub> = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph)  
ESI(+): [M+H]<sup>+</sup> = 368 y 370  
HPLC: Atlantis T3 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) 60/40; Rt: 9,79 min  
RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 1,60-2,25 (8H, m); 2,75-3,20 (5H, m); 7,05-7,55 (9H, m)

40 **10n** C(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>) = indanilo; R<sub>4</sub> = CH<sub>2</sub>(4-Ph-Ph)  
ESI(+): [M+H]<sup>+</sup> = 415  
HPLC: Atlantis T3 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) 70/90 en 10 min; Rt: 4,73 min  
RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 2,70-3,50 (5H, m); 3,60 (2H, d); 3,70 (2H, d); 7,10-7,8 (13H, m)

## 1.2 Síntesis de los inhibidores mixtos NEP-APN

### 1.2.1 Síntesis del Boc-beta-aminotiol 11

45 Estos compuestos se preparan siguiendo el protocolo descrito en J. Med. Chem., 35,1992, 2473.

50 **11a** R<sub>1</sub>: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>; Sólido blanco  
HPLC: Atlantis T3, CH<sub>3</sub>CN(0,1% TFA)/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) Gradiente 50-90% 10 min, Rt = 6,45 min  
RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 1,45 (9H, s); 1,85 (2H, m); 2,12 (3H, s); 2,52 (2H, t); 2,75 (2H, dd); 3,90 (1H, t); 4,80 (1H, NH)

55 **11b** R<sub>1</sub>: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; Sólido blanco  
HPLC: ACE C18, CH<sub>3</sub>CN(0,1% TFA)/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) 30%-70%, Rt = 13,53 min  
RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 200 MHz): 0,95 (3H, t); 1,20-1,60 (6H, m); 1,40 (9H, s); 2,30 (2H, m); 3,40 (1H, t); 6,80 (1H, NH)

60 **11c** R<sub>1</sub>: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>; Sólido blanco  
HPLC: ACE C18, CH<sub>3</sub>CN(0,1% TFA)/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) 50%-50%, Rt = 5,58 min  
RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 200 MHz): 1,40 (9H, s); 1,60 (2H, m); 2,75-3,10 (2H, m); 3,20 (3H, s); 3,30 (2H, t); 3,60 (1H, m); 6,80 (1H, NH)

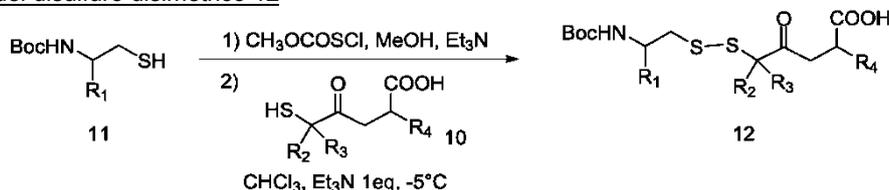
65 **11d** R<sub>1</sub>: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; Sólido blanco  
HPLC: ACE C18, CH<sub>3</sub>CN(0,1% TFA)/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) 40%-60%, Rt = 13,33 min  
RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 200 MHz): 1,10 (3H, t); 1,40 (9H, s); 1,60 (2H, m); 2,60 (2H, m); 3,10-3,30 (2H, m); 3,30 (2H, q); 3,60 (1H, m); 6,80 (1H, NH)

**11e** R<sub>1</sub>: CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; Sólido blanco

HPLC: ACE C18, CH<sub>3</sub>CN(0,1% TFA)/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) 40%-60%, Rt = 14,00 min RMN (DMSO d<sub>6</sub>, 200 MHz): 1,10 (3H, t); 1,40 (9H, s); 3,20-3,40 (4H, m); 3,30 (2H, q); 3,60 (1H, m); 6,70 (1H, NH)

5

### 1.2.2 Síntesis del disulfuro disimétrico 12



El Boc-aminotiol tior **11** (9,86 mmoles, 2,5 g) se pone en solución a 0°C, bajo atmósfera inerte, en 20 ml de MeOH desgasificado. Se añade Et<sub>3</sub>N (2 eq.; 2,79 ml) seguido del cloruro del ácido metoxicarbonilsulfónico (2 eq., 1,78 ml) en solución en 20 ml de CHCl<sub>3</sub> desgasificado. La mezcla se agita 15 min a 0°C y después se añaden 100 ml de CHCl<sub>3</sub>. La fase orgánica se lava con ácido cítrico al 10% (2\*100 ml), H<sub>2</sub>O (100 ml), NaCl sat. (100 ml), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra bajo presión reducida.

10

15 El producto se purifica sobre gel de sílice

R<sub>1</sub>: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>; Sólido blanco (Rendimiento: 40%)

HPLC: Atlantis T3, CH<sub>3</sub>CN(0,1% TFA)/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) Gradiente 70-90% en 10 min, Rt = 3,66 min

RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 1,45 (9H, s); 1,85 (2H, m); 2,12 (3H, s); 2,52 (2H, t); 2,75 (2H, dd); 3,90 (1H, t); 3,90 (3H, s); 5,0 (1H, NH)

20

R<sub>1</sub>: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; Sólido blanco (Rendimiento: 41%)

HPLC: Atlantis T3, CH<sub>3</sub>CN(0,1% TFA)/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) Gradiente 70-90% en 10 min, Rt = 5,57 min

RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 0,90 (3H, t); 1,34 (4H, m); 1,45 (9H, s); 1,62 (2H, m); 2,99 (2H, d); 3,78 (1H, m); 3,90 (3H, s); 4,77 (1H, NH)

25

A una solución del compuesto anterior (0,754 mmoles, 1 eq.) en 8 ml de CHCl<sub>3</sub> desgasificado, bajo atmósfera inerte, se añade el compuesto **10**. La mezcla se enfría a -10°C y se añade Et<sub>3</sub>N desgasificado (0,754 mmoles, 105 µl, 1 eq.). La mezcla se agita 30 min a -10°C y después se diluye con 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se lava con ácido cítrico al 10% (5 ml), NaCl sat. (2\*10 ml), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> para dar un producto bruto, que se purifica mediante HPLC semi-preparativa para dar el compuesto **12**.

30

**12a-b** R<sub>1</sub>: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub>: iBu; R<sub>3</sub>: H; R<sub>4</sub>: CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph) (Rendimiento: 64%)

ESI(+): [M+Na]<sup>+</sup> = 644 y 646

35

**12b-b** R<sub>1</sub>: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub>: iBu; R<sub>3</sub>: H; R<sub>4</sub>: CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph) (Rendimiento: 87%)

ESI(+): [M+Na]<sup>+</sup> = 626 y 628

**12b-l** R<sub>1</sub>: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; C(R<sub>2</sub>R<sub>3</sub>): ciclohexilo; R<sub>4</sub>: CH<sub>2</sub>(4-Ph-Ph) (Rendimiento: 85%)

ESI(+): [M+Na]<sup>+</sup> = 637

40

**12b-j** R<sub>1</sub>: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; C(R<sub>2</sub>R<sub>3</sub>): ciclohexilo; R<sub>4</sub>: CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph) (Rendimiento: 90%)

ESI(+): [M+Na]<sup>+</sup> = 638 y 640

45

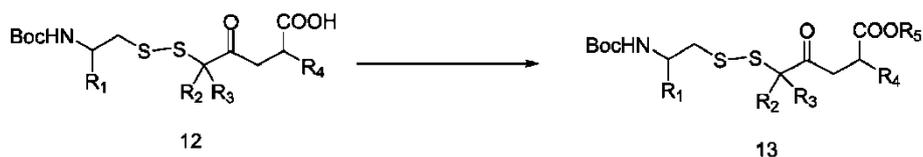
**12a-l** R<sub>1</sub>: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>; C(R<sub>2</sub>R<sub>3</sub>): ciclohexilo; R<sub>4</sub>: CH<sub>2</sub>(Ph-Ph) (Rendimiento: 90%)

ESI(+): [M+H]<sup>+</sup> = 632

### 1.2.3 Preparación de los compuestos 1

50 Procedimiento 1

#### Parte 1: síntesis de los ésteres



55

Compuesto 13a-b-1: 1-(etoxicarboniloxi)etil 2-(4-bromobencil)-5-(((S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(metilitio)butil)disulfanil)-7-metil-4-oxooctanoato

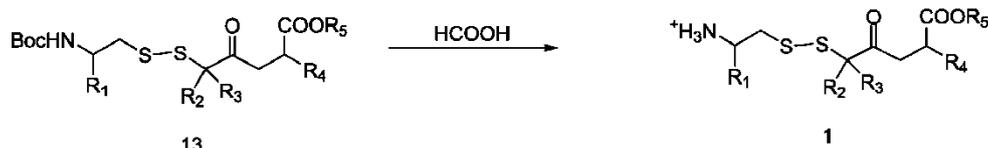
El compuesto **12a-b** (640 mg; 1,03 mmoles) y Et<sub>3</sub>N (730 µl, 5 eq.) se disuelven en 10 ml de AcOEt. La mezcla se agita 15 min a temperatura ambiente. Se añaden el etil-1-cloroetilcarbonato (preparado según Barcelo *et al.* Synthesis, 1986, 627) (800 µl; 5eq.) y NaI (800 mg, 5 eq.). La mezcla se lleva durante 3h a reflujo. La mezcla se diluye con 10 ml H<sub>2</sub>O y 20 ml AcOEt. La fase acuosa se extrae con 3x30 ml AcOEt. La fase orgánica se lava con ácido cítrico al 10% (2\*15 ml), NaHCO<sub>3</sub> al 10% (2\*15 ml), NaCl sat., se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora bajo presión reducida para dar un producto bruto. La mezcla se purifica por HPLC semi-preparativa para dar 80 mg de un aceite amarillento.

**13a-b-1** R<sub>1</sub>: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub>: iBu; R<sub>3</sub>: H; R<sub>4</sub>: CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph); R<sub>5</sub>: CH(CH<sub>3</sub>)OCOOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (Rendimiento: 10,5%)  
HPLC: Atlantis T3, CH<sub>3</sub>CN(0,1% TFA)/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) Gradiente 70-90% en 10 min, Rt = 12,85 min  
ESI(+): [M+Na]<sup>+</sup> = 760 y 762

Compuesto 13b-b-1: 2-(4-bromobencil)-5-(((S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)hexil)disulfanil)-7-metil-4-oxooctanoato de etilo

El compuesto **12b-b** (395 mg; 0,653 mmoles) se disuelve a 4°C, bajo atmósfera inerte, en 4,3 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se añade EDCI-HCl (138 mg; 0,718 mmoles; 1,1 eq.), seguido de DMAP (88 mg; 0,718 mmoles; 1,1 eq.) y EtOH (0,784 mmoles; 1,2 eq.). La mezcla se agita durante 4h a temperatura ambiente. La mezcla se diluye con 10 ml de ácido cítrico al 10% y 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se lava con ácido cítrico al 10% (2\*10 ml), NaHCO<sub>3</sub> al 10% (2\*10 ml), NaCl sat., se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora bajo presión reducida para dar un producto bruto. La mezcla se purifica por HPLC semi-preparativa para dar un aceite amarillento.

**13b-b-1** R<sub>1</sub>: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub>: iBu; R<sub>3</sub>: H; R<sub>4</sub>: CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph); R<sub>5</sub>: C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (Rendimiento: 60%) HPLC: Atlantis T3, CH<sub>3</sub>CN(0,1% TFA)/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) Gradiente 80-90% en 10 min, Rt = 12,20-12,65 min

Parte 2: desprotección de la aminaCompuesto 1a-b-1: 5-(((S)-2-amino-4-(metilitio)butil)disulfanil)-2-(4-bromobencil)-7-metil-4-oxooctanoato de 1-(etoxicarboniloxi)etilo

El compuesto **13a-b-1** (130 mg; 0,176 mmoles) se agita en 2 ml de HCOOH durante 1h. La mezcla se evapora bajo presión reducida para dar un producto bruto que se purifica por HPLC semipreparativa para dar 13 mg del compuesto **1a-b-1**.

**1a-b-1** R<sub>1</sub>: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub>: iBu; R<sub>3</sub>: H; R<sub>4</sub>: CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph); R<sub>5</sub>: CH(CH<sub>3</sub>)OCOOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (Rendimiento:11%)  
HPLC: Atlantis T3, CH<sub>3</sub>CN(0,1% TFA)/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) Gradiente 10-90% en 15 min, Rt = 14,50 min  
ESI(+): [M+H]<sup>+</sup> = 638 y 640

Compuesto 1b-b-1: 5-(((S)-2-amino)hexil)disulfanil)-2-(4-bromobencil)-7-metil-4-oxooctanoato de etilo

El compuesto **13b-b-1** (141 mg; 0,223 mmoles) se agita en 2 ml de HCOOH durante 1h. La mezcla se evapora bajo presión reducida para dar un producto bruto que se purifica por HPLC semipreparativa para dar 92 mg del compuesto **1b-b-1**.

**1b-b-1** R<sub>1</sub>: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub>: iBu; R<sub>3</sub>: H; R<sub>4</sub>: CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph); R<sub>5</sub>: C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (Rendimiento: 64%) HPLC: Atlantis T3, CH<sub>3</sub>CN(0,1% TFA)/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) Gradiente 50-90% en 10 min, Rt = 7,79 min

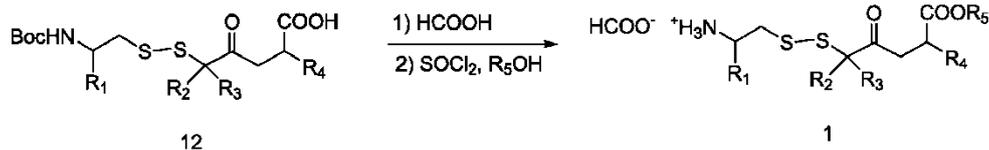
ESI(+): [M+H]<sup>+</sup> = 532 y 534

Compuesto 1f-b-1: 5-((2-amino-4-(metilsulfenil)butil)disulfanil)-2-(4-bromobencil)-7-metil-4-oxooctanoato de etilo

**1f-b-1** R<sub>1</sub>: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SOCH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub>: iBu; R<sub>3</sub>: H; R<sub>4</sub>: CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph); R<sub>5</sub>: C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (Rendimiento:47,9%) HPLC: Atlantis T3, CH<sub>3</sub>CN(0,1% TFA)/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) Gradiente 10-90% en 15 min, Rt = 12,45 min

ESI(+): [M+H]<sup>+</sup> = 566 y 568

Procedimiento 2



5 El compuesto **12** (0,323 mmoles) se agita en 4 ml HCOOH durante 1h. La mezcla se evapora bajo presión reducida para dar un producto bruto que se purifica por HPLC semi-preparativa para dar el ácido.

R<sub>1</sub>: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub>: iBu; R<sub>3</sub>: H; R<sub>4</sub>: CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph) (Rendimiento:69%)  
 HPLC: ACE C18, CH<sub>3</sub>CN(0,1% TFA)/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) 60/40%, Rt = 8,0 min  
 ESI(+): [M+H]<sup>+</sup> = 522 y 524

R<sub>1</sub>: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; C(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>): ciclohexilo; R<sub>4</sub>: CH<sub>2</sub>(4-Ph-Ph) (Rendimiento:60%)  
 HPLC: Luna T3, CH<sub>3</sub>CN(0,1% TFA)/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) 60/40%, Rt = 2,83 min  
 ESI(+): [M+H]<sup>+</sup> = 514

R<sub>1</sub>: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; C(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>): ciclohexilo; R<sub>4</sub>: CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph) (Rendimiento:69%)  
 HPLC: ACE C18, CH<sub>3</sub>CN(0,1% TFA)/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) 60/40%, Rt = 8,0 min  
 ESI(+): [M+H]<sup>+</sup> = 516 y 518

R<sub>1</sub>: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>; C(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>): ciclohexilo; R<sub>4</sub>: CH<sub>2</sub>(4-Ph-Ph) (Rendimiento:70%)  
 HPLC: Luna C18, CH<sub>3</sub>CN(0,1% TFA)/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) 50/50%, Rt = 5,43 min  
 ESI(+): [M+H]<sup>+</sup> = 532

Se añade SOCl<sub>2</sub> (30 µl, 6 eq.) a una suspensión del ácido anterior (0,068 mmoles) a 0°C, bajo atmósfera inerte, en 400 µl de EtOH (R<sub>5</sub>=Et) anhidro. La solución se vuelve límpida. La mezcla se agita la noche a temperatura ambiente. La mezcla se evapora bajo presión reducida para dar un producto bruto que se purifica por HPLC semi-preparativa para dar 35 mg del producto esperado.

**1a-b-2** R<sub>1</sub>: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub>: iBu; R<sub>3</sub>: H; R<sub>4</sub>: CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph); R<sub>5</sub>: C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (Rendimiento:82%)  
 HPLC: ACE C18, CH<sub>3</sub>CN(0,1% TFA)/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) Gradiente 50/90% en 30 min, Rt = 11,98 min  
 ESI(+): [M+H]<sup>+</sup> = 550 y 552

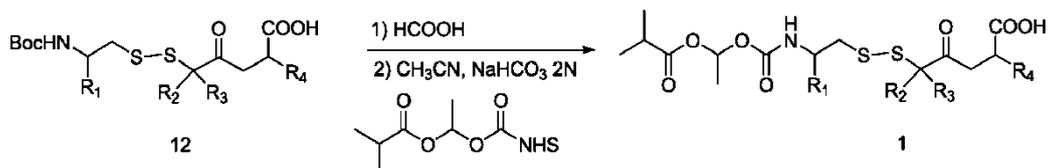
**1b-l-1** R<sub>1</sub>: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; C(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>): C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>; R<sub>4</sub>: CH<sub>2</sub>(4-Ph-Ph); R<sub>5</sub>: C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (Rendimiento:80%) HPLC: Atlantis T3, CH<sub>3</sub>CN(0,1% TFA)/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) Gradiente 70/90% en 10 min, Rt = 4,0 min  
 ESI(+): [M+H]<sup>+</sup> = 542

**1b-j-1** R<sub>1</sub>: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; C(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>): ciclohexilo; R<sub>4</sub>: CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph); R<sub>5</sub>: C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (Rendimiento:85%) HPLC: Atlantis T3, CH<sub>3</sub>CN(0,1% TFA)/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) Gradiente 70/90% en 10 min, Rt = 3,28 min  
 ESI(+): [M+H]<sup>+</sup> = 546 y 548

**1a-l-1** R<sub>1</sub>: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>; C(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>): ciclohexilo; R<sub>4</sub>: CH<sub>2</sub>(4-Ph-Ph); R<sub>5</sub>: C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (Rendimiento:86%) HPLC: Atlantis T3, CH<sub>3</sub>CN(0,1% TFA)/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) Gradiente 50/90% en 10 min, Rt = 8,42 min  
 ESI(+): [M+H]<sup>+</sup> = 560

**1b-l-2** R<sub>1</sub>: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; C(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>): ciclohexilo; R<sub>4</sub>: CH<sub>2</sub>(4-Ph-Ph); R<sub>5</sub>: CH<sub>2</sub>Ph (Rendimiento:71%)  
 HPLC: Atlantis T3, CH<sub>3</sub>CN(0,1% TFA)/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) Gradiente 70/90% en 10 min, Rt = 5,71 min  
 ESI(+): [M+H]<sup>+</sup> = 604

Procedimiento 3



Compuesto 1b-l-3: Ácido 2-(bifenil-4-ilmetil)-4-(1-((2-((1-(isobutiriloxi)etoxi)carbonilamino)(S)-hexil)disulfanil)ciclohexil)-4-oxobutanoico

El compuesto **12b-l** (590 mg; 0,961 mmoles) se agita en 10 ml de HCOOH durante 1h. La mezcla se evapora

bajo presión reducida para dar un producto bruto que se purifica por HPLC semi-preparativa para dar los 2 diaestereoisómeros.

- 5 R<sub>1</sub>: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; C(R<sub>2</sub>R<sub>3</sub>): ciclohexilo; R<sub>4</sub>: CH<sub>2</sub>(4-Ph-Ph) (Rendimiento:89%)  
 HPLC Día 1: Luna C18, CH<sub>3</sub>CN(0,1% TFA)/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) 55/35%, Rt = 3,90 min  
 HPLC Día 2: Luna C18, CH<sub>3</sub>CN(0,1% TFA)/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) 55/35%, Rt = 4,10 min  
 ESI(+): [M+H]<sup>+</sup> = 522,2

10 El compuesto anterior (155 mg, 0246 mmoles) se solubiliza en 2 ml de CH<sub>3</sub>CN anhidro. Se añaden 370 µl de NaHCO<sub>3</sub> 2N, seguido de 1 ml de H<sub>2</sub>O. La mezcla se agita 10 min a TA y se añade 1-((2,5-dioxopirrolidin-1-ilo)carboniloxi)etilisobutirato (90 mg; 329 mmoles; 1eq.) (Cundy *et al.* (2004) J. Pharm. Exp. Therap., 311, 315-323) en CH<sub>3</sub>CN (1 ml). La mezcla se agita 30 min a 60°C. El disolvente se evapora bajo presión reducida. El producto se recoge en AcOEt, HCl 1N. La fase orgánica se lava, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentra bajo presión reducida para dar un producto bruto que se purifica por HPLC semi-preparativa para dar el producto esperado.

15 **1b-l-3** día 1 R<sub>1</sub>: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; C(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>): ciclohexilo; R<sub>4</sub>: CH<sub>2</sub>(4-Ph-Ph) (Rendimiento:85%) HPLC: Atlantis T3, CH<sub>3</sub>CN(0,1% TFA)/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) Gradiente 70/90% en 15 min, Rt = 10,50 min y 10,80 min  
 ESI(+): [M+H]<sup>+</sup> = 672,1

20 **1b-l-3** día 2 R<sub>1</sub>: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; C(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>): ciclohexilo; R<sub>4</sub>: CH<sub>2</sub>(4-Ph-Ph) (Rendimiento:85%) HPLC: Atlantis T3, CH<sub>3</sub>CN(0,1% TFA)/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) Gradiente 70/90% en 15 min, Rt = 10,80 min y 11,10 min  
 ESI(+): [M+H]<sup>+</sup> = 672,1

## 25 2. Medición de los poderes inhibidores

Los análisis se efectúan en placa de 96 pocillos en presencia de un sustrato fluorigénico específico. La lectura de la fluorescencia emitida se realiza en un lector de placa Berthold Twinkle LS970B. Se realiza después una curva de inhibición en función de la concentración de inhibidor con la ayuda del programa GraphPad, después se determina el K<sub>i</sub> a partir de la fórmula de Cheng Prusoff:  $K_i = IC_{50} / (1 + (S/K_m))$ .

Se determinan los poderes inhibidores sobre las 2 enzimas dianas:

- 35 - A partir de los profármacos **1** después de la escisión *in situ* de las protecciones N y/o C terminal y del puente disulfuro
- 40 - Los valores anteriores se controlan a partir de los inhibidores selectivos intermedios en la síntesis de los profármacos, es decir los compuestos **10** para la Neprilisina y **11**, después de la desprotección de la función amina para APN.

### Inhibición de la actividad neprilisina (NEP)

45 La neprilisina, purificada a partir de riñón de conejo (Aubry M. *et al.* 1987, Biochem. Cell. Biol. 65, 398-404), se utiliza a 200 ng/ml final en el tampón Tris 50 mM pH 7,4. El sustrato, Dansyl-Gly-(NO<sub>2</sub>)Phe-β-Ala (Goudreau N. *et al.* (1994) Anal. Biochem., 219, 87-95) (K<sub>m</sub>=37 µM), se disuelve en etanol y se utiliza a 20 µM final. Se preincuban unas concentraciones crecientes (de 10<sup>-10</sup> a 10<sup>-3</sup> M) de inhibidores durante 15 min a 37°C con la NEP-1 en el tampón Tris 50 mM, pH 7,4. El sustrato se añade después y la incubación se prosigue durante 60 min. La reacción se detiene poniendo la placa en hielo durante 10 min. La lectura de la fluorescencia emitida se mide en un fluorímetro a λ<sub>ex</sub> = 355 nm, λ<sub>em</sub> = 535 nm. Los resultados se representan en las tablas siguientes.

50

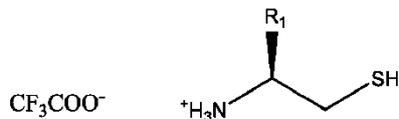
Compuesto		R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	NEP-1 Ki (nM)
<b>10 a</b>	Día 1 +Día 2	CH <sub>2</sub> Ph	H	CH <sub>2</sub> Ph	OH	73 ± 8
<b>10 a</b>	Día 3+Día 4	CH <sub>2</sub> Ph	H	CH <sub>2</sub> Ph	OH	1500 ± 200
<b>10 b</b>	4 Día	iBu	H	CH <sub>2</sub> (4-Br-Ph)	OH	20 ± 5
<b>10 c</b>	Día 1 +Día 2	CH <sub>2</sub> (4-Br-Ph)	H	CH <sub>2</sub> (4-Br-Ph)	OH	310 ± 25
<b>10 c</b>	Día 3+ Día 4	CH <sub>2</sub> (4-Br-Ph)	H	CH <sub>2</sub> (4-Br-Ph)	OH	130 ± 40
<b>10 d</b>	Día 1 +Día 2	CH <sub>2</sub> (4-Br-Ph)	H	CH <sub>2</sub> Ph	OH	2300 ± 300
<b>10 d</b>	Día 3+ Día 4	CH <sub>2</sub> (4-Br-Ph)	H	CH <sub>2</sub> Ph	OH	1230 ± 300
<b>10 e</b>	4 Día	CH <sub>2</sub> Ph	H	CH <sub>2</sub> (4-Br-Ph)	OH	50 ± 8
<b>10 f</b>	4 Día	CH <sub>2</sub> (4-Ph-Ph)	H	CH <sub>2</sub> (4-Br-Ph)	OH	250 ± 50
<b>10 g</b>	2 estéreo	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> (4-Br-Ph)	OH	470 ± 40
<b>10 h</b>	2 estéreo	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> (4-Br-Ph)	OH	86 ± 9
<b>10 i</b>	2 estéreo			CH <sub>2</sub> (4-Br-Ph)	OH	52 ± 4

Compuesto		R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	NEP-1 Ki (nM)
10 j	2 estéreo			CH <sub>2</sub> (4-Br-Ph)	OH	43 ± 3
10 k	2 estéreo			CH <sub>2</sub> (4-Br-Ph)	OH	36 ± 3
10 l	2 estéreo			CH <sub>2</sub> (4-Ph-Ph)	OH	9 ± 1
10 m	2 estéreo			CH <sub>2</sub> (4-Ph-Ph)	OH	29 ± 5
10 n	2 estéreo			CH <sub>2</sub> (4-Ph-Ph)	OH	26 ± 1

Compuesto		R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	NEP-1 Ki (nM)
10 b	Día	(R o S)-iBu	H	(R)-CH <sub>2</sub> (4-Br-Ph)	OH	15 ± 1
10 b	Día 2	(R o S)-iBu	H	(R)-CH <sub>2</sub> (4-Br-Ph)	OH	12 ± 0,5
10 b	Día 3	(R o S)-iBu	H	(S)-CH <sub>2</sub> (4-Br-Ph)	OH	6 ± 0,5
10 b	Día 4	(R o S)-iBu	H	(S)-CH <sub>2</sub> (4-Br-Ph)	OH	5 ± 0,4
10 l	Estéreo 1			(R)-CH <sub>2</sub> (4-Ph-Ph)	OH	4,2 ± 0,1
10 l	Estéreo 2			(S)-CH <sub>2</sub> (4-Ph-Ph)	OH	36 ± 0,7

*Inhibición de la actividad APN*

- 5 La medición de la inhibición de la aminopeptidasa N (APN) se efectúa por utilización del sustrato L-Ala $\beta$ -NA (50  $\mu$ M, Sigma Aldrich). Los poderes inhibidores se determinan utilizando la enzima humana recombinante (rh) (50 ng/ml; R&D System). Se preincuban unas concentraciones crecientes (de 10<sup>-10</sup> a 10<sup>-3</sup> M) de inhibidores durante 30 min a 37°C con APN-rh en el tampón Tris 50 mM, pH 7,4. El sustrato se añade después y la incubación se prosigue durante 30 min a 37°C. La reacción se detiene poniendo la placa en hielo durante 10 min.
- 10 La lectura de la fluorescencia emitida se mide en un fluorímetro a  $\lambda_{ex}$ = 340 nm,  $\lambda_{em}$ = 405 nm. Los resultados se presentan en la tabla siguiente.



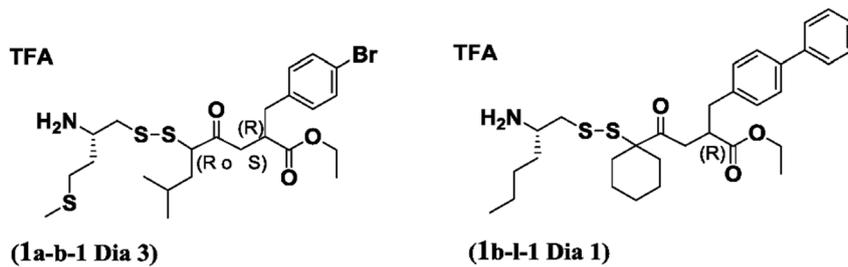
Compuesto	R <sub>1</sub>	Ki APN (nM)
a	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	11 ± 2
b	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	13 ± 2
c	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	35 ± 2
d	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	47 ± 8
e	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	55 ± 10

15 3. Farmacología: ensayo de la placa caliente

El reflejo de salto en un ratón colocado en una placa calentada a 52°C se mide por el tiempo que tarda el animal en saltar para escapar del dolor (latencia del salto) (Eddy, N.B. *et al.* J. Pharm. Exp. Therap., 1953, 107, 385-389).

- 20 El compuesto de fórmula (1a-b-1 Dia 3) o (1b-l-1 Dia 1) se inyecta por vía intravenosa en ratones OF1 machos (23-26 g) (10 mg/kg) después de la disolución en una mezcla etanol/tween 80/agua (1/1/8).

Volumen de inyección: 10 ml/kg



5

Los tiempos de latencia de los saltos se miden 10 min después de las inyecciones por vía intravenosa.

Los resultados se expresan en porcentaje de analgesia utilizando la ecuación siguiente:

$$\% \text{ de analgesia} = \frac{(\text{tiempo de latencia medido} - \text{tiempo de latencia control})}{(\text{tiempo de latencia máximo} - \text{tiempo de latencia control})}$$

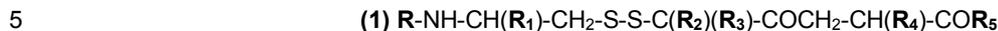
10

Tiempo de latencia máximo = 240 segundos.

Los resultados se expresan en término de media  $\pm$  s.e.m. Los resultados se representan en la figura 1.

## REIVINDICACIONES

## 1. Compuesto de fórmula general (1)



en la que

a) **R** representa:

- 10 - un hidrógeno;
- un grupo alcoxilalquilcarbonilo  $\text{R}'\text{C}(\text{O})\text{OCH}(\text{R}'')\text{OC}(\text{O})\text{-}$  en el que  $\text{R}'$  y  $\text{R}''$  representan, independientemente uno del otro, un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono;

15 b) **R<sub>1</sub>** representa un grupo alquilo, lineal o ramificado, de 1 a 6 átomos de carbono, sustituido o no, por un grupo  $-\text{OR}'''$ ,  $-\text{SOR}'''$  o  $-\text{SR}'''$ , con  $\text{R}'''$  representando un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, sustituido o no, por uno o varios átomos de halógenos;

20 c) **R<sub>2</sub>** representa:

- un grupo alquilo, lineal o ramificado, de 1 a 6 átomos de carbono, sustituido o no, por:
- 25
  - un grupo  $-\text{OR}_6$ ,  $-\text{SR}_6$  o  $-\text{SOR}_6$ , con  $\text{R}_6$  representando un hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 4 carbonos, un grupo fenilo o bencilo;
  - un grupo  $-\text{CO}_2\text{R}_7$ , con  $\text{R}_7$  representando un hidrógeno, un grupo alquilo, lineal o ramificado, que comprende de 2 a 4 átomos de carbono o un grupo bencilo;
  - 30
    - un grupo  $-\text{NR}_8\text{R}_9$ , con  $\text{R}_8$  y  $\text{R}_9$  representando, independientemente uno del otro, un hidrógeno, un grupo alquilo, lineal o ramificado, de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo fenilo o bencilo, o con  $-\text{NR}_8\text{R}_9$ , tomados juntos representando un heterociclo saturado de 5 o 6 eslabones que comprende uno o varios heteroátomos seleccionados de entre N u O, representando preferentemente una morfolina o una piperidina; o
    - 35
      - un grupo carboxamida  $-\text{CONR}_8\text{R}_9$ , con  $-\text{NR}_8\text{R}_9$  tal como se ha definido anteriormente;
      - un grupo fenilo, sustituido o no, por uno o varios halógenos tomados entre el flúor o el bromo, un grupo alcoxi  $-\text{OR}_6$ , con  $\text{R}_6$  teniendo la misma definición que anteriormente o por un grupo fenilo;
      - 40
        - un heterociclo aromático de 5 o 6 eslabones que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionado(s) de entre el oxígeno, el nitrógeno y el azufre;
        - 45
          - un compuesto cíclico saturado de 5 o 6 eslabones o heterociclo saturado de 5 o 6 eslabones que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados de entre el oxígeno, el nitrógeno y el azufre;
    - un compuesto cíclico saturado de 5 o 6 eslabones o heterocíclico saturado de 5 o 6 eslabones que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados de entre el oxígeno, el nitrógeno y el azufre; o
    - 50 - un grupo fenilo sustituido o no por uno o varios halógenos tomados entre el flúor o el bromo, o por un grupo  $-\text{OR}_5$ , con  $\text{R}_5$  teniendo la misma definición que anteriormente;

y **R<sub>3</sub>** representa un hidrógeno; o

55 **R<sub>2</sub>** y **R<sub>3</sub>** son idénticos y representan un grupo alquilo, lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono; o

**-C(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)-**, tomados juntos representan:

- 60
  - un compuesto cíclico saturado de 5 eslabones enlazado, o no, a un ciclo aromático que conduce preferentemente al ciclo indanilo;
  - un compuesto cíclico saturado de 6 eslabones;
  - 65
    - un compuesto heterocíclico saturado de 6 eslabones que comprende 1 heteroátomo, en posición 4, seleccionado de entre el oxígeno, el nitrógeno y el azufre, en el que cuando el heteroátomo es el nitrógeno, el nitrógeno está sustituido, o no, por un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un

grupo fenilo, bencilo o un grupo alcanóilo;

d) **R<sub>4</sub>** representa:

- 5 - un grupo alquilo, lineal o ramificado, de 1 a 6 átomos de carbono, sustituido o no, por:
- un grupo -OR<sub>6</sub>, -SR<sub>6</sub> o -SOR<sub>6</sub>, con R<sub>6</sub> representando un hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 4 carbonos, un grupo fenilo o bencilo;
  - 10 ▪ un grupo -CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, con R<sub>7</sub> representando un hidrógeno, un grupo alquilo, lineal o ramificado, que comprende de 2 a 4 átomos de carbono, un grupo bencilo;
  - 15 ▪ un grupo -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, con R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> representando, independientemente uno del otro, un hidrógeno, un grupo alquilo, lineal o ramificado, de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo fenilo o bencilo, o con -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, tomados juntos, representando un heterociclo saturado de 5 o 6 eslabones que comprende uno o varios heteroátomos seleccionados de entre N o O, representando preferentemente una morfolina o una piperidina;
  - 20 ▪ un grupo carboxamida -CONR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, siendo -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> tal como se ha definido anteriormente;
  - 25 ▪ un grupo fenilo sustituido, o no, por:
    - uno o varios halógenos tomados entre el flúor o el bromo;
    - un grupo -OR<sub>6</sub>, teniendo R<sub>6</sub> la misma definición que anteriormente;
    - un grupo fenilo o tienilo;
  - 30 ▪ un heterociclo aromático de 5 o 6 eslabones que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionado(s) de entre el oxígeno, el nitrógeno y el azufre; o
  - 35 ▪ un compuesto cíclico saturado de 5 o 6 eslabones o heterocíclico saturado de 5 o 6 eslabones que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados de entre el oxígeno, el nitrógeno y el azufre;
  - un grupo fenilo, sustituido o no, por:
    - 35 ▪ uno o varios halógenos, en particular el flúor o el bromo;
    - 40 ▪ un grupo -OR<sub>6</sub>, con R<sub>6</sub> teniendo la misma definición que anteriormente;
    - 40 ▪ un fenilo;
    - 45 ▪ un heterociclo aromático de 5 o 6 eslabones que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados de entre el oxígeno, el nitrógeno y el azufre;

e) **R<sub>5</sub>** representa:

- 45 - un grupo hidroxilo;
- un grupo -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, con R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> representando, independientemente uno del otro, un hidrógeno, un grupo alquilo, lineal o ramificado, de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo fenilo o bencilo, o con -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, tomados juntos, representando un heterociclo de 5 o 6 eslabones, que comprende uno o varios heteroátomos seleccionados de entre N o O, representando preferentemente una morfolina o una piperidina;
  - 50 - un grupo alcoxi -OR<sub>10</sub>, con R<sub>10</sub> representando:
    - 55 ▪ un grupo alquilo, lineal o ramificado, que comprende de 2 a 6 átomos de carbono;
    - 55 ▪ un grupo bencilo;
    - 60 ▪ un grupo -CHR<sub>11</sub>-COOR<sub>12</sub>, -CHR<sub>11</sub>-O-C(=O)R<sub>12</sub>, -CHR<sub>11</sub>- o -C(=O)-OR<sub>12</sub> en los que R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> representan, independientemente uno del otro, un grupo alquilo, lineal o ramificado, de 1 a 6 átomos de carbono.

65 2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que **R<sub>2</sub>** representa un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por:

- un grupo fenilo;
- un grupo fenilo sustituido por uno o varios halógenos tomados entre el flúor o el bromo;
- 5    ▪ un heterociclo aromático de 5 o 6 eslabones que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionado(s) de entre el oxígeno, el nitrógeno y el azufre;
- un compuesto cíclico saturado de 5 o 6 eslabones o heterocíclico saturado de 5 o 6 eslabones que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados de entre el oxígeno, el nitrógeno y el azufre;

10

y  $R_3$  representa un hidrógeno, o

$R_2$  y  $R_3$  son idénticos y representan un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, o

15 -C( $R_2$ )( $R_3$ )- tomados juntos representa:

- un compuesto cíclico saturado de 5 eslabones,
- 20    ▪ un compuesto cíclico saturado de 5 eslabones enlazado a un ciclo aromático;
- un compuesto cíclico saturado de 6 eslabones; o
- un compuesto heterocíclico saturado de 6 eslabones que comprende 1 heteroátomo, en posición 4, seleccionado de entre el oxígeno, el nitrógeno y el azufre.

25

3. Compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que  $R_4$  representa un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbonos sustituido por:

- 30    ▪ un grupo fenilo; o
- un grupo fenilo sustituido por:
  - uno o varios halógenos tomados entre el flúor o el bromo;
  - un grupo fenilo o tienilo.

35

4. Compuesto según una de las reivindicaciones anteriores, en el que  $R_5$  representa un hidroxilo.

5. Compuesto según una de las reivindicaciones anteriores en el que:

- 40    a)  $R_1$  se selecciona de entre -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SOCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;
- b)  $R_2$  representa un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por:
  - 45    ▪ un grupo fenilo;
  - un grupo fenilo sustituido por uno o varios halógenos tomados entre el flúor o el bromo;
  - un heterociclo aromático de 5 o 6 eslabones que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionado(s) de entre el oxígeno, el nitrógeno y el azufre;
  - 50    ▪ un compuesto cíclico saturado de 5 o 6 eslabones o heterocíclico saturado de 5 o 6 eslabones que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados de entre el oxígeno, el nitrógeno y el azufre;

50

y  $R_3$  representa un hidrógeno, o

55

$R_2$  y  $R_3$  son idénticos y representan un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono; o

-C( $R_2$ )( $R_3$ )- tomados juntos representa:

- 60    ▪ un compuesto cíclico saturado de 5 eslabones,
- un compuesto cíclico saturado de 5 eslabones enlazado a un ciclo aromático;
- un compuesto cíclico saturado de 6 eslabones; o
- 65    ▪ un compuesto heterocíclico saturado de 6 eslabones que comprende 1 heteroátomo, en posición 4,

seleccionado de entre el oxígeno, el nitrógeno y el azufre;

c) **R<sub>4</sub>** representa un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por:

- 5
- un grupo fenilo; o
  - un grupo fenilo sustituido por:
    - uno o varios halógenos tomados entre el flúor o el bromo;
    - un grupo fenilo o tienilo;

10

d) **R<sub>5</sub>** representa un grupo hidroxilo.

6. Compuesto según una de las reivindicaciones anteriores, en el que **R<sub>2</sub>** representa un grupo isobutilo o un grupo metilo sustituido por:

15

- un grupo fenilo;
- un grupo fenilo sustituido en posición 4 por un halógeno tomado entre el flúor o el bromo;
- un grupo fenilo sustituido en posición 4 por un grupo fenilo;

20

y **R<sub>3</sub>** representa un hidrógeno, o

**R<sub>2</sub>** y **R<sub>3</sub>** son idénticos y representan un grupo metilo o etilo, o

25

**-C(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>-)** representan juntos:

- un grupo cíclico saturado de 5 o 6 eslabones; o
- un grupo cíclico saturado de 5 eslabones enlazado a un ciclo aromático.

30

7. Compuesto según una de las reivindicaciones anteriores, en el que **R<sub>4</sub>** representa un grupo alquilo con un carbono sustituido por:

- un grupo fenilo;
- un grupo fenilo sustituido en posición 4 por un halógeno tomado entre el flúor o el bromo;
- un grupo fenilo sustituido en posición 4 por un grupo fenilo.

35

8. Compuesto según una de las reivindicaciones anteriores, en el que:

- **R<sub>2</sub>** = CH<sub>2</sub>Ph; **R<sub>3</sub>** = H; **R<sub>4</sub>** = CH<sub>2</sub>Ph; o
- **R<sub>2</sub>** = iBu; **R<sub>3</sub>** = H; **R<sub>4</sub>** = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph); o
- 40 - **R<sub>2</sub>** = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph); **R<sub>3</sub>** = H; **R<sub>4</sub>** = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph); o
- **R<sub>2</sub>** = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph); **R<sub>3</sub>** = H; **R<sub>4</sub>** = CH<sub>2</sub>Ph;
- **R<sub>2</sub>** = CH<sub>2</sub>Ph; **R<sub>3</sub>** = H; **R<sub>4</sub>** = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph); o
- **R<sub>2</sub>** = CH<sub>2</sub>(4-Ph-Ph); **R<sub>3</sub>** = H; **R<sub>4</sub>** = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph); o
- **R<sub>2</sub>** = CH<sub>3</sub>; **R<sub>3</sub>** = CH<sub>3</sub>; **R<sub>4</sub>** = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph); o
- 45 - **R<sub>2</sub>** = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; **R<sub>3</sub>** = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; **R<sub>4</sub>** = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph); o
- **-C(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)** = ciclopentilo; **R<sub>4</sub>** = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph); o
- **C(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)** = ciclohexilo; **R<sub>4</sub>** = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph); o
- **C(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)** = indanilo; **R<sub>4</sub>** = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph); o
- **C(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)** = ciclohexilo; **R<sub>4</sub>** = CH<sub>2</sub>(4-Ph-Ph); o
- 50 - **C(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)** = indanilo; **R<sub>4</sub>** = CH<sub>2</sub>(4-Ph-Ph).

9. Compuesto según una de las reivindicaciones anteriores, en el que **R<sub>1</sub>** se selecciona de entre -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SOCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

55

10. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 7 en el que:

- **R<sub>1</sub>** = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>; **R<sub>2</sub>** = CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; **R<sub>3</sub>** = H; **R<sub>4</sub>** = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph);
- **R<sub>1</sub>** = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; **R<sub>2</sub>** = CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; **R<sub>3</sub>** = H; **R<sub>4</sub>** = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph);
- **R<sub>1</sub>** = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SOCH<sub>3</sub>; **R<sub>2</sub>** = CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; **R<sub>3</sub>** = H; **R<sub>4</sub>** = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph);
- 60 - **R<sub>1</sub>** = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; **C(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>-)** = Ciclohexilo; **R<sub>4</sub>** = CH<sub>2</sub>(4-Br-Ph);
- **R<sub>1</sub>** = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>; **C(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)** = Ciclohexilo; **R<sub>4</sub>** = CH<sub>2</sub>(4-Ph-Ph);
- **R<sub>1</sub>** = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; **C(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)** = Ciclohexilo; **R<sub>4</sub>** = CH<sub>2</sub>(4-Ph-Ph).

65

11. Compuesto según una de las reivindicaciones anteriores, para su utilización como medicamento.

12. Compuesto según la reivindicación 11, para su utilización como analgésico, ansiolítico, antidepresivo o

antiinflamatorio.

13. Composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 10 y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5

14. Composición farmacéutica según la reivindicación 13, para su utilización como analgésico, ansiolítico, antidepresivo o antiinflamatorio.

10

15. Composición farmacéutica según la reivindicación 13 o 14, que comprende por lo menos un compuesto seleccionado de entre la morfina y sus derivados, los endocannabinoides y los inhibidores de su metabolismo, los derivados de GABA tales como la gabapentina o la pregabalina, la duloxetina o la metadona.

16. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 13 a 15, destinada a ser administrada por vía parenteral, tópica, oral o nasal.

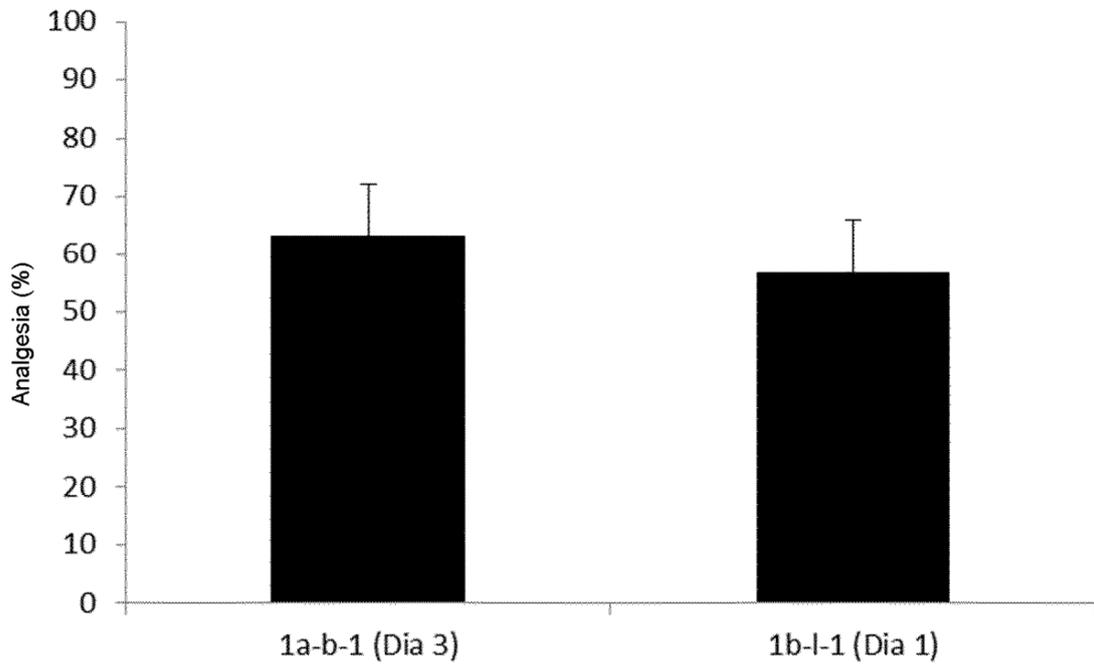


Fig. 1