

INHIBIDORES DE GINGIPAINA DE LISINA

REFERENCIAS CRUZADAS A APLICACIONES RELACIONADAS

[0001] La presente solicitud reivindica prioridad a la Patente Provisional de EE.UU. Appl. No. 62/060,483 presentada el 6 de Octubre de 2014, cuya solicitud se incorpora en la presente memoria como referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

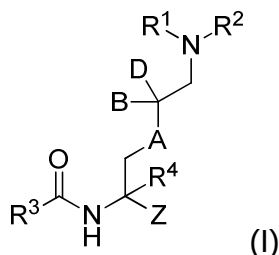
[0002] La infección con la bacteria *Porphyromonas gingivalis* se ha relacionado con el desarrollo de la enfermedad periodontal, Alzheimer y otros trastornos cerebrales, enfermedades cardiovasculares, diabetes, cáncer, enfermedad hepática, enfermedad renal, parto prematuro, artritis, neumonía y otros trastornos. *P. gingivalis* es una bacteria anaeróbica asacarolítica gram negativa que es conocida por infectar la cavidad oral y trasladarse sistemáticamente a las arterias coronarias, la aorta, el tejido placentario, el cerebro, los riñones y el hígado. La bacteria también se ha identificado en los tejidos cancerosos y se ha propuesto un mecanismo mediante el cual las gingipaínas pueden desencadenar inmortalización y metástasis. Ver: Gandhimadhi, et al. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2010;14(2):114-120; Liao, et al., *Med Hypotheses*, 2009. 72(6): 732-5; Byrne, et al., *Oral Microbiol Immunol*, 2009. 24(6): 469-77; Mahendra, et al., *J Maxillofac Oral Surg*, 2009. 8(2): 108-13; Stelzel, et al., *J Periodontol*, 2002. 73(8): 868-70; Katz, et al., *Journal of Dental Research*, 2009. 88(6): 575-578; Poole, et al., *J Alzheimers Dis*, 2015, 43(1): 67-80; Ishikawa, et al., *Biochim Biophys Acta*, 2013. 1832(12): 2035-2043; Inaba, et al., *Cellular Microbiology*, 2014. 16(1): 131-145.

[0003] *P. gingivalis* produce proteasas extracelulares llamadas gingipaínas, incluyendo Gingipaína de Arginina A (RgpA), Gingipaína de Arginina B (RgpB) y Gingipaína de Lisina (Kgp). Las gingipaínas contribuyen a muchas funciones del organismo incluyendo su supervivencia y virulencia. Las gingipaínas pueden ser secretadas, transportadas a las superficies de la membrana externa de *P. gingivalis*, o liberadas en las vesículas de la membrana externa por la bacteria. Las gingipaínas degradan una amplia gama de proteínas (por ejemplo, inmunoglobulinas, inhibidores de proteinasas, actina y colágeno) que pueden conducir al colapso del citoesqueleto y a la apoptosis en muchos tipos de células. Investigaciones recientes han demostrado que los pequeños, derivados de los péptidos inhibidores de Kgp pueden prevenir la muerte de células epiteliales inducida gingipaína. Ver: Travis, et al., *Adv Exp Med Biol*, 2000. 477: 455-65; Sheets, et al., *Infect Immun*, 2005. 73(3): 1543-52; Sheets, et al., *Infect Immun*, 2006. 74(10): 5667-78; Stathopoulou, et al., *BMC*

Microbiol, 2009. 9: 107. Se necesitan nuevos compuestos para la inhibición de la actividad gingipánica y el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad gingipánica y la infección por *P. gingivalis*. La presente invención aborda esta y otras necesidades.

BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

[0004] En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

Z es un grupo tiol reactivo o un grupo tiol reactivo enmascarado;

A se selecciona de -CH₂- y -O-;

B y D se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;

R¹ se selecciona de hidrógeno y un grupo protector de amina;

R² es hidrógeno; y

R³ se selecciona de arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 12 miembros, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo saturado de 5 a 12 miembros, -L-R⁵, y -OR⁶, en donde

L se selecciona de -O-, -NR-, alquilenos C₁₋₄, y heteroalquilenos de 2 a 4 miembros, en donde R se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₈,

R⁵ se selecciona de arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 12 miembros, cicloalquilo C₃₋₈, y heterociclilo saturado de 5 a 12 miembros, y

-OR⁶ y el carbonilo al que está unido forma un grupo protector de amina,

y donde R³ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, -CN, -NO₂, -N₃, -OH, R^a, R^b, -OR^a, -OR^b, -(CH₂)_kC(O)R^c, -NR^d(CH₂)_uC(O)R^c, -O(CH₂)_uC(O)R^c, -(CH₂)_kCONR^dR^d, -(CH₂)_kNR^dC(O)R^c, -NR^d(CH₂)_uCONR^dR^d, -NR^d(CH₂)_uNR^dC(O)R^c, -O(CH₂)_uCONR^dR^d, -O(CH₂)_uNR^dC(O)R^c, -(CH₂)_kS(O)₂NR^dR^d, -(CH₂)_kNR^dS(O)₂R^c, -(CH₂)_kS(O)₂R^c, -(CH₂)_kS(O)R^c, -(CH₂)_kSR^d, -NR^d(CH₂)_uS(O)₂NR^dR^d, -NR^d(CH₂)_uNR^dS(O)₂R^c, -NR^d(CH₂)_uS(O)₂R^c, -NR^d(CH₂)_uSR^d, -O(CH₂)_uS(O)₂NR^dR^d, -O(CH₂)_uNR^dS(O)₂R^c, -O(CH₂)_uS(O)₂R^c, y -O(CH₂)_uSR^c, en donde:

cada R^a se selecciona independientemente de alquilo C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4} ,

cada R^b se selecciona independientemente de cicloalquilo C_{3-6} , halocicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5 a 12 miembros, y heterociclilo saturado de 5 a 12 miembros,

cada R^c se selecciona independientemente de -OH, alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-8} , halocicloalquilo C_{3-8} , arilo C_{6-10} , (arilo C_{6-10})-(alquilo C_{1-8}), heteroarilo de 5 a 12 miembros, y heterociclilo saturado de 5 a 12 miembros,

cada R^d se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-8} ,
cada subíndice k se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3, 4, 5 y 6, y

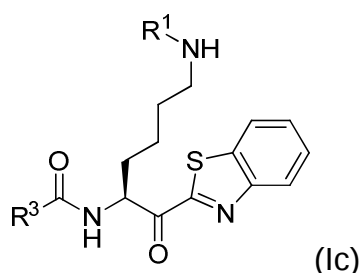
cada subíndice u se selecciona independientemente de 1, 2, 3, 4, 5 y 6;
y

R^4 se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , y haloalcoxi C_{1-4} ;

con la condición de que cuando Z es benzotiazol-2-il-carbonilo, A es $-CH_2-$, y B, D, y R^1 son hidrógeno, entonces R^3 es distinto de benciloxi, benciloxi sustituido, o 1-(3-fenil-propanoil)piperidin-3 -il, y

con la condición de que cuando Z es fenoximetil-carbonilo o fenoximetil-carbonilo sustituido, A es $-CH_2-$, y B y D son hidrógeno, entonces R^3 es distinto de (2-fenil)etilo o (2-fenil)etilo sustituido.

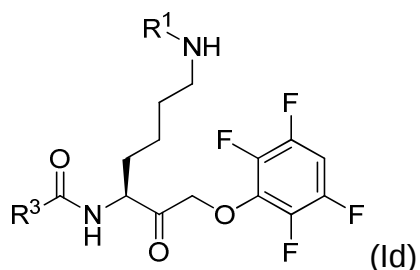
[0005] En algunas realizaciones, el compuesto tiene una estructura de acuerdo con la Fórmula Ic:



en donde R^3 se selecciona de arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5 a 12 miembros, cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo saturado de 5 a 12 miembros y $-L-R^5$,

en donde L es alquileno C_{1-4} .

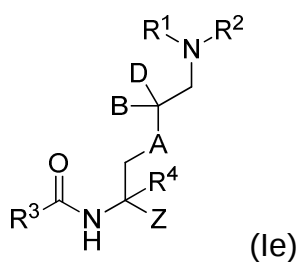
[0006] En algunas realizaciones, el compuesto tiene una estructura de acuerdo con la Fórmula Id:



en donde R^3 se selecciona de arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5 a 12 miembros, cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo saturado de 5 a 12 miembros y $-L-R^5$, en donde L es alquileno C_{1-4} .

[0007] En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la Fórmula I y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0008] En otro aspecto, la invención proporciona un método para tratar una enfermedad o afección asociada con la infección por *P. gingivalis*. El método incluye administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la Fórmula Ie:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde
 Z es un grupo tiol reactivo o un grupo tiol reactivo enmascarado;
 A se selecciona de $-CH_2-$ y $-O-$;
 B y D se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} ;
 R^1 se selecciona de hidrógeno y un grupo protector de amina;
 R^2 es hidrógeno; y
 R^3 se selecciona de arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5 a 12 miembros, alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo saturado de 5 a 12 miembros, $-L-R^5$, y $-OR^6$, en donde

L se selecciona de $-O-$, $-NR-$, alquileno C_{1-4} , y heteroalquileno de 2 a 4 miembros, en donde R se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-8} ,

R^5 se selecciona de arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5 a 12 miembros, cicloalquilo C_{3-8} , y heterociclilo saturado de 5 a 12 miembros, y

$-OR^6$ y el carbonilo al que está unido forma un grupo protector de amina,

y donde R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-OH$, R^a , R^b , $-OR^a$, $-OR^b$, $-(CH_2)_kC(O)R^c$, $-NR^d(CH_2)_uC(O)R^c$, $-O(CH_2)_uC(O)R^c$, $-(CH_2)_kCONR^dR^d$, $-(CH_2)_kNR^dC(O)R^c$, $-NR^d(CH_2)_uCONR^dR^d$, $-NR^d(CH_2)_uNR^dC(O)R^c$, $-O(CH_2)_uCONR^dR^d$, $-O(CH_2)_uNR^dC(O)R^c$, $-(CH_2)_kS(O)_2NR^dR^d$, $-(CH_2)_kNR^dS(O)_2R^c$, $-(CH_2)_kS(O)_2R^c$, $-(CH_2)_kS(O)R^c$, $-(CH_2)_kSR^d$, $-NR^d(CH_2)_uS(O)_2NR^dR^d$, $-NR^d(CH_2)_uNR^dS(O)_2R^c$, $-NR^d(CH_2)_uS(O)_2R^c$, $-NR^d(CH_2)_uS(O)R^c$, $-NR^d(CH_2)_uSR^d$, $-O(CH_2)_uS(O)_2NR^dR^d$, $-O(CH_2)_uNR^dS(O)_2R^c$, $-O(CH_2)_uS(O)_2R^c$, $-O(CH_2)_uS(O)R^c$, y $-O(CH_2)_uSR^c$, en donde:

cada R^a se selecciona independientemente de alquilo C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4} ,

cada R^b se selecciona independientemente de cicloalquilo C_{3-6} , halocicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5 a 12 miembros, y heterociclilo saturado de 5 a 12 miembros,

cada R^c se selecciona independientemente de $-OH$, alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-8} , halocicloalquilo C_{3-8} , arilo C_{6-10} , (arilo C_{6-10})-(alquilo C_{1-8}), heteroarilo de 5 a 12 miembros, y heterociclilo saturado de 5 a 12 miembros,

cada R^d se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-8} ,
cada subíndice k se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3, 4, 5 y 6, y

cada subíndice u se selecciona independientemente de 1, 2, 3, 4, 5 y 6;
y

R^4 se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , y haloalcoxi C_{1-4} .

[0009] En algunas realizaciones, la enfermedad o afección asociada con la infección por *P. gingivalis* es un trastorno cerebral seleccionado de la enfermedad de Alzheimer, el síndrome de Down, la epilepsia, el autismo, la enfermedad de Parkinson, el temblor esencial, la demencia fronto-temporal, la parálisis supranuclear progresiva, la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Huntington, la esclerosis múltiple, el deterioro cognitivo leve, el deterioro de la memoria asociado a la edad, la encefalopatía traumática crónica, el accidente cerebrovascular, la enfermedad de cuerpo Lewy, la atrofia de múltiples sistemas, la esquizofrenia y la depresión. En algunas realizaciones, la enfermedad o afección asociada con la infección por *P. gingivalis* es la enfermedad de Alzheimer.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0010] La Fig. 1A muestra la estructura de 2-(N-[N-(3-fenilpropanoil)-(S)-nipecotinil]-(R)-lisinil)-benzotiazol; compuesto 3.

[0011] La Fig. 1B muestra la estructura de 2-(N-[N-(3-fenilpropanoil)-(R)-nipecotinil]-(R)-lisinil)-benzotiazol; compuesto 4.

[0012] La Fig. 1C muestra que el compuesto 4 evita la muerte inducida por gingipaína de células SHSY-5Y diferenciadas, pero el compuesto 3 no lo hace. El compuesto 3 muestra una CI_{50} de Kgp entre 10 y 25 nM, y el compuesto 4 presenta una CI_{50} de Kgp entre 1 y 10 nM.

[0013] La Fig. 2A muestra la estructura del compuesto 1.

[0014] La Fig. 2B muestra la estructura del compuesto 2.

[0015] La Fig. 2C muestra que el compuesto 1 o el compuesto 2 previenen la muerte inducida por gingipaína de células SHSY-5Y diferenciadas, pero que el compuesto 2 es más eficaz. El compuesto 2 un CI_{50} de Kgp entre 1 y 10 nM y un CI_{50} de tripsina de 5000 nM.

[0016] La Fig. 3A muestra la estructura del Compuesto 43.

[0017] La Fig. 3B muestra que el Compuesto 43, un inhibidor irreversible de gingipaína de lisina covalente que tiene un valor de CI_{50} subnanomolar, protege a las células SHSY5Y de toxicidad inducida por *P. gingivalis in vitro* en comparación con el antibiótico moxifloxacino

[0018] La Fig. 4 muestra que la inyección intrahipocampal de gingipaínas en el cerebro del ratón causa neurodegeneración después de 7 días.

[0019] La Fig. 5 muestra que la infiltración cerebral de RgpB se superpone con la neurodegeneración de la zona subgranular en el hipocampo de ratones BalbC infectados con *P. gingivalis* por vía oral durante 6 semanas.

[0020] La Fig. 6A muestra que los ratones de tipo salvaje infectados con *P. gingivalis* muestran deterioro cognitivo en la tarea de Reconocimiento de objetos Nuevos en el punto de tiempo de 6 semanas. Los ratones infectados pasan igual cantidad de tiempo explorando un objeto nuevo y familiar, mientras que los ratones normales pasan más tiempo en el objeto nuevo.

[0021] La Fig. 6B muestra el índice de discriminación $(T_{\text{Nuevo}} - T_{\text{familiar}}) / T_{\text{total}}$ para los ratones no infectados y los ratones infectados.

[0022] La Fig. 7 muestra los niveles cerebrales de abeta 42 ("Ab42") medidos con ELISA, lo que indica que la infección aumenta el abeta cerebral y esto se puede resolver mediante el tratamiento con el compuesto 2 a mitad de la infección. Adicionalmente, el aumento en el abeta 42 se evita cuando las bacterias usadas para la infección no expresan Kgp.

[0023] La Fig. 8 muestra que los perros de edad avanzada con deterioro cognitivo son muy positivos para Kgp cerebral.

[0024] La Fig. 9 muestra datos farmacocinéticos para un inhibidor de Kgp, Kyt-36, demostrando que ritonavir (RTC) aumenta la vida media de Kyt-36 administrado por vía oral.

[0025] La Fig. 10 muestra un ejemplo de un compuesto de "química clic" que puede usarse para crear agentes de formación de imagen PET/SPECT radiomarcados o agentes de captura para ensayos *in vitro* o diagnósticos. En la Fig. 10, R representa un radionúclido o un resto sustituido por radionúclido (por ejemplo, R = ^{18}F -alquileo).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

I. General

[0026] Se ha demostrado que la inhibición de la Kgp con una variedad de inhibidores protege las células, previene el crecimiento bacteriano, aumenta la vigilancia del sistema inmune de las bacterias y protege contra la reinfección. La presente invención proporciona compuestos no peptídicos potentes y selectivos con propiedades mejoradas sobre los compuestos descritos anteriormente. Como se demuestra en el presente documento, los inhibidores de Kgp de la invención pueden prevenir la muerte celular causada por gingipaínas o *P. gingivalis* en un modelo de células SH-SY5Y. Los compuestos pueden usarse para prevenir la muerte celular, la inflamación y otras patologías en una variedad de enfermedades asociadas con la infección por *P. gingivalis*, incluyendo condiciones relacionadas con el envejecimiento tales como la enfermedad de Alzheimer.

II. Definiciones

[0027] Como se usa en el presente documento, el término "alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical alifático saturado, lineal o ramificado, que tiene el número de átomos de carbono indicado. Alquilo puede incluir cualquier número de carbonos, tales como C₁₋₂, C₁₋₃, C₁₋₄, C₁₋₅, C₁₋₆, C₁₋₇, C₁₋₈, C₁₋₉, C₁₋₁₀, C₂₋₃, C₂₋₄, C₂₋₅, C₂₋₆, C₃₋₄, C₃₋₅, C₃₋₆, C₄₋₅, C₄₋₆ y C₅₋₆. Por ejemplo, alquilo C₁₋₆

incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, etc. Alquilo puede también referirse a grupos alquilo que tienen hasta 20 átomos de carbono, tales como, pero sin limitarse a, heptilo, octilo, nonilo, decilo, etc. Los grupos alquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. Los grupos “alquilo sustituido” pueden estar sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre halo, hidroxilo, amino, alquilamino, amido, acilo, nitro, ciano y alcoxi.

[0028] Tal como se utiliza en el presente documento, el término “alcoxi”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo que tiene la fórmula -OR, en donde R es alquilo. El término “alcóxido inferior” se refiere a un radical alcoxi que tiene de uno a siete carbonos, por ejemplo, radical metoxil, etoxil, propoxil, butoxil, pentoxil, hexoxil o heptoxil.

[0029] Tal como se usa en la presente memoria, el término “cicloalquilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un conjunto de anillo saturado o parcialmente insaturado, monocíclico, bicíclico fusionado o policíclico en puente que contiene de 3 a 12 átomos en el anillo, o el número de átomos indicado. Cicloalquilo puede incluir cualquier número de carbonos, tales como C₃₋₆, C₄₋₆, C₅₋₆, C₃₋₈, C₄₋₈, C₅₋₈, C₆₋₈, C₃₋₉, C₃₋₁₀, C₃₋₁₁, y C₃₋₁₂. Los anillos de cicloalquilo monocíclico saturado incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y ciclooctilo. Los anillos de cicloalquilo bicíclico y policíclico saturado incluyen, por ejemplo, norbornano, [2.2.2] biciclooctano, decahidronaftaleno y adamantano. Los grupos cicloalquilo también pueden ser parcialmente insaturados, teniendo uno o más enlaces dobles o triples en el anillo. Los grupos cicloalquilo representativos que están parcialmente insaturados incluyen, pero no se limitan a, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohexadieno (1,3- y 1,4-isómeros), ciclohepteno, cicloheptadieno, cicloocteno, ciclooctadieno (1,3-, 1,4- y 1,5-isómeros), norborneno y norbornadieno. Cuando cicloalquilo es un cicloalquilo C₃₋₈ monocíclico saturado, los grupos ejemplares incluyen, pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Cuando cicloalquilo es un cicloalquilo C₃₋₆ monocíclico saturado, los grupos ejemplares incluyen, pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. Los grupos “cicloalquilo sustituido” pueden estar sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre halo, hidroxilo, amino, alquilamino, amido, acilo, nitro, ciano y alcoxi. El término “cicloalquilo inferior” se refiere a un radical cicloalquilo que tiene de tres a siete carbonos incluyendo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

[0030] Tal como se utiliza en el presente documento, el término “alquilenos” se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, enlazando al menos otros dos grupos (es decir, un radical alquilo divalente). Los dos restos enlazados al grupo alquilenos pueden estar enlazados al mismo átomo de carbono o diferentes átomos de carbono del grupo alquilenos.

[0031] Como se usa en la presente memoria, el término “heteroalquilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo alquilo de cualquier longitud adecuada y que tiene de 1 a 3 heteroátomos tales como N, O y S. Por ejemplo, heteroalquilo puede incluir éteres, tioéteres y alquilaminas. También pueden ser útiles heteroátomos adicionales, incluyendo, pero sin limitarse a, B, Al, Si y P. Los heteroátomos pueden ser oxidados para formar restos tales como, pero sin limitarse a, -S(O)- y -S(O)₂-. La porción de heteroátomo del heteroalquilo puede reemplazar un hidrógeno del grupo alquilo para formar un grupo hidroxilo, tio o amino. Alternativamente, la porción de heteroátomo puede ser el átomo de conexión, o puede estar insertada entre dos átomos de carbono.

[0032] Tal como se utiliza en la presente memoria, el término “heteroalquilenos” se refiere a un grupo heteroalquilo, como se ha definido anteriormente, enlazando al menos otros dos grupos (es decir, un radical heteroalquilo divalente). Los dos restos enlazados al grupo heteroalquilenos pueden estar enlazados al mismo átomo o a átomos diferentes del grupo heteroalquilenos.

[0033] Como se usan en el presente documento, los términos “halo” y “halógeno”, por sí mismos o como parte de otro sustituyente, se refieren a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

[0034] Tal como se usa en el presente documento, el término “haloalquilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo alquilo donde algunos o todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de halógeno. Así como los grupos alquilo, los grupos haloalquilo pueden tener cualquier número adecuado de átomos de carbono, tal como C₁₋₆. Por ejemplo, haloalquilo incluye trifluorometilo, fluorometilo, etc. En algunos casos, el término “perfluoro” puede usarse para definir un compuesto o radical donde todos los hidrógenos se sustituyen por flúor. Por ejemplo, perfluorometilo se refiere a 1,1,1-trifluorometilo.

[0035] Tal como se utiliza en el presente documento, el término “haloalcoxi”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo alcoxi en el que algunos o todos los átomos de hidrógeno se reemplazan con átomos de halógeno.

[0036] Tal como se utiliza en el presente documento, el término “halocicloalquilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo cicloalquilo en donde algunos o todos los átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de halógeno.

[0037] Como se usa el presente documento, el término “arilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un sistema de anillos aromáticos que tiene cualquier número adecuado de átomos en el anillo y cualquier número adecuado de anillos. Los grupos arilo pueden incluir cualquier número adecuado de átomos en el anillo, tales como 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ó 16 átomos en el anillo, así como de 6 a 10, 6 a 12, ó 6 a 14 miembros de anillo. Los grupos arilo pueden ser monocíclicos, fusionados para formar grupos bicíclicos (por ejemplo, benzociclohexilo) o tricíclicos, o unidos por un enlace para formar un grupo biarilo. Los grupos arilo representativos incluyen fenilo, naftilo y bifenilo. Otros grupos arilo incluyen bencilo, que tiene un grupo de enlace metileno. Algunos grupos arilo tienen de 6 a 12 miembros de anillo, tales como fenilo, naftilo o bifenilo. Otros grupos arilo tienen de 6 a 10 miembros de anillo, tales como fenilo o naftilo. Algunos otros grupos arilo tienen 6 miembros de anillo, tales como fenilo. Los grupos arilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. Los grupos “arilo sustituido” pueden estar sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre halo, hidroxilo, amino, alquilamino, amido, acilo, nitro, ciano y alcoxi.

[0038] Tal como se utiliza en el presente documento, el término “heteroarilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un conjunto de anillo aromático monocíclico o bicíclico fusionado o tricíclico que contiene de 5 a 16 átomos en el anillo, donde de 1 a 5 de los átomos del anillo son un heteroátomo tal como N, O o S. Los heteroátomos adicionales también pueden ser útiles, incluyendo, pero sin limitarse a, B, Al, Si y P. Los heteroátomos se pueden oxidar para formar restos tales como, pero sin limitarse a, $-S(O)-$ y $-S(O)_2-$. Los grupos heteroarilo pueden incluir cualquier número de átomos en el anillo, tales como 3 a 6, 4 a 6, 5 a 6, 3 a 8, 4 a 8, 5 a 8, 6 a 8, 3 a 9, 3 a 10, 3 a 11, o de 3 a 12 miembros de anillo. Puede incluirse cualquier número adecuado de heteroátomos en los grupos heteroarilo, tales como 1, 2, 3, 4, ó 5, ó 1 a 2, 1 a 3, 1 a 4, 1 a 5, 2 a 3, 2 a 4, 2 a 5, 3 a 4 ó 3 a 5. Los grupos heteroarilo pueden tener de 5 a 8 miembros de anillo y de 1 a 4 heteroátomos, o de 5 a 8 miembros de anillo y de 1 a 3 heteroátomos, o de 5 a 6 miembros de anillo y de 1 a 3 heteroátomos. El grupo heteroarilo puede incluir grupos tales como pirrol, piridina, imidazol, pirazol, triazol, tetrazol, pirazina, pirimidina, piridazina, triazina (1,2,3-,

1,2,4- y 1,3,5-isómeros), tiofeno, furano, tiazol, isotiazol, oxazol e isoxazol. Los grupos heteroarilo pueden estar también fusionados a sistemas de anillos aromáticos, tales como un anillo de fenilo, para formar miembros que incluyen, pero sin limitación, benzopirroles tales como indol e isoindole, benzopiridinas tales como quinolina e isoquinolina, benzopirazina (quinoxalina), benzopirimidina (quinazolina), benzopiridazinas tales como ftalazina y cinolina, benzotiofeno y benzofurano. Otros grupos heteroarilo incluyen anillos heteroarilo unidos por un enlace, tal como biperidina. Los grupos heteroarilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. Los grupos "heteroarilo sustituido" pueden estar sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre halo, hidroxilo, amino, alquilamino, amido, acilo, nitro, ciano y alcoxi.

[0039] Los grupos heteroarilo pueden estar enlazados a través de cualquier posición en el anillo. Por ejemplo, pirrol incluye 1-, 2- y 3-pirrol, piridina incluye 2-, 3- y 4-piridina, imidazol incluye 1-, 2-, 4- y 5-imidazol, pirazol incluye 1-, 3-, 4- y 5-pirazol, triazol incluye 1-, 4- y 5-triazol, tetrazol incluye 1- y 5-tetrazol, pirimidina incluye 2-, 4-, 5- y 6- pirimidina, piridazina incluye 3- y 4-piridazina, 1,2,3-triazina incluye 4- y 5-triazina, 1,2,4-triazina incluye 3-, 5- y 6-triazina, 1,3,5-triazina incluye 2-triazina, tiofeno incluye 2- y 3-tiofeno, furano incluye 2- y 3-furano, tiazol incluye 2-, 4- y 5-tiazol, isotiazol incluye 3-, 4- y 5-isotiazol, oxazol incluye 2-, 4- y 5-oxazol, isoxazol incluye 3-, 4- y 5-isoxazol, indol incluye 1-, 2- y 3-indol, isoindol incluye 1- y 2-isoindol, quinolina incluye 2-, 3- y 4-quinolina, isoquinolina incluye 1-, 3- y 4-isoquinolina, quinazolina incluye 2- y 4-quinazolina, cinolina incluye 3- y 4-cinolina, benzotiofeno incluye 2- y 3-benzotiofeno, y benzofurano incluye 2- y 3-benzofurano.

[0040] Algunos grupos heteroarilo incluyen los que tienen de 5 a 10 miembros de anillo y de 1 a 3 átomos de anillo incluyendo N, O o S, tales como pirrol, piridina, imidazol, pirazol, triazol, pirazina, pirimidina, piridazina, triazina, 1,2,3-, 1,2,4- y 1,3,5-isómeros), tiofeno, furano, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, indol, isoindole, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, quinazolina, ftalazina, cinolina, benzotiofeno y benzofurano. Otros grupos heteroarilo incluyen aquellos que tienen de 5 a 8 miembros de anillo y de 1 a 3 heteroátomos, tales como pirrol, piridina, imidazol, pirazol, triazol, pirazina, pirimidina, piridazina, triazina (1,2,3-, 1,2,4- y 1,3,5-isómeros), tiofeno, furano, tiazol, isotiazol, oxazol e isoxazol. Algunos otros grupos heteroarilo incluyen los que tienen de 9 a 12 miembros de anillo y de 1 a 3 heteroátomos, tales como indol, isoindole, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, quinazolina, ftalazina, cinolina, benzotiofeno, benzofurano y biperidina. Aún otros grupos heteroarilo incluyen aquellos que tienen de 5 a 6 miembros de anillo y de 1 a

2 átomos de anillo incluyendo N, O o S, tales como pirrol, piridina, imidazol, pirazol, pirazina, pirimidina, piridazina, tiofeno, furano, tiazol, isotiazol, oxazol, e isoxazol.

[0041] Algunos grupos heteroarilo incluyen de 5 a 10 miembros de anillo y solo heteroátomos de nitrógeno, tales como pirrol, piridina, imidazol, pirazol, triazol, pirazina, pirimidina, piridazina, triazina (1,2,3-, 1,2,4- y 1,3,5-isómeros), indol, isoindole, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, quinazolina, ftalazina y cinolina. Otros grupos heteroarilo incluyen de 5 a 10 miembros de anillo y sólo heteroátomos de oxígeno, tales como furano y benzofurano. Algunos otros grupos heteroarilo incluyen de 5 a 10 miembros de anillo y sólo heteroátomos de azufre, tales como tiofeno y benzotiofeno. Aún otros grupos heteroarilo incluyen de 5 a 10 miembros de anillo y por lo menos dos heteroátomos, tales como imidazol, pirazol, triazol, pirazina, pirimidina, piridazina, triazina (1,2,3-, 1,2,4- y 1,3,5-isómeros), tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, quinoxalina, quinazolina, ftalazina y cinolina.

[0042] Como se usa en el presente documento, el término “heterociclilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un sistema de anillos saturado que tiene de 3 a 12 miembros de anillo y de 1 a 4 heteroátomos de N, O y S. También pueden ser útiles heteroátomos adicionales, incluyendo, pero sin limitarse a, B, Al, Si y P. Los heteroátomos se pueden oxidar para formar restos tales como, pero sin limitarse a, -S(O)- y -S(O)₂-. Los grupos heterociclilo pueden incluir cualquier número de átomos en el anillo, tales como 3 a 6, 4 a 6, 5 a 6, 3 a 8, 4 a 8, 5 a 8, 6 a 8, 3 a 9, 3 a 10, 3 a 11, ó 3 a 12 miembros de anillo. Se puede incluir cualquier número adecuado de heteroátomos en los grupos heterociclilo, tales como 1, 2, 3, ó 4, ó 1 a 2, 1 a 3, 1 a 4, 2 a 3, 2 a 4 ó 3 a 4. El grupo heterociclilo puede incluir grupos tales como aziridina, azetidina, pirrolidina, piperidina, azepano, azocano, quinuclidina, pirazolidina, imidazolidina, piperazina (1,2-, 1,3- y 1,4-isómeros), oxirano, oxetano, tetrahidrofurano, oxano (tetrahidropirano), oxepano, tiirano, tietano, tiolano (tetrahidrotiofeno), tiane (tetrahidrotiopirano), oxazolidina, isoxazolidina, tiazolidina, isotiazolidina, dioxolano, ditiolano, morfolina, tiomorfolina, dioxano o ditiano. Los grupos heterociclilo también se pueden fusionar a sistemas de anillos aromáticos o no aromáticos para formar miembros que incluyen, pero no se limitan a, indolina. Los grupos heterociclilo pueden estar no sustituidos o sustituidos. Los grupos “heterociclilo sustituido” pueden estar sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre halo, hidroxí, amino, oxo (=O), alquilamino, amido, acilo, nitro, ciano y alcoxi.

[0043] Los grupos heterociclilo pueden estar enlazados a través de cualquier posición en el anillo. Por ejemplo, la aziridina puede ser 1- ó 2-aziridina, la azetidina

puede ser 1- ó 2-azetidina, la pirrolidina puede ser 1-, 2- ó 3-pirrolidina, la piperidina puede ser 1-, 2-, 3- ó 4-piperidina, la pirazolidina puede ser 1-, 2-, 3-, ó 4-pirazolidina, la imidazolidina puede ser 1-, 2-, 3- ó 4-imidazolidina, la piperazina puede ser 1-, 2-, 3- ó 4-piperazina , el tetrahidrofurano puede ser 1- ó 2-tetrahidrofurano, la oxazolidina puede ser 2-, 3-, 4- ó 5-oxazolidina, la isoxazolidina puede ser 2-, 3-, 4- ó 5-isoxazolidina, la tiazolidina puede ser 2-, 3-, 4- ó 5-tiazolidina, la isotiazolidina puede ser 2-, 3-, 4- ó 5-isotiazolidina, y la morfolina puede ser 2-, 3- ó 4-morfolina.

[0044] Cuando el heterociclilo incluye 3 a 8 miembros de anillo y 1 a 3 heteroátomos, los miembros representativos incluyen, pero no se limitan a, pirrolidina, piperidina, tetrahidrofurano, oxano, tetrahidrotiofeno, tiano, pirazolidina, imidazolidina, piperazina, oxazolidina, isoxazolidina, tiazolidina, isotiazolidina, morfolina, tiomorfolina, dioxano y ditiano. El heterociclilo puede formar también un anillo que tiene 5 a 6 miembros de anillo y 1 a 2 heteroátomos, con miembros representativos incluyendo, pero sin limitación, pirrolidina, piperidina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, pirazolidina, imidazolidina, piperazina, oxazolidina, isoxazolidina, tiazolidina, isotiazolidina, y morfolina.

[0045] Tal como se utiliza en el presente documento, el término “grupo tiol reactivo” se refiere a un grupo funcional capaz de formar un enlace covalente reversible o irreversible con un grupo tiol (es decir, un grupo que tiene la estructura “-SH”) tal como el grupo tiol presente en el grupo cadena lateral α de la cisteína. Ejemplos no limitativos de grupos reactivos tiol incluyen tiazol-2-il-carbonilo; benzotiazol-2-il-carbonilo; oxazol-2-il-carbonilo; benzooxazol-2-il-carbonilo; piridin-2-il-carbonilo; pirimidin-4-il-carbonilo; pirimidin-2-il-carbonilo; isoxazol-5-il-carbonilo; isoxazol-3-il-carbonilo; 1,2,4-oxadiazol-3-il-carbonilo; 1,2,4-oxadiazol-5-il-carbonilo; maleimidilo; piridinildisulfanilo (incluyendo piridin-2-ildisulfanilo); ciano; etinilo; fluorometil-carbonilo; aciloximetil-carbonilo; ariloximetil-carbonilo; alquilsulfonil-vinilo; y arilsulfonil-vinilo. Otros grupos tiol reactivos son conocidos por los expertos en la técnica incluyendo, por ejemplo, los descritos por Hermanson (*Bioconjugate Techniques*, 3^a Ed. 2013, Academic Press, San Diego).

[0046] Un “grupo tiol reactivo enmascarado” se refiere a un resto precursor no reactivo que puede convertirse en un grupo funcional capaz de formar un enlace covalente reversible o irreversible con un grupo tiol.

[0047] Tal como se utiliza en el presente documento, el término “grupo protector de amina” se refiere a un resto químico que hace que un grupo amino no sea reactivo, pero también es removible para restaurar el grupo amino. Ejemplos de grupos

protectores de amina incluyen, pero no se limitan a, benciloxycarbonilo, 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc), terc-butiloxycarbonilo (Boc), aliloxycarbonilo (Alloc), acetamido, ftalimido y similares. Otros grupos protectores de amina son conocidos por los expertos en la técnica incluyendo, por ejemplo, los descritos por Green y Wuts (*Protective Groups in Organic Synthesis*, 4^a Ed. 2007, Wiley-Interscience, New York).

[0048] Tal como se utiliza en el presente documento, el término “carbonilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a --C(O)-- , es decir, un átomo de carbono unido a oxígeno y unido a otros dos grupos en el resto que tiene el carbonilo.

[0049] Como se usa en el presente documento, el término “amino” se refiere a un resto --NR_3 , en donde cada grupo R es H o alquilo. Un resto amino puede ionizarse para formar el correspondiente catión amónico.

[0050] Como se usa en el presente documento, el término “hidroxi” se refiere a un resto --OH .

[0051] Como se usa en el presente documento, el término “ciano” se refiere a un átomo de carbono unido triplemente a un átomo de nitrógeno (es decir, el resto $\text{--C}\equiv\text{N}$).

[0052] Como se usa en el presente documento, el término “carboxi” se refiere al resto --C(O)OH . Un resto carboxi puede ionizarse para formar el correspondiente anión carboxilato.

[0053] Como se usa en el presente documento, el término “amido” se refiere a un resto --NRC(O)R o --C(O)NR_2 , en donde cada grupo R es H o alquilo.

[0054] Como se usa en el presente documento, el término “nitro” se refiere al resto --NO_2 .

[0055] Como se usa en el presente documento, el término “oxo” se refiere a un átomo de oxígeno que está doblemente unido a un compuesto (es decir, O=).

[0056] Tal como se utiliza en el presente documento, el término “excipiente farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sustancia que ayuda a la administración de un agente activo a un sujeto. Por “farmacéuticamente aceptable”, se entiende que el excipiente es compatible con los otros ingredientes de la formulación y no es deletéreo para el receptor del mismo. Los excipientes farmacéuticos útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a,

aglutinantes, rellenos, desintegrantes, lubricantes, deslizantes, revestimientos, edulcorantes, aromas y colores.

[0057] Como se usa en el presente documento, el término “sal” se refiere a sales de ácido o base de los compuestos de la invención. Ejemplos ilustrativos de sales farmacéuticamente aceptables son sales de ácido mineral (ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico y similares), sales orgánicas (ácido acético, ácido propiónico, ácido glutámico, ácido cítrico y similares), sales de amonio cuaternario (yoduro de metilo, yoduro de etilo y similares). Se entiende que las sales farmacéuticamente aceptables no son tóxicas.

[0058] Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos ácidos de la presente invención son sales formadas con bases, a saber, sales catiónicas tales como sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, así como sales de amonio, tales como sales de amonio, trimetilamonio, dietilamonio y tris-(hidroximetil)-metilamonio.

[0059] De forma análoga, también son posibles sales de adición de ácido, tales como ácidos minerales, ácidos orgánicos carboxílicos y sulfónicos orgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico, ácido maleico, siempre que un grupo básico, tal como piridilo, forme parte de la estructura.

[0060] Las formas neutras de los compuestos pueden regenerarse poniendo en contacto la sal con una base o un ácido y aislando el compuesto original de la manera convencional. La forma original del compuesto difiere de las diversas formas de sal en ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares, pero de otro modo las sales son equivalentes a la forma original del compuesto para los propósitos de la presente invención.

[0061] Como se usan en el presente documento, los términos “*Porphyromonas gingivalis*” y “*P. Gingivalis*” se refieren a la bacteria asacarolítica gram negativa que se reconoce como un microbio causante clave en la patogénesis de la periodontitis y afecciones relacionadas. “Infección por *P. gingivalis*” se refiere a la invasión y colonización de *P. gingivalis* en un tejido corporal como las encías o el cerebro. La infección por *P. gingivalis* se caracteriza frecuentemente por lesiones y enfermedades posteriores de los tejidos.

[0062] Como se usa en el presente documento, el término “gingipaína” se refiere a proteasas de cisteína expresadas por *P. gingivalis* que tiene especificidad similar a tripsina (es decir, Lys-Xaa y Arg-Xaa). Las gingipaínas son reconocidas como los principales factores de virulencia del *P. gingivalis* y contribuyen al apego bacteriano y

la colonización, la adquisición de nutrientes, la evasión de las defensas del huésped y la invasión de tejidos. Los términos “gingipaína de lisina” y “Kgp” se usan indistintamente para referirse la gingipaína específica de lisina de *P. gingivalis* conocida por el número EC 3.4.22.47.

[0063] Como se usa en el presente documento, los términos “tratar”, “tratamiento” y “tratando” se refieren a cualquier indicación de éxito en el tratamiento o mejoría de una lesión, patología, condición o síntoma (por ejemplo, deterioro cognitivo), incluyendo cualquier objetivo o parámetro subjetivo tal como la reducción; remisión; disminución de los síntomas o hacer que el síntoma, lesión, patología o condición sean más tolerables para el paciente; disminuir la frecuencia o duración del síntoma o condición; o, en algunas situaciones, prevenir el inicio del síntoma. El tratamiento o mejoría de los síntomas puede basarse en cualquier parámetro objetivo o subjetivo; incluyendo, por ejemplo, el resultado de un examen físico.

[0064] Como se usa en la presente memoria, los términos “cantidad eficaz” y “cantidad terapéuticamente eficaz” se refieren a una dosis de un compuesto tal como un inhibidor de Kgp que produce efectos terapéuticos para los que se administra. La dosis exacta dependerá del propósito del tratamiento y será verificable por un experto en la técnica usando técnicas conocidas (véase, *por ejemplo*, Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (vols. 1-3, 1992); Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999); Pickar, *Dosage Calculations* (1999); *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11^a Edition, 2006, Brunton, Ed., McGraw-Hill; y *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Edition, 2005, Hendrickson, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins).

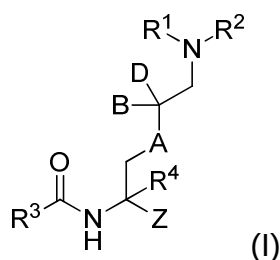
[0065] Como se usa en el presente documento, el término “enfermedad de Alzheimer” se refiere a una enfermedad progresiva del sistema nervioso central en seres humanos y otros mamíferos. Se manifiesta por la demencia (especialmente en los ancianos); desorientación; pérdida de memoria; dificultad con el lenguaje, cálculo o habilidades visuales-espaciales; y manifestaciones psiquiátricas. La enfermedad de Alzheimer se asocia con neurodegeneración progresiva y patología característica, a saber, placas beta-amiloides y enredos de tau.

[0066] Como se usa en el presente documento, el término “sujeto” se refiere a animales tales como mamíferos, incluyendo, pero no limitados a, primates (por ejemplo, seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y similares .

[0067] Los términos “alrededor” y “aproximadamente”, como se usan en el presente documento para modificar un valor numérico, indican un rango cercano que rodea ese valor explícito. Si “X” fuera el valor, “alrededor de X” o “aproximadamente X” indicaría un valor de 0,9X a 1,1X, y más preferiblemente, un valor de 0,95X a 1,05X. Cualquier referencia a “alrededor de X” o “aproximadamente X” indica específicamente por lo menos los valores X, 0,95X, 0,96X, 0,97X, 0,98X, 0,99X, 1,01X, 1,02X, 1,03X, 1,04X y 1,05X. Por lo tanto, “alrededor de X” y “aproximadamente X” están destinados a enseñar y proporcionar un soporte de descripción escrito para una limitación de reivindicación de, por ejemplo, “0,98X”.

III. Inhibidores de Gingipaina de Lisina

[0068] En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

Z es un grupo tiol reactivo o un grupo tiol reactivo enmascarado;

A se selecciona de -CH₂- y -O-;

B y D se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;

R¹ se selecciona de hidrógeno y un grupo protector de amina;

R² es hidrógeno; y

R³ se selecciona de arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 12 miembros, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo saturado de 5 a 12 miembros, -L-R⁵, y -OR⁶, en donde

L se selecciona de -O-, -NR-, alquilenos C₁₋₄, y heteroalquilenos de 2 a 4 miembros, en donde R se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₈,

R⁵ se selecciona de arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 12 miembros, cicloalquilo C₃₋₈, y heterociclilo saturado de 5 a 12 miembros, y

-OR⁶ y el carbonilo al que está unido forma un grupo protector de amina,

y donde R³ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, -CN, -NO₂, -N₃, -OH, R^a, R^b, -OR^a, -OR^b, -(CH₂)_kC(O)R^c, -NR^d(CH₂)_uC(O)R^c, -O(CH₂)_uC(O)R^c, -(CH₂)_kCONR^dR

d , $-(CH_2)_kNR^dC(O)R^c$, $-NR^d(CH_2)_uCONR^dR^d$, $-NR^d(CH_2)_uNR^dC(O)R^c$, $-O(CH_2)_uCONR^dR^d$, $-O(CH_2)_uNR^dC(O)R^c$, $-(CH_2)_kS(O)_2NR^dR^d$, $-(CH_2)_kNR^dS(O)_2R^c$, $-(CH_2)_kS(O)_2R^c$, $-(CH_2)_kS(O)R^c$, $-(CH_2)_kSR^d$, $-NR^d(CH_2)_uS(O)_2NR^dR^d$, $-NR^d(CH_2)_uNR^dS(O)_2R^c$, $-NR^d(CH_2)_uS(O)_2R^c$, $-NR^d(CH_2)_uS(O)R^c$, $-NR^d(CH_2)_uSR^d$, $-O(CH_2)_uS(O)_2NR^dR^d$, $-O(CH_2)_uNR^dS(O)_2R^c$, $-O(CH_2)_uS(O)_2R^c$, $-O(CH_2)_uS(O)R^c$, y $-O(CH_2)_uSR^c$, en donde:

cada R^a se selecciona independientemente de alquilo C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4} ,

cada R^b se selecciona independientemente de cicloalquilo C_{3-6} , halocicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5 a 12 miembros, y heterociclilo saturado de 5 a 12 miembros,

cada R^c se selecciona independientemente de $-OH$, alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-8} , halocicloalquilo C_{3-8} , arilo C_{6-10} , (arilo C_{6-10})-(alquilo C_{1-8}), heteroarilo de 5 a 12 miembros, y heterociclilo saturado de 5 a 12 miembros,

cada R^d se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-8} ,
cada subíndice k se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3, 4, 5 y 6, y

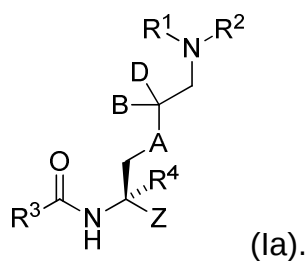
cada subíndice u se selecciona independientemente de 1, 2, 3, 4, 5 y 6;
y

R^4 se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , y haloalcoxi C_{1-4} ;

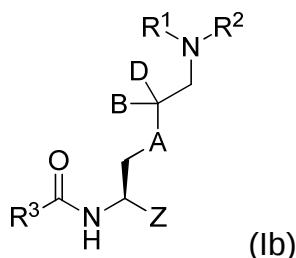
con la condición de que cuando Z es benzotiazol-2-il-carbonilo, A es $-CH_2-$, y B , D , y R^1 son hidrógeno, entonces R^3 es distinto de benciloxi, benciloxi sustituido, o 1-(3-fenil-propanoil)piperidin-3-il, y

con la condición de que cuando Z es fenoximetil-carbonilo o fenoximetil-carbonilo sustituido, A es $-CH_2-$, y B y D son hidrógeno, entonces R^3 es distinto de (2-fenil)etilo o (2-fenil)etilo sustituido.

[0069] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I tiene una estructura de acuerdo con la Fórmula Ia:



[0070] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I tiene una estructura de acuerdo con la Fórmula Ib:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

B y D se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, halometilo y halometoxi.

[0071] En algunas realizaciones, la invención proporciona compuestos de Fórmula I, Fórmula Ia, o Fórmula Ib, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde Z se selecciona de benzotiazol-2-il-carbonilo; tiazol-2-il-carbonilo; oxazol-2-il-carbonilo; benzooxazol-2-il-carbonilo; piridin-2-il-carbonilo; pirimidin-4-il-carbonilo; pirimidin-2-il-carbonilo; isoxazol-5-il-carbonilo; isoxazol-3-il-carbonilo; 1,2,4-oxadiazol-3-il-carbonilo; 1,2,4-oxadiazol-5-il-carbonilo; ciano; etinilo; fluorometil-carbonilo; aciloximetil-carbonilo; ariloximetil-carbonilo; alquilsulfonil-vinilo; y arilsulfonil-vinilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, halógeno y -N₃.

[0072] En algunas realizaciones, Z se selecciona de benzotiazol-2-il-carbonilo, ariloximetil-carbonilo sustituido con halógeno, piridin-2-il-carbonilo y tiazol-2-il-carbonilo.

[0073] En algunas realizaciones, la invención proporciona compuestos de Fórmula I o Fórmula Ia como se ha descrito anteriormente, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde Z se selecciona de benzotiazol-2-il-carbonilo; tiazol-2-il-carbonilo; oxazol-2-il-carbonilo; benzooxazol-2-il-carbonilo; piridin-2-il-carbonilo; pirimidin-4-il-carbonilo; pirimidin-2-il-carbonilo; isoxazol-5-il-carbonilo; isoxazol-3-il-carbonilo; 1,2,4-oxadiazol-3-il-carbonilo; 1,2,4-oxadiazol-5-il-carbonilo; ciano; etinilo; fluorometil-carbonilo; aciloximetil-carbonilo; ariloximetil-carbonilo; alquilsulfonil-vinilo; y arilsulfonil-vinilo; en donde Z está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, halógeno y -N₃; y en donde R³ se selecciona de arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 12 miembros, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo saturado de 5 a 12 miembros y -L-R⁵. En algunas de tales realizaciones, R¹ y R² son H; B y D se seleccionan independientemente entre hidrógeno y flúor; A es -CH₂-; y R⁴ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄.

[0074] En algunas realizaciones, la invención proporciona compuestos de Fórmula Ib como se describió anteriormente, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde Z se selecciona de benzotiazol-2-il-carbonilo; tiazol-2-il-carbonilo; oxazol-2-il-carbonilo; benzooxazol-2-il-carbonilo; piridin-2-il-carbonilo; pirimidin-4-il-carbonilo; pirimidin-2-il-carbonilo; isoxazol-5-il-carbonilo; isoxazol-3-il-carbonilo; 1,2,4-oxadiazol-3-il-carbonilo; 1,2,4-oxadiazol-5-il-carbonilo; ciano; etinilo; fluorometil-carbonilo; aciloximetil-carbonilo; ariloximetil-carbonilo; alquilsulfonil-vinilo; y arilsulfonil-vinilo; donde Z está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, halógeno y -N₃; y en donde R³ se selecciona entre arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 12 miembros, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo saturado de 5 a 12 miembros y -L-R⁵. En algunas de tales realizaciones, R¹ y R² son H; B y D se seleccionan independientemente entre hidrógeno y flúor; y A es -CH₂-.

[0075] En algunas realizaciones, la invención proporciona compuestos de Fórmula I o Fórmula Ia como se ha descrito anteriormente, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde Z se selecciona entre benzotiazol-2-il-carbonilo, ariloximetil-carbonilo sustituido con halógeno, piridin-2-il-carbonilo y tiazol-2-il-carbonilo; y en donde R³ se selecciona entre arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 12 miembros, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo saturado de 5 a 12 miembros y -L-R⁵. En algunas de tales realizaciones, R¹ y R² son H; B y D se seleccionan independientemente entre hidrógeno y flúor; A es -CH₂-; y R⁴ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄.

[0076] En algunas realizaciones, la invención proporciona compuestos de Fórmula Ib como se describió anteriormente, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde Z se selecciona de benzotiazol-2-il-carbonilo, ariloximetil-carbonilo sustituido con halógeno, piridin-2-il-carbonilo y tiazol-2-il-carbonilo; y en donde R³ se selecciona entre arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 12 miembros, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo saturado de 5 a 12 miembros y -L-R⁵. En algunas de tales realizaciones, R¹ y R² son H; B y D se seleccionan independientemente entre hidrógeno y flúor; y A es -CH₂-.

[0077] En algunas realizaciones, la invención proporciona compuestos de Fórmula I o Fórmula Ia como se ha descrito anteriormente, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde Z se selecciona de benzotiazol-2-il-carbonilo; tiazol-2-il-carbonilo; oxazol-2-il-carbonilo; benzooxazol-2-il-carbonilo; piridin-2-il-carbonilo; pirimidin-4-il-carbonilo; pirimidin-2-il-carbonilo; isoxazol-5-il-carbonilo; isoxazol-3-il-carbonilo; 1,2,4-oxadiazol-3-il-carbonilo; 1,2,4-oxadiazol-5-il-carbonilo;

ciano; etinilo; fluorometil-carbonilo; aciloximetil-carbonilo; ariloximetil-carbonilo; alquilsulfonil-vinilo; y arilsulfonil-vinilo; en donde Z está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, halógeno y -N₃; y en donde R₃ se selecciona entre arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 12 miembros, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo saturado de 5 a 12 miembros y -L-R⁵. En algunas de tales realizaciones, R¹ y R² son H; B y D se seleccionan independientemente de hidrógeno y flúor; y A es -CH₂-. En algunas de tales realizaciones, R⁴ se selecciona entre hidrógeno y metilo.

[0078] En algunas realizaciones, la invención proporciona compuestos de Fórmula I o Fórmula Ia como se ha descrito anteriormente, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde Z se selecciona entre benzotiazol-2-il-carbonilo, ariloximetilcarbonilo sustituido con halógeno, piridin-2-il-carbonilo y tiazol-2-il-carbonilo; y en donde R³ se selecciona entre arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 12 miembros, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo saturado de 5 a 12 miembros y -L-R⁵. En algunas de tales realizaciones, R¹ y R² son H; B y D se seleccionan independientemente de hidrógeno y flúor; y A es -CH₂-. En algunas de tales realizaciones, R⁴ se selecciona entre hidrógeno y metilo.

[0079] En algunas realizaciones, la invención proporciona compuestos de Fórmula I o Fórmula Ia como se ha descrito anteriormente, y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, en donde:

A es -CH₂-;

B y D son hidrógeno;

Z se selecciona de benzotiazol-2-il-carbonilo, ariloximetilcarbonilo sustituido con halógeno, piridin-2-il-carbonilo y tiazol-2-il-carbonilo;

R¹ y R² son H; y

R³ se selecciona de arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 12 miembros, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo saturado de 5 a 12 miembros y -L-R⁵. En algunas de tales realizaciones, R⁴ es hidrógeno o metilo. En algunas de tales realizaciones, R⁴ es hidrógeno.

[0080] En algunas realizaciones, la invención proporciona compuestos de Fórmula Ib como se describió anteriormente, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

A es -CH₂-;

B y D son hidrógeno;

Z se selecciona de benzotiazol-2-il-carbonilo, ariloximetilcarbonilo sustituido con halógeno, piridin-2-il-carbonilo y tiazol-2-il-carbonilo;

R^1 y R^2 son H; y

R^3 se selecciona de arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5 a 12 miembros, cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo saturado de 5 a 12 miembros y $-L-R^5$.

[0081] En algunas realizaciones, la invención proporciona compuestos de Fórmula I o Fórmula Ia como se describió anteriormente, y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, en donde:

A es $-CH_2-$;

B es hidrógeno;

D es fluoro;

Z se selecciona de benzotiazol-2-il-carbonilo, ariloximetilcarbonilo sustituido con halógeno, piridin-2-il-carbonilo y tiazol-2-il-carbonilo;

R^1 y R^2 son H; y

R^3 se selecciona de arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5 a 12 miembros, cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo saturado de 5 a 12 miembros y $-L-R^5$. En algunas de tales realizaciones, R^4 es hidrógeno o metilo. En algunas de tales realizaciones, R^4 es hidrógeno.

[0082] En algunas realizaciones, la invención proporciona compuestos de Fórmula Ib como se describió anteriormente, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

A es $-CH_2-$;

B es hidrógeno;

D es fluoro;

Z se selecciona de benzotiazol-2-il-carbonilo, ariloximetilcarbonilo sustituido con halógeno, piridin-2-il-carbonilo y tiazol-2-il-carbonilo;

R^1 y R^2 son H; y

R^3 se selecciona de arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5 a 12 miembros, cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo saturado de 5 a 12 miembros y $-L-R^5$.

[0083] En algunas realizaciones, la invención proporciona compuestos de Fórmula I o Fórmula Ia como se ha descrito anteriormente, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

A es $-CH_2-$;

B es hidrógeno;

D es hidrógeno o fluoro;

Z es benzotiazol-2-il-carbonilo o ariloximetilcarbonilo sustituido con halógeno;

R^1 y R^2 son H; y

R^3 se selecciona de ciclohexilo, ciclopentilo, morfolino, fenilo, piperidinilo, piridinilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y tiazolilo,

cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 miembros seleccionados del grupo que consiste de metilo, metoxi, trifluorometilo, acetilo y $-N_3$; y

R^4 es hidrógeno o metilo. En algunas de tales realizaciones, R^4 es hidrógeno. En algunas de tales realizaciones, D y R^4 son hidrógeno. En algunas de tales realizaciones, D y R^4 son hidrógeno, y Z es (2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)metilcarbonilo.

[0084] En algunas realizaciones, la invención proporciona compuestos de Fórmula Ib como se describió anteriormente, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

A es $-CH_2-$;

B es hidrógeno;

D es hidrógeno o fluoro;

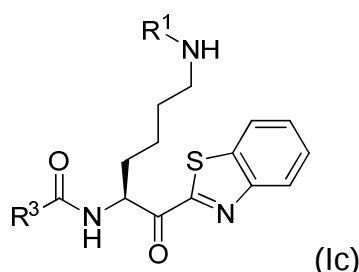
Z es benzotiazol-2-il-carbonilo o ariloximetilcarbonilo sustituido con halógeno;

R^1 y R^2 son H; y

R^3 se selecciona entre ciclohexilo, ciclopentilo, morfolino, fenilo, piperidinilo, piridinilo, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y tiazolilo,

cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 miembros seleccionados del grupo que consiste de metilo, metoxi, trifluorometilo, acetilo y $-N_3$. En algunas de tales realizaciones, D es hidrógeno. En algunas de tales realizaciones, D es hidrógeno y Z es (2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)metilcarbonilo.

[0085] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I tiene una estructura de acuerdo con la Fórmula Ic:



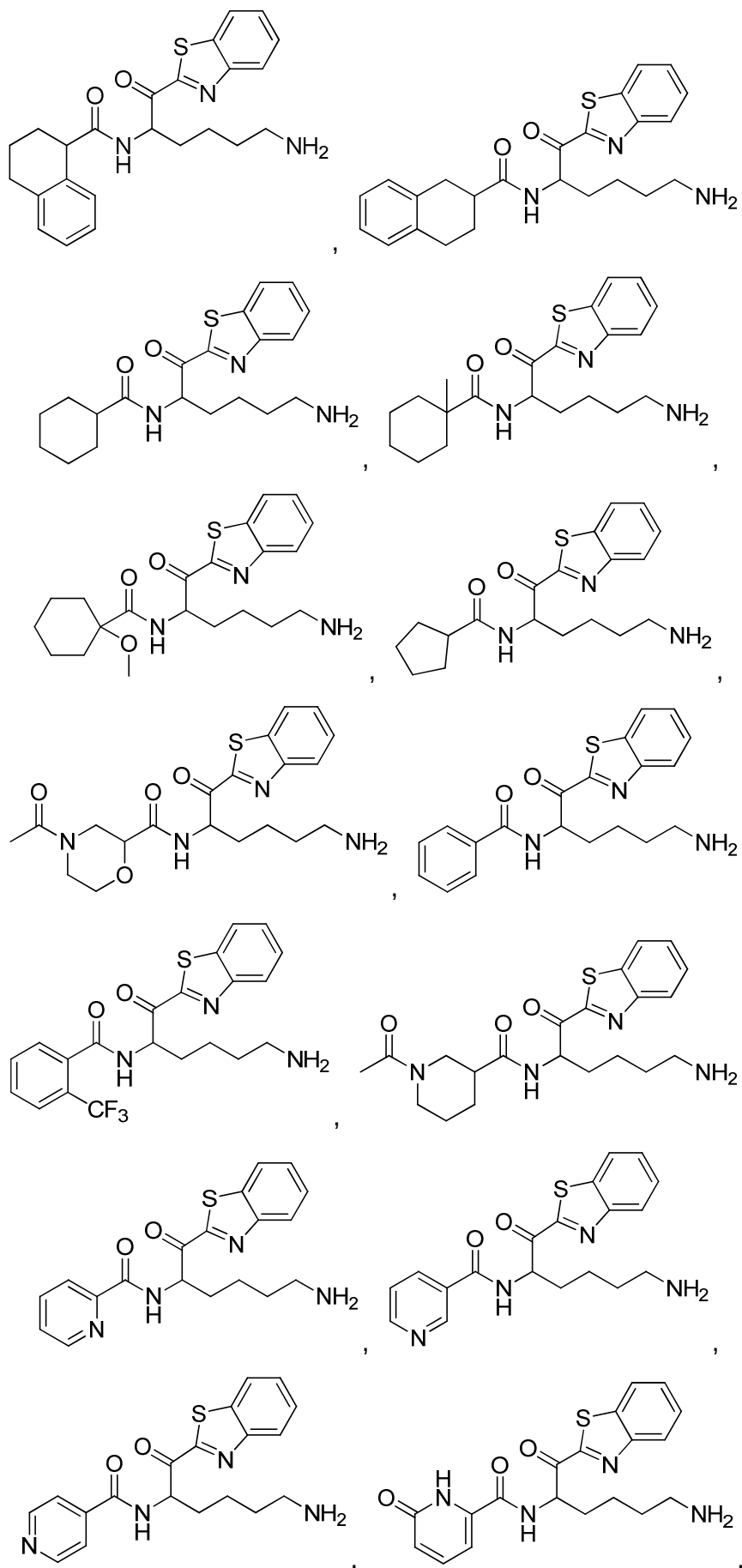
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

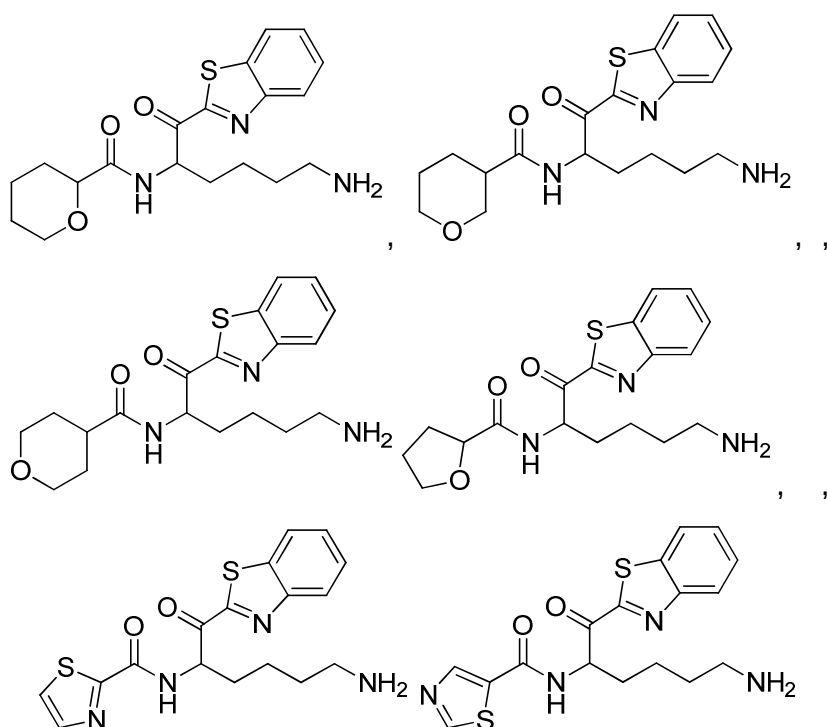
en donde R^3 se selecciona de arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5 a 12 miembros, cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo saturado de 5 a 12 miembros y $-L-R^5$,

en donde L es alquileo C_{1-4} .

[0086] En algunas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de Fórmula Ic, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 se selecciona de ciclohexilo, ciclopentilo, morfolino, fenilo, piperidinilo, piridinilo, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, y tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 miembros seleccionados de metilo, metoxi, trifluorometilo, acetilo y $-N_3$.

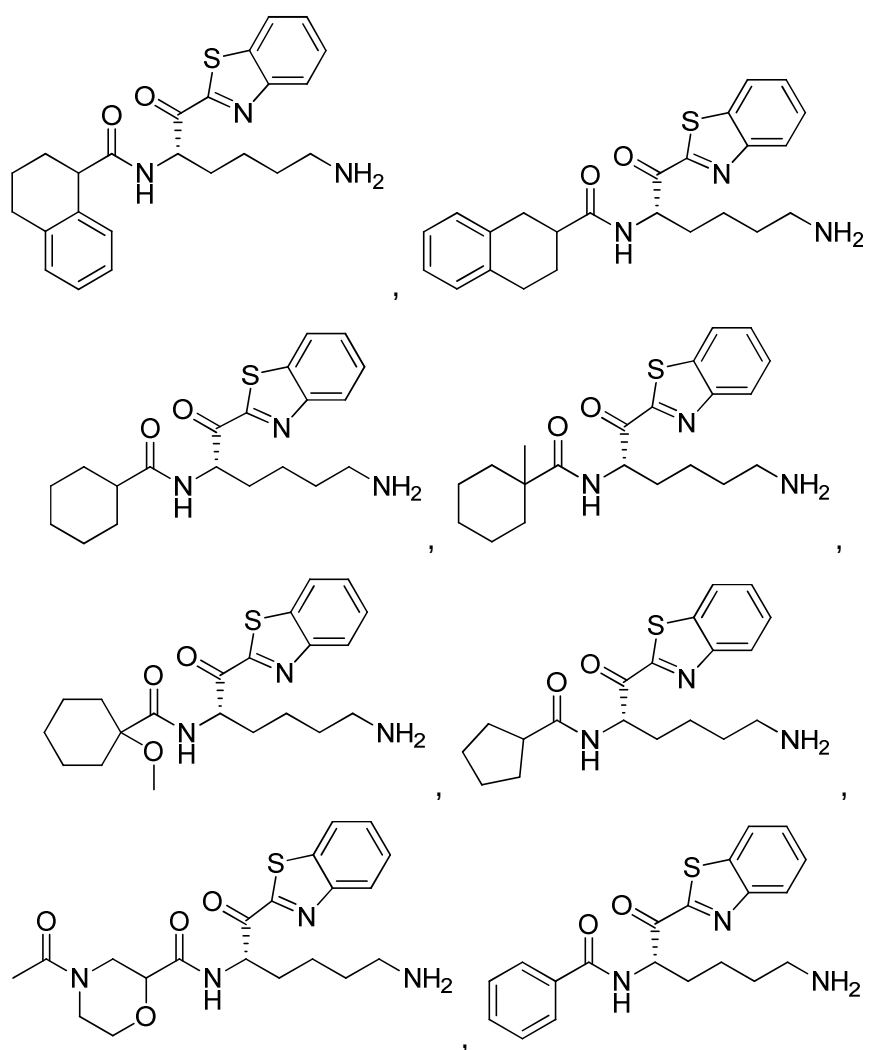
[0087] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I, Fórmula Ia, Fórmula Ib, o Fórmula Ic se selecciona de:

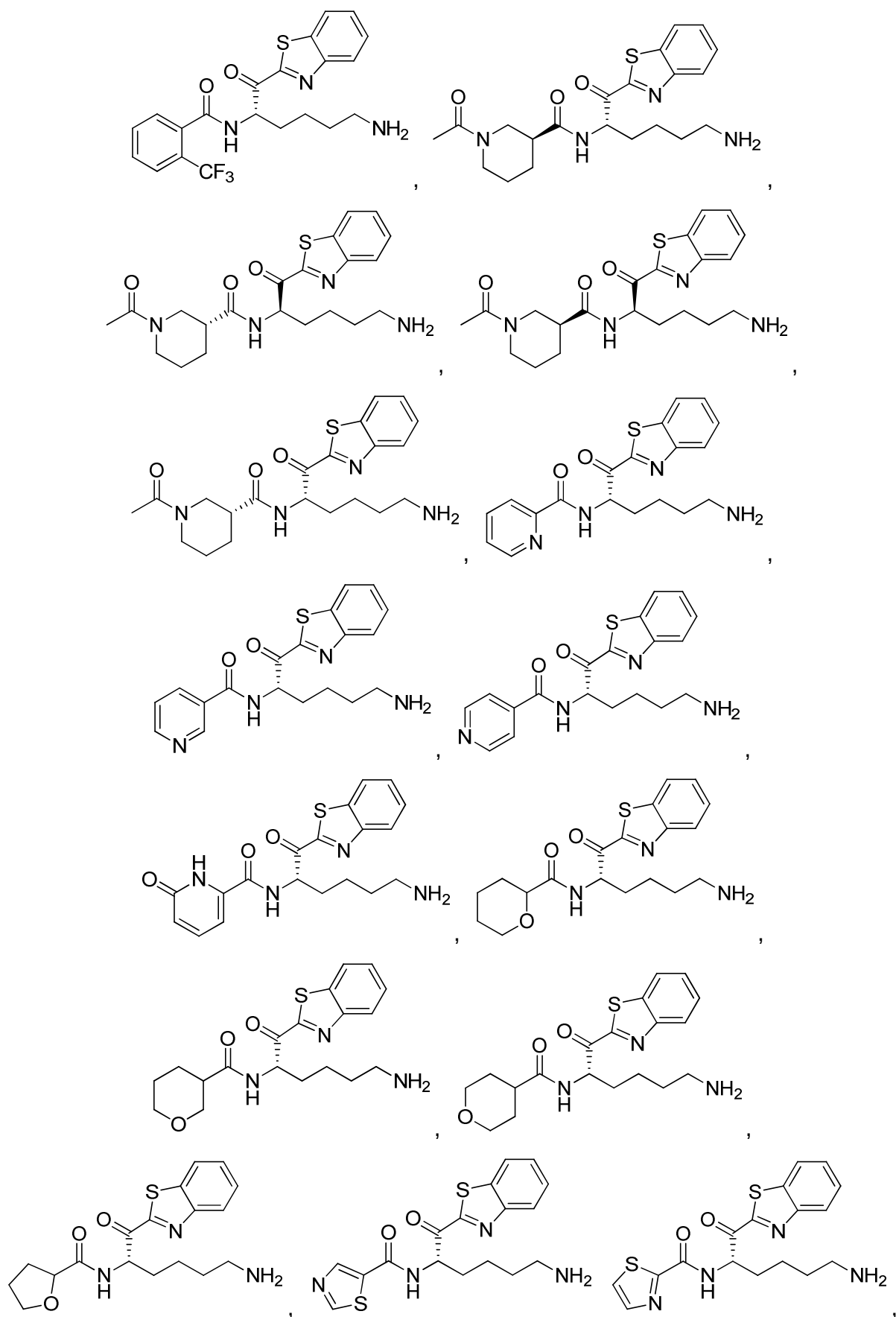




y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

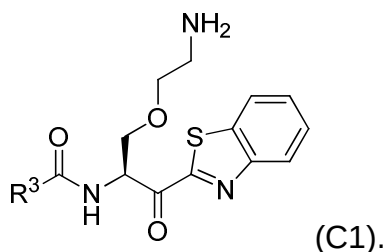
[0088] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I, Fórmula Ia, Fórmula Ib, o Fórmula Ic se selecciona de:



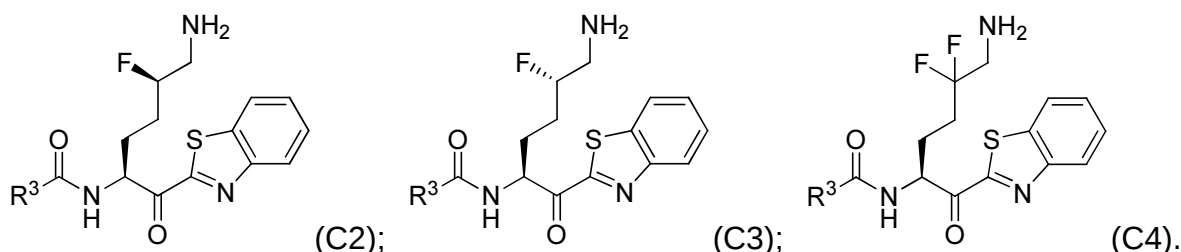


y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0089] En algunas realizaciones, la invención proporciona compuestos de Fórmula I, Fórmula Ia, o Fórmula Ib en donde A es –O–, incluyendo compuestos de acuerdo con la Fórmula C1:

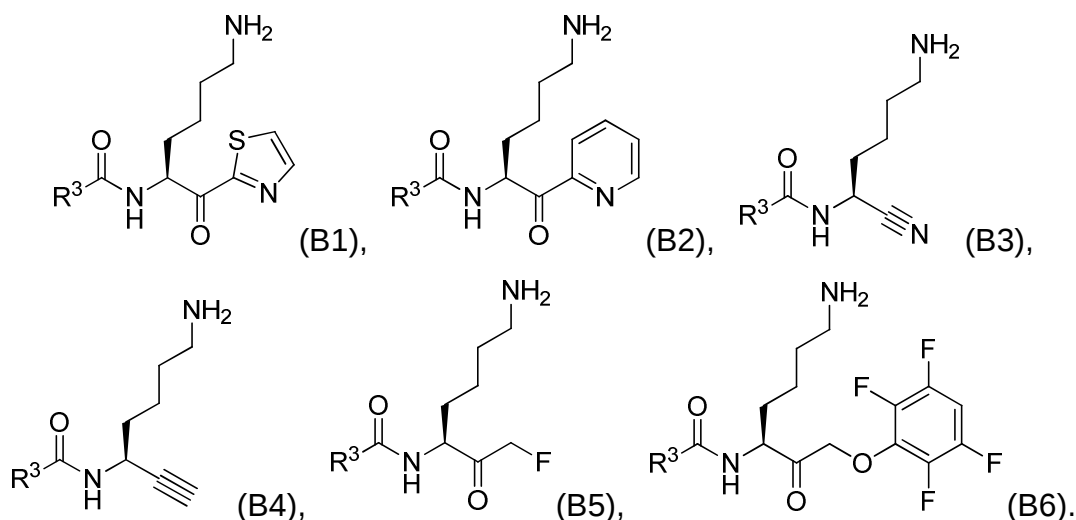


[0090] En algunas realizaciones, la invención proporciona compuestos de Fórmula I, Fórmula Ia, o Fórmula Ib en donde B es halo; D es halo; o B y D son halo; incluyendo compuestos de acuerdo con la Fórmula C2, Fórmula C3 y Fórmula C4:

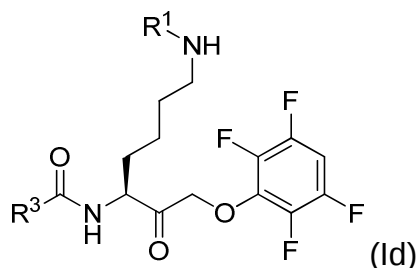


[0091] En algunas realizaciones, la invención proporciona compuestos de Fórmula I, Fórmula Ia, o Fórmula Ib en donde Z se selecciona de tiazol-2-il-carbonilo; oxazol-2-il-carbonilo; benzooxazol-2-il-carbonilo; piridin-2-il-carbonilo; pirimidin-4-il-carbonilo; pirimidin-2-il-carbonilo; isoxazol-5-il-carbonilo; isoxazol-3-il-carbonilo; 1,2,4-oxadiazol-3-il-carbonilo; 1,2,4-oxadiazol-5-il-carbonilo; maleimidilo; piridinildisulfanilo (incluyendo piridin-2-ildisulfanilo); ciano; etinilo; fluorometil-carbonilo; aciloximetil-carbonilo; ariloximetil-carbonilo; alquilsulfonil-vinilo; y arilsulfonil-vinilo.

[0092] En algunas realizaciones, la invención proporciona compuestos de Fórmula I, Fórmula Ia, o Fórmula Ib en donde Z se selecciona de tiazol-2-il-carbonilo; piridin-2-il-carbonilo; ciano; etinilo; fluorometilcarbonilo; y 2,3,5,6-tetrafluorofenoximetil-carbonilo; incluyendo compuestos de acuerdo con la Fórmula B1, Fórmula B2, Fórmula B3, Fórmula B4, Fórmula B5 y Fórmula B6:



[0093] En algunas realizaciones, la invención proporciona un compuesto que tiene una estructura de acuerdo con la Fórmula Id:



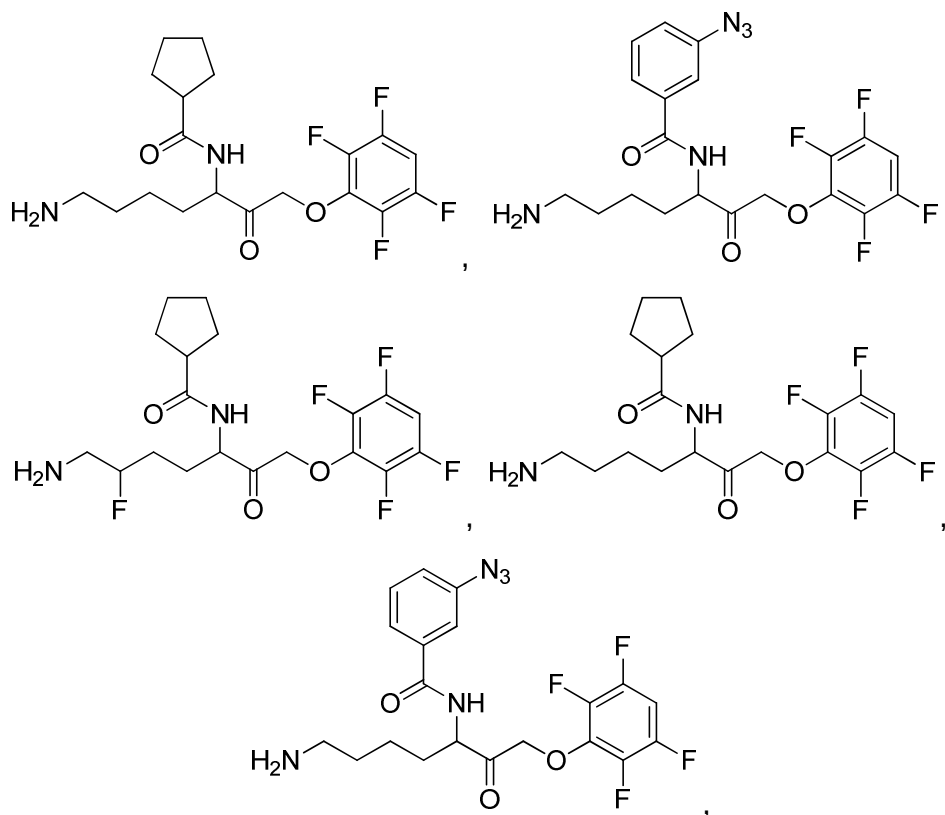
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde R^3 se selecciona de arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5 a 12 miembros, cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo saturado de 5 a 12 miembros y $-L-R^5$,

en donde L es alquileno C_{1-4} .

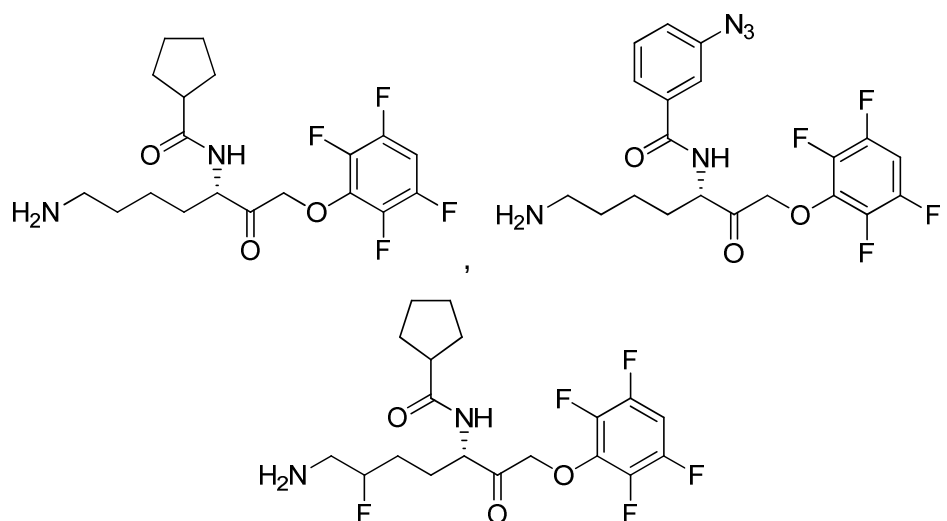
[0094] En algunas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de Fórmula Id, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 se selecciona de ciclohexilo, ciclopentilo, morfolino, fenilo, piperidinilo, piridinilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 miembros seleccionados de metilo, metoxi, trifluorometilo, acetilo, y $-N_3$. En algunas de tales realizaciones, R^3 es ciclopentilo.

[0095] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula Id se selecciona de:



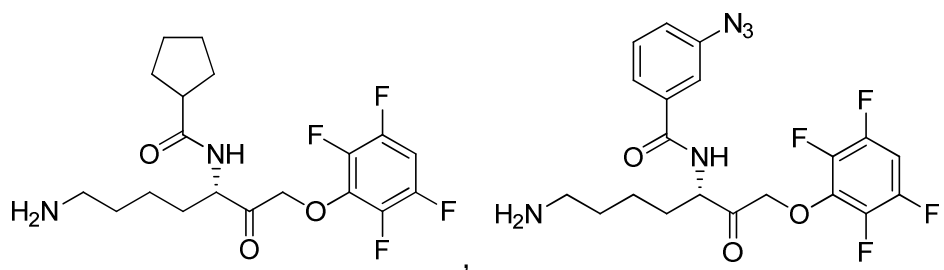
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0096] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula Id se selecciona de:



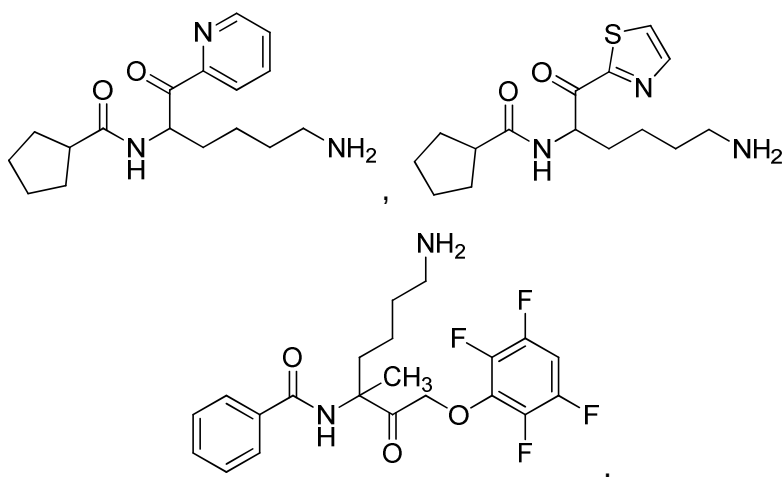
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0097] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula Id se selecciona de:



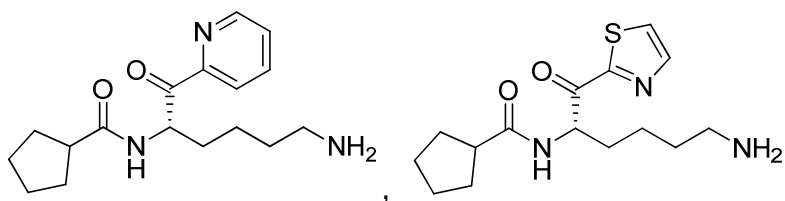
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0098] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I, Fórmula Ia, o Fórmula Ib se selecciona de



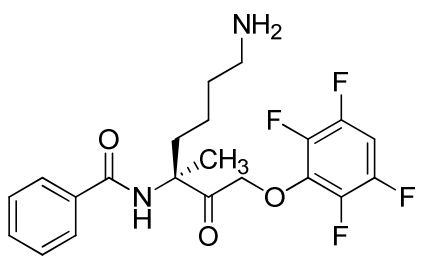
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0099] En algunas realizaciones, la invención proporciona compuestos de Fórmula I, Fórmula Ia, o Fórmula Ib en donde Z se selecciona de piridin-2-il-carbonilo y tiazol-2-il-carbonilo, y R^3 se selecciona de arilo C_{6-10} y cicloalquilo C_{3-8} . En algunas de tales realizaciones, el compuesto se selecciona de:



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

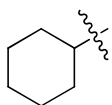
[0100] En algunas realizaciones, la invención proporciona compuestos de fórmula I o fórmula Ia, en donde R^4 se selecciona de alquilo C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4} . En algunas de tales realizaciones, el compuesto es:



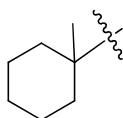
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0101] En algunas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de Fórmula I, Fórmula Ia, Fórmula Ib, Fórmula Ic, o Fórmula Id, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 se selecciona de ciclohexilo; 1-metilciclohexilo; 1-metoxiciclohexilo; ciclopentilo; morfolin-2-ilo; 4-acetilmorfolin-2-ilo; fenilo; 2-trifluorometilfenilo; 3-azidofenilo; piperidin-3-ilo; 1-acetil-piperidin-3-ilo; piridin-2-ilo; piridin-3-ilo; piridin-4-ilo; 6-oxo-1,6-dihidropiridin -2-ilo; tetrahydrofuran-2-ilo; tetrahydro-2H-piran-2-ilo; tetrahydro-2H-piran-3-ilo; tetrahydro-2H-piran-4-ilo; 1,2,3,4-tetrahidronaft-1-ilo; 1,2,3,4-tetrahidronaft-2-ilo; tiazol-5-ilo y tiazol-2-ilo.

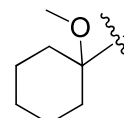
[0102] En algunas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de Fórmula I, Fórmula Ia, Fórmula Ib, Fórmula Ic, o Fórmula Id, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 se selecciona de ciclohexilo; 1-metilciclohexilo; 1-metoxiciclohexilo; ciclopentilo; 1,2,3,4-tetrahidronaft-1-ilo; y 1,2,3,4-tetrahidronaft-2-ilo; cuyos radicales se muestran a continuación. En algunas de tales realizaciones, R^3 es ciclopentilo.



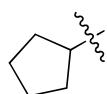
ciclohexilo



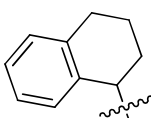
1-metilciclohexilo



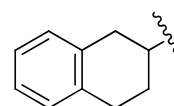
1-metoxiciclohexilo



ciclopentilo

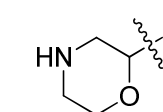


1,2,3,4-tetrahidronaft-1-ilo

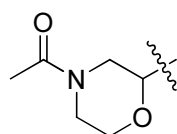
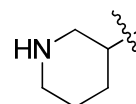


1,2,3,4-tetrahidronaft-2-ilo

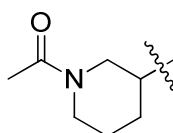
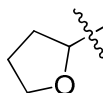
[0103] En algunas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de Fórmula I, Fórmula Ia, Fórmula Ib, Fórmula Ic, o Fórmula Id, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 se selecciona de morfolin-2-ilo; 4-acetilmorfolin-2-ilo; piperidin-3-ilo; 1-acetil-piperidin-3-ilo; tetrahydrofuran-2-ilo; tetrahydro-2H-piran-2-ilo; tetrahydro-2H-piran-3-ilo; y tetrahydro-2H-piran-4-ilo; cuyos radicales se muestran a continuación.



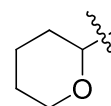
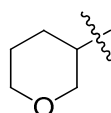
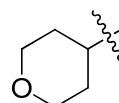
morfolin-2-ilo

4-acetil
morfolin-2-ilo

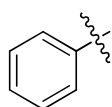
piperidin-3-ilo

1-acetil-piperidin-3-
ilo

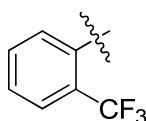
tetrahydrofuran-2-ilo

tetrahydro-2H-piran-
2-ilotetrahydro-2H-
piran-3-ilotetrahydro-2H-
piran-4-ilo

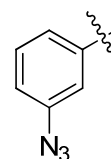
[0104] En algunas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de Fórmula I, Fórmula Ia, Fórmula Ib, Fórmula Ic, o Fórmula Id, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 se selecciona de fenilo; 2-trifluorometilfenilo; 3-azidofenilo; piridin-2-ilo; piridin-3-ilo; piridin-4-ilo; 6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-ilo; tiazol-5-ilo; y tiazol-2-ilo; cuyos radicales se muestran a continuación.



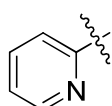
fenilo



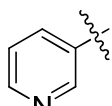
2-trifluorometilfenilo



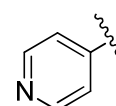
3-azidofenilo



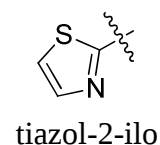
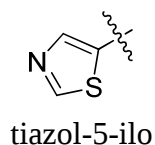
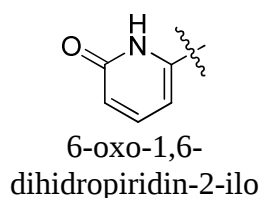
piridin-2-ilo



piridin-3-ilo



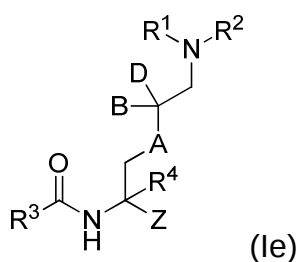
piridin-4-ilo



[0105] Los compuestos descritos en la presente memoria y los métodos para usarlos abarcan la preparación y uso de enantiómeros o diastereoisómeros terapéuticamente activos de los compuestos descritos. Todos estos enantiómeros y diastereoisómeros de estos compuestos están incluidos en el alcance de la invención. Tales compuestos se pueden usar como mezclas (por ejemplo, mezclas racémicas) o como enantiómeros o diastereoisómeros aislados.

[0106] Los compuestos de la invención pueden prepararse de manera que incluyan radionúclidos para su uso en aplicaciones de diagnóstico por imágenes, tales como la tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) y la tomografía computarizada de emisión de un solo fotón (SPECT, por sus siglas en inglés). Por ejemplo, los inhibidores de Kgp tal como se describen en el presente documento pueden prepararse de manera que incluyan uno o más radionúclidos seleccionados entre oxígeno-15 (^{15}O), nitrógeno-13 (^{13}N), carbono-11 (^{11}C), yodo-131 (^{131}I) y Flúor-18 (^{18}F). Tales compuestos radiomarcados pueden usarse para la producción de imágenes con PET. Los compuestos de la invención también se pueden preparar en forma deuterada (es decir, que tiene uno o más átomos de deuterio, ^2H , en lugar de uno o más átomos de hidrógeno), forma tritiada (es decir, que tiene uno o más átomos de tritio, ^3H , en lugar de uno o más átomos de hidrógeno), o forma marcada con ^{14}C (es decir, que tiene uno o más átomos de ^{14}C en lugar de otros átomos de carbono).

[0107] En otras realizaciones, la invención proporciona compuestos de acuerdo con la Fórmula Ie:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

Z es un grupo tiol reactivo o un grupo tiol reactivo enmascarado;

A se selecciona de $-\text{CH}_2-$ y $-\text{O}-$;

B y D se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} ;

R^1 se selecciona de hidrógeno y un grupo protector de amina;

R^2 es hidrógeno; y

R^3 se selecciona de arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5 a 12 miembros, alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo saturado de 5 a 12 miembros, $-L-R^5$, y $-OR^6$, en donde

L se selecciona de $-O-$, $-NR-$, alquilenos C_{1-4} , y heteroalquilenos de 2 a 4 miembros, en donde R se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-8} ,

R^5 se selecciona de arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5 a 12 miembros, cicloalquilo C_{3-8} , y heterociclilo saturado de 5 a 12 miembros, y

$-OR^6$ y el carbonilo al que está unido forma un grupo protector de amina,

y donde R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-OH$, R^a , R^b , $-OR^a$, $-OR^b$, $-(CH_2)_kC(O)R^c$, $-NR^d(CH_2)_uC(O)R^c$, $-O(CH_2)_uC(O)R^c$, $-(CH_2)_kCONR^dR^d$, $-(CH_2)_kNR^dC(O)R^c$, $-NR^d(CH_2)_uCONR^dR^d$, $-NR^d(CH_2)_uNR^dC(O)R^c$, $-O(CH_2)_uCONR^dR^d$, $-O(CH_2)_uNR^dC(O)R^c$, $-(CH_2)_kS(O)_2NR^dR^d$, $-(CH_2)_kNR^dS(O)_2R^c$, $-(CH_2)_kS(O)_2R^c$, $-(CH_2)_kS(O)R^c$, $-(CH_2)_kSR^d$, $-NR^d(CH_2)_uS(O)_2NR^dR^d$, $-NR^d(CH_2)_uNR^dS(O)_2R^c$, $-NR^d(CH_2)_uS(O)_2R^c$, $-NR^d(CH_2)_uS(O)R^c$, $-NR^d(CH_2)_uSR^d$, $-O(CH_2)_uS(O)_2NR^dR^d$, $-O(CH_2)_uNR^dS(O)_2R^c$, $-O(CH_2)_uS(O)_2R^c$, $-O(CH_2)_uS(O)R^c$, y $-O(CH_2)_uSR^c$, en donde:

cada R^a se selecciona independientemente de alquilo C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4} ,

cada R^b se selecciona independientemente de cicloalquilo C_{3-6} , halocicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5 a 12 miembros, y heterociclilo saturado de 5 a 12 miembros,

cada R^c se selecciona independientemente de $-OH$, alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-8} , halocicloalquilo C_{3-8} , arilo C_{6-10} , (arilo C_{6-10})-(alquilo C_{1-8}), heteroarilo de 5 a 12 miembros, y heterociclilo saturado de 5 a 12 miembros,

cada R^d se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-8} ,

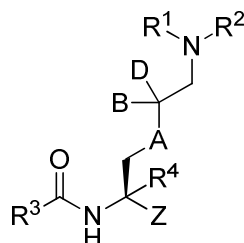
cada subíndice k se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3, 4, 5 y 6, y

cada subíndice u se selecciona independientemente de 1, 2, 3, 4, 5 y 6;

y

R^4 se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , y haloalcoxi C_{1-4} .

[0108] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula Ie tiene una estructura de acuerdo con la Fórmula If:



[0109] Debe entenderse que los compuestos de la invención no incluyen ácido-[4-amino-1(S)-(benzotiazol-2-carbonilbutil)amida 1-(3-fenilpropionil)piperidin-3(R,S)-carboxílico (es decir, A71561).

[0110] Los compuestos de la invención son inhibidores de Kgp altamente activos, presentando típicamente valores de K_i de Kgp y valores de CI_{50} de Kgp muy por debajo de 1 μ M.

[0111] El término “ K_i ” se refiere a la constante de inhibición. El valor de K_i para un compuesto de ensayo particular puede medirse como sigue. Se añaden cincuenta microlitros (μ l) de una enzima tal como Kgp (1 nM en 50 mM de bis-Tris propano [pH 8,0] que contiene Triton X-100 al 1% [vol/vol] y 5 mM de 2-mercaptoetanol) a las columnas 1 a 11 de una placa de 96 pozos, y se añaden 100 μ l a la columna 12. Se añaden a la columna 12 μ l del compuesto de ensayo (100 μ l en DMSO al 100%) y la muestra se mezcla tres veces por pipeteado. A continuación, se prepara una dilución de duplicación a través de la placa mediante transferencia en serie a pozos adyacentes. Se añaden a todos los pozos 50 μ l de succinil-Ala-Phe-Lys-(7-amido-4-metilcumarina (“AMC”, 40 μ M en tampón) y se mezcla el contenido. La reacción se monitoriza con respecto a la fluorescencia de AMC durante 15 min a 25 °C, y las curvas de progreso se convierten automáticamente en proporciones por el software Fluoroskan Ascent.

[0112] El método puede usarse para ensayar enzimas incluyendo Kgp, RgpB, RgpA, tripsina y catepsina B. Para RgpA y RgpB, el sustrato puede ser Z-Arg-AMC. Para la tripsina, el tampón puede contener 10 mM de Tris y 10 mM de $CaCl_2$ (pH 8,0), y el sustrato puede ser Z-Gly-Gly-Arg-AMC. Para la catepsina B, el tampón puede contener 50 mM de fosfato de sodio, 1 mM de EDTA y 10 mM de 2-mercaptoetanol (pH 6,25), y el sustrato puede ser Z-Arg-Arg-AMC.

[0113] Las constantes de inhibición pueden entonces calcularse utilizando la siguiente ecuación, suponiendo que la inhibición es totalmente competitiva:

$$V_i = (V_{\max} [S]) / ([S] + K_m(1 + [I]/K_i))$$

donde V_i es la actividad residual observada, $[S]$ es la concentración de sustrato utilizada en el ensayo, $V_{\max}$ es la velocidad máxima a una concentración de inhibidor de cero, K_i es la constante de disociación del inhibidor, e $[I]$ es la concentración del inhibidor. Las curvas pueden ajustarse mediante un análisis de regresión no lineal utilizando valores fijos para la concentración del sustrato y el valor de la constante de Michaelis (K_m). El análisis de datos se puede llevar a cabo utilizando Prism v 2.01 (GraphPad, San Diego, Calif.).

[0114] El término “ CI_{50} ” indica la cantidad de un compuesto que se necesita para inhibir un medio biológico (o componente de un proceso, por ejemplo, una enzima, célula, receptor celular o microorganismo) por una mitad (50%). El CI_{50} de un compuesto se puede determinar mediante la construcción de una curva de dosis-respuesta y examinando el efecto de diferentes concentraciones de compuesto sobre la inversión de la actividad de la enzima. A partir de la curva dosis-respuesta, los valores de CI_{50} pueden calcularse para un compuesto dado mediante la determinación de la concentración necesaria para inhibir la mitad de la respuesta biológica máxima de la enzima.

[0115] En general, el valor K_i de Kgp para los compuestos de la invención oscila entre aproximadamente 0,001 nM y aproximadamente 500 nM. El valor K_i de Kgp para un compuesto de la invención puede variar, por ejemplo, de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 20 nM, o de aproximadamente 20 nM a aproximadamente 40 nM, o de aproximadamente 40 nM a aproximadamente 60 nM, o de aproximadamente 60 nM a aproximadamente 80 nM, o de aproximadamente 80 nM a aproximadamente 100 nM, o de aproximadamente 100 nM a aproximadamente 150 nM, o de aproximadamente 150 nM a aproximadamente 200 nM, o de aproximadamente 200 nM a aproximadamente 250 nM, o de aproximadamente 250 nM a aproximadamente 300 nM, o de aproximadamente 300 nM a aproximadamente 350 nM, o de aproximadamente 350 nM a aproximadamente 400 nM, o de aproximadamente 400 nM a aproximadamente 450 nM, o de aproximadamente 450 nM a aproximadamente 500 nM. El valor K_i de Kgp para un compuesto de la invención puede variar de aproximadamente 0,001 nM a aproximadamente 0,025 nM, o de aproximadamente 0,025 nM a aproximadamente 0,050 nM, o de aproximadamente 0,050 nM a aproximadamente 0,075 nM, o de aproximadamente 0,075 nM a aproximadamente 0,100 nM, o de aproximadamente 0,100 nM a aproximadamente 0,250 nM, o de aproximadamente 0,250 nM a aproximadamente 0,500 nM, o de aproximadamente 0,500 nM a aproximadamente 0,750 nM, o de aproximadamente 0,750 nM a aproximadamente 1 nM.

[0116] En general, el valor de CI_{50} de Kgp para los compuestos de la invención oscila entre aproximadamente 0,001 nM y aproximadamente 500 nM. El valor de CI_{50} de Kgp para un compuesto de la invención puede variar, por ejemplo, de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 20 nM, o de aproximadamente 20 nM a aproximadamente 40 nM, o de aproximadamente 40 nM a aproximadamente 60 nM, o de aproximadamente 60 nM a aproximadamente 80 nM, o de aproximadamente 80 nM a aproximadamente 100 nM, o de aproximadamente 100 nM a aproximadamente 150 nM, o de aproximadamente 150 nM a aproximadamente 200 nM, o de aproximadamente 200 nM a aproximadamente 250 nM, o de aproximadamente 250 nM a aproximadamente 300 nM, o de aproximadamente 300 nM a aproximadamente 350 nM, o de aproximadamente 350 nM a aproximadamente 400 nM, o de aproximadamente 400 nM a aproximadamente 450 nM, o de aproximadamente 450 nM a aproximadamente 500 nM. El valor de CI_{50} de Kgp para un compuesto de la invención puede variar de aproximadamente 0,001 nM a aproximadamente 0,025 nM, o de aproximadamente 0,025 nM a aproximadamente 0,050 nM, o de aproximadamente 0,050 nM a aproximadamente 0,075 nM, o de aproximadamente 0,075 nM a aproximadamente 0,100 nM, o de aproximadamente 0,100 nM a aproximadamente 0,250 nM, o de aproximadamente 0,250 nM a aproximadamente 0,500 nM, o de aproximadamente 0,500 nM a aproximadamente 0,750 nM, o de aproximadamente 0,750 nM a aproximadamente 1 nM.

[0117] En algunas realizaciones, un inhibidor de Kgp de acuerdo con la invención tiene un K_i de Kgp de 100 nM o menos. En algunas realizaciones, el inhibidor de Kgp tiene un K_i de Kgp de 50 nM o menos.

[0118] En algunas realizaciones, un inhibidor de Kgp de acuerdo con la invención tiene un CI_{50} de Kgp de 50 nM o menos. En algunas realizaciones, el inhibidor de Kgp tiene un CI_{50} de Kgp de 15 nM o menos.

[0119] Los compuestos que tienen valores K_i de Kgp de 15 nM o menos pueden ser particularmente útiles para la administración sistémica. Por ejemplo, tales compuestos pueden tener valores K_i de Kgp que varían de aproximadamente 1 picomolar (pM) a aproximadamente 15 nanomolar (nM), de aproximadamente 10 pM a aproximadamente 12 nM, de aproximadamente 100 pM a aproximadamente 11 nM, o de aproximadamente 100 pM a aproximadamente 10 nM. Tales compuestos pueden tener valores K_i de Kgp inferiores a 10 nanomolar (nM), inferiores a 8 nM, inferiores a 6 nM o inferiores a 4 nM.

[0120] Los compuestos que tienen valores K_i de Kgp de 45 nM o menos pueden ser particularmente útiles para la administración tópica. Por ejemplo, dichos

compuestos pueden tener valores K_i de Kgp que varían de aproximadamente 1 picomolar (pM) a aproximadamente 40 nanomolar (nM), de aproximadamente 10 pM a aproximadamente 35 nM, de aproximadamente 100 pM a aproximadamente 30 nM, o de aproximadamente 100 pM a aproximadamente 25 nM.

[0121] En ciertas realizaciones, los inhibidores de Kgp de acuerdo con la invención son selectivos para Kgp. Tal como se utiliza en la presente memoria, un inhibidor de Kgp “selectivo” es un compuesto que no afecta sustancialmente a la actividad de proteasas distintas de Kgp, RgpA y RgpB cuando se administra a una dosis terapéuticamente eficaz para tratar una enfermedad o afección asociada con la infección por *P. gingivalis*. Típicamente, una proteasa que no está sustancialmente afectada por un compuesto particular presenta al menos el 90% de su actividad enzimática normal en presencia del compuesto en condiciones fisiológicas. Los inhibidores selectivos de Kgp incluyen aquellos compuestos que no afectan a la actividad de proteasas distintas de Kgp cuando se administran a una dosis terapéuticamente eficaz para tratar un trastorno cerebral, enfermedad periodontal, diabetes, una enfermedad cardiovascular, artritis, nacimiento prematuro, neumonía, cáncer, una enfermedad del riñón, una enfermedad del hígado, un trastorno de la retina o un glaucoma asociado con la infección por *P. gingivalis*. Preferiblemente, los inhibidores selectivos de Kgp no afectan negativamente a la cascada de coagulación cuando se administran a niveles terapéuticamente eficaces.

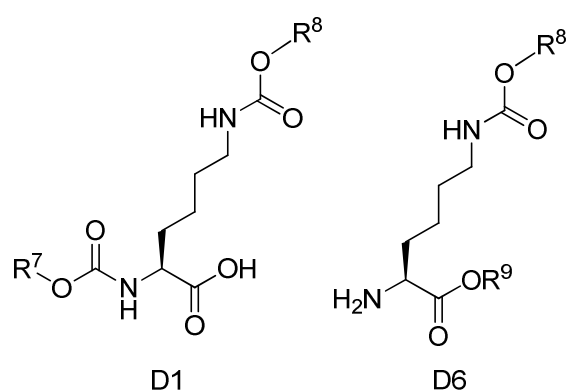
[0122] En algunas realizaciones, la invención proporciona un inhibidor de Kgp que tiene un K_i de Kgp inferior a 50 nM. En algunas de tales realizaciones, la K_i de tripsina es mayor a 60 nM. En algunas realizaciones, el inhibidor de Kgp tiene un K_i de Kgp inferior a 15 nM, y una relación $(K_i \text{ de tripsina})/(K_i \text{ de Kgp})$ mayor a 100.

[0123] En algunas realizaciones, la invención proporciona compuestos que son al menos 30 veces más selectivo para Kgp que para la tripsina o la catepsina B. Para algunos de tales compuestos, la K_i de Kgp es 0,9 nM, y la K_i de tripsina y/o la K_i de catepsina B son 30 nM o más. En algunas realizaciones, la K_i de Kgp es 0,9 nM, y la K_i de tripsina y/o la K_i de catepsina B son 115 μ M o más. Para algunos de estos compuestos, la Cl_{50} de Kgp es de 50 nM o menos y la Cl_{50} de tripsina tripsina es 100 nM o más. Para algunos de estos compuestos, la Cl_{50} de Kgp es de 15 nM o menos y la Cl_{50} de tripsina tripsina es 1 μ M o más.

IV. Métodos de fabricación de compuestos

[0124] Ciertos ejemplos de compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar partiendo de ciertos derivados de lisina D1 y D6, los cuales se describen a

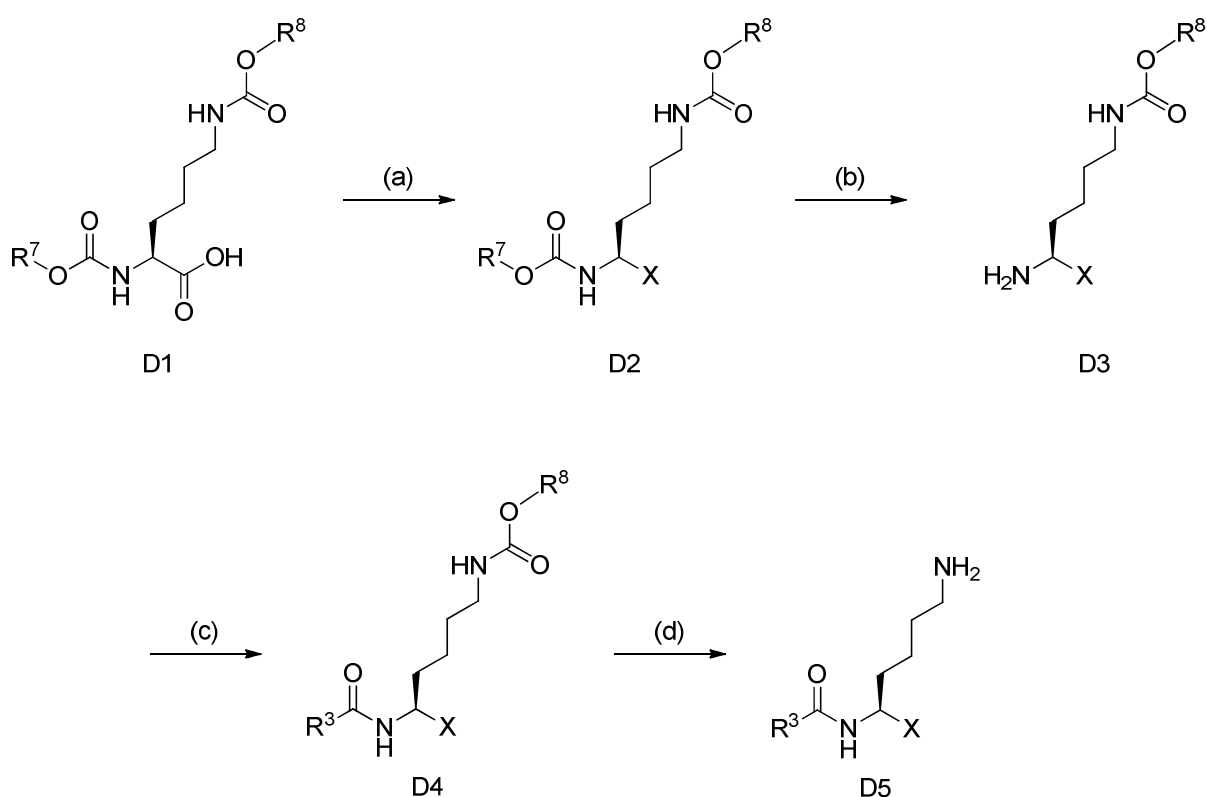
continuación y están disponibles comercialmente o se pueden preparar siguiendo procedimientos publicados.



[0125] En D1, R^7 y R^8 preferidos se pueden eliminar cada uno mediante condiciones químicas que no eliminan al otro. Por ejemplo, R^7 = bencilo puede ser eliminado por hidrógeno y un catalizador de paladio-carbono, pero R^7 no se ve afectado por el ácido trifluoroacético, mientras que R^8 = t-butilo puede ser eliminado por ácido trifluoroacético, pero R^8 no se ve afectado por hidrógeno y un catalizador de paladio-carbono. Se han publicado otras combinaciones complementarias apropiadas de R^7 y R^8 . De forma similar, en D6, se prefieren los R^8 y R^9 extraíbles y complementarios, y se han publicado varias combinaciones apropiadas.

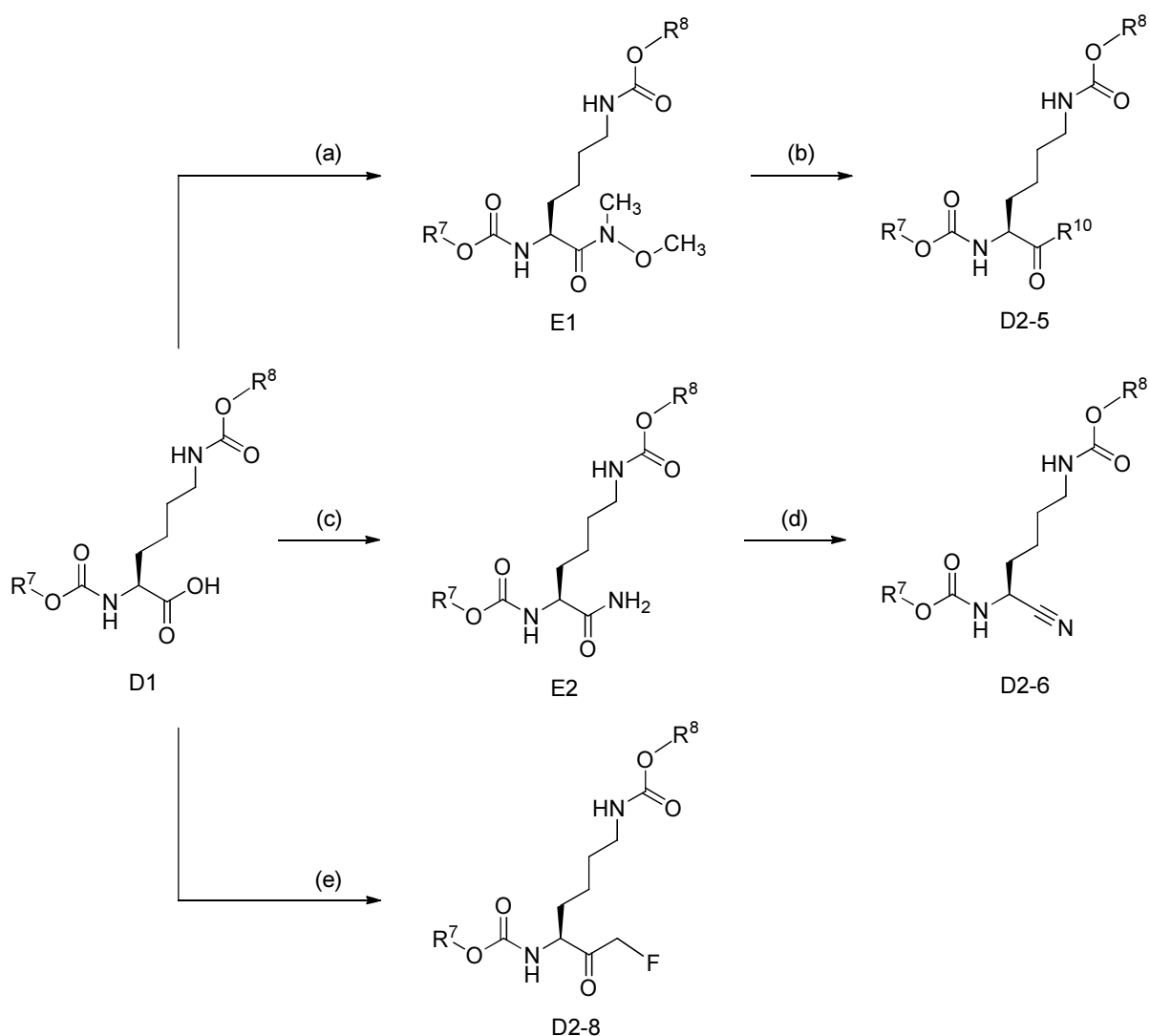
[0126] Ciertos D5 se pueden preparar mediante una secuencia de transformaciones D1 a D2 a D3 a D4 a D5. Véase Esquema 1.

Esquema 1



[0127] En la mayoría de los casos, la transformación de D1 a D2 implicará más de una reacción química. Siguiendo los procedimientos publicados, se pueden aplicar las siguientes reacciones químicas para transformar D1 a D2. D1 se puede convertir en E1 por tratamiento con clorhidrato de N-metil-O-metilhidroxilamina, una base orgánica (por ejemplo Et_3N), un inhibidor de racemización (por ejemplo HOBt) y un agente deshidratante (por ejemplo EDAC), en un disolvente orgánico (por ejemplo DMF). Véase, el Esquema 2, etapa (a). E1 puede convertirse en D2.5 mediante tratamiento con un heterociclo litiado (por ejemplo 2-litiobenzotiazol, 2-litiotiazol o 2-litipiridina), en un disolvente orgánico (por ejemplo THF), para instalar el correspondiente R^{10} (2-benzotiazolil , 2-tiazolilo, o 2-piridilo). Véase, el Esquema 2, etapa (b).

Esquema 2



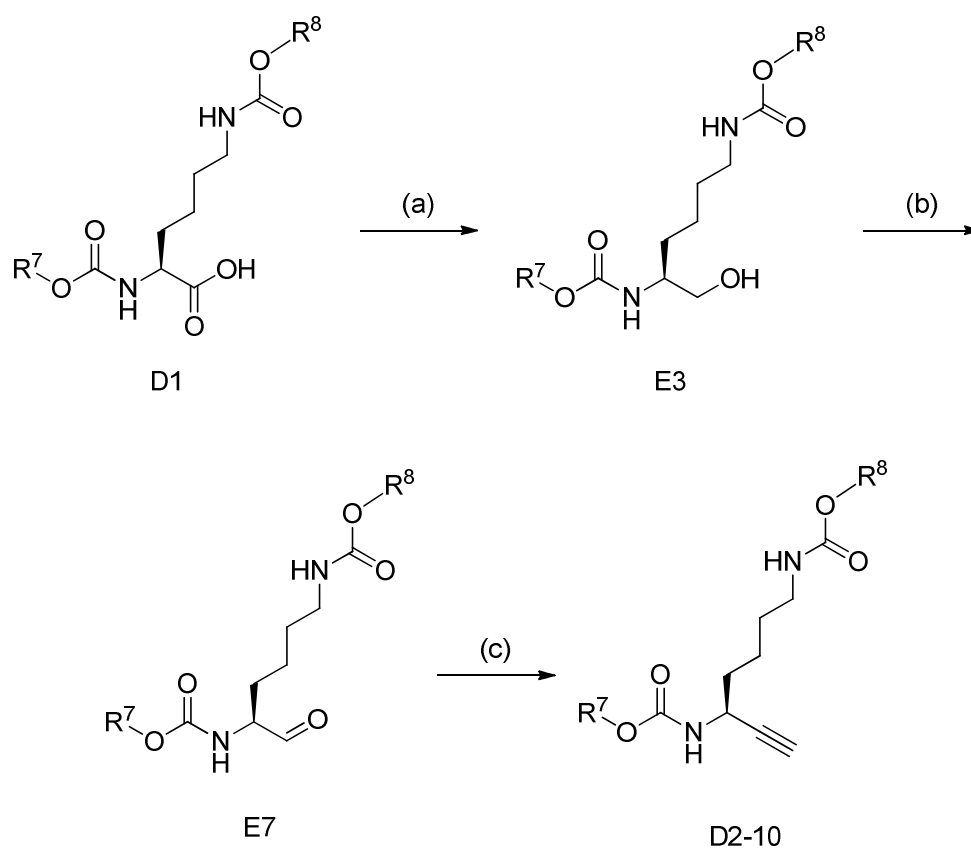
[0128] D1 se puede convertir en E2 por tratamiento con clorhidrato de amonio, una base orgánica (por ejemplo Et_3N), un inhibidor de racemización (por ejemplo HOBt) y un agente deshidratante (por ejemplo EDAC), en un disolvente orgánico (por ejemplo DMF). Véase, el Esquema 2, etapa (c). E2 se puede convertir en D2-6 por

tratamiento con una base orgánica (por ejemplo Et_3N), y un agente deshidratante fuerte (por ejemplo complejo de piridina-trióxido de azufre), en un disolvente orgánico (por ejemplo CH_2Cl_2). Véase, el Esquema 2, paso (d).

[0129] D1 se puede convertir en D2-8 por tratamiento con anhídrido fluoroacético, y Et_3N , y DMAP, en un disolvente orgánico (por ejemplo DMF). Véase, el Esquema 2, etapa (e).

[0130] D1 puede convertirse en E3 por tratamiento con complejo borano-sulfuro de dimetilo, en un disolvente orgánico (por ejemplo THF). Véase, el Esquema 3, etapa (a). E3 se puede convertir en E7 por tratamiento con una base orgánica (por ejemplo Et_3N), un agente deshidratante fuerte (por ejemplo cloruro de oxalilo) y dimetilsulfóxido, en un disolvente orgánico (por ejemplo CH_2Cl_2). Véase, el Esquema 3, etapa (b). E7 se puede convertir en D2-10 por tratamiento con trimetil diazofosfonacetato y K_2CO_3 , en un disolvente alcohol (por ejemplo metanol). Véase, el Esquema 3, etapa (c).

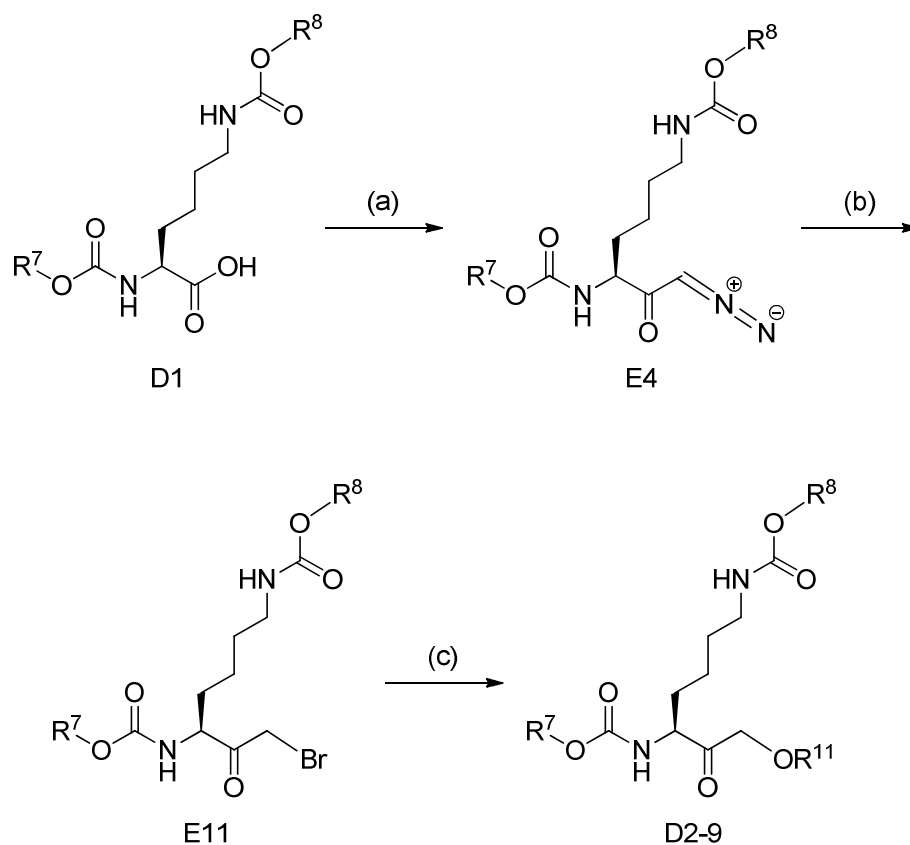
Esquema 3



[0131] D1 se puede convertir en E4 por tratamiento con una base orgánica (por ejemplo Et_3N), un cloroformiato (por ejemplo EtO_2CCl) y diazometano, en un disolvente orgánico (por ejemplo éter dietílico). Véase, el Esquema 4, etapa (a). E4 se puede convertir en E11 por tratamiento con HBr , y ácido acético, en un disolvente orgánico (por ejemplo THF). Véase, el Esquema 4, etapa (b). E11 se puede convertir

en D2-9 por tratamiento con un alcohol HOR^{11} (por ejemplo 2,3,5,6-tetrafluorofenol), y KF , en un disolvente orgánico (por ejemplo DMF), para instalar el $-\text{OR}^{11}$ correspondiente (por ejemplo 2,3,5,6-tetrafluorofenoxi). Véase, Esquema 4, etapa (c).

Esquema 4



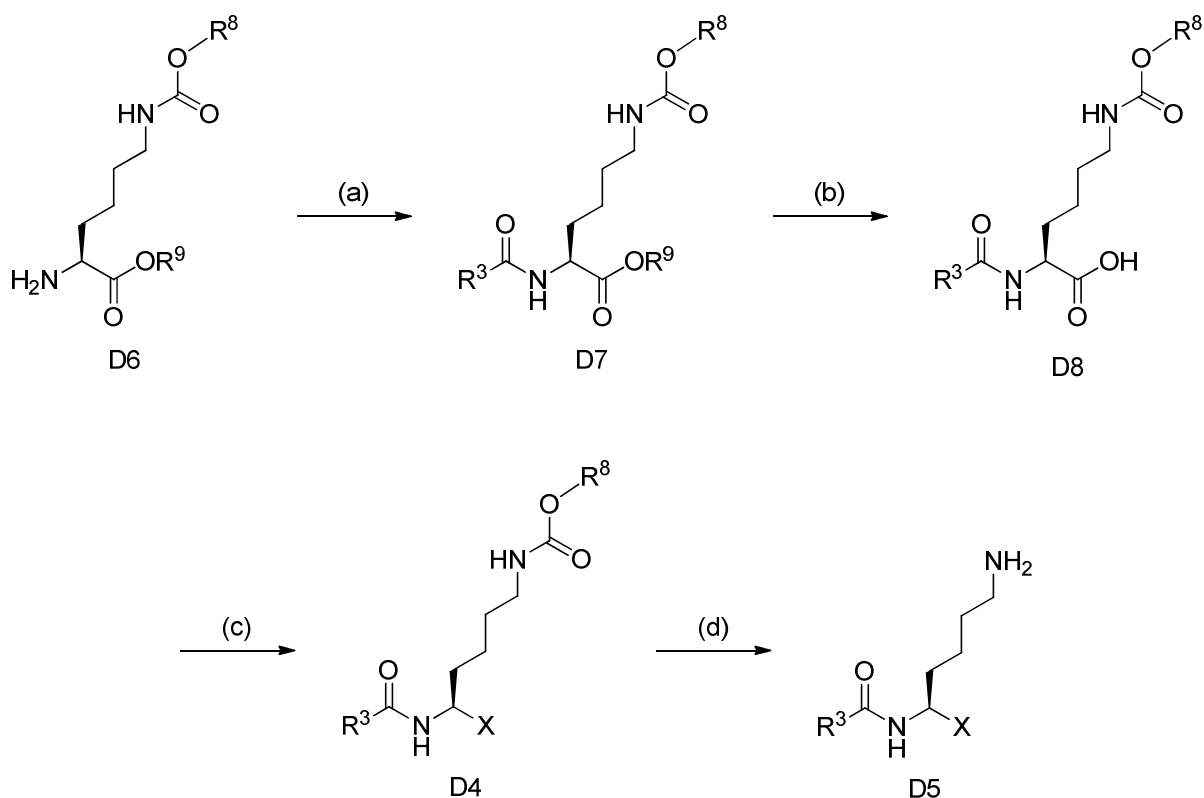
[0132] Además, se puede aplicar una amplia variedad de procedimientos publicados adicionales para transformar D1 en otro D2, en donde X es un grupo tiol reactivo que no se ilustra.

[0133] Después de la transformación de D1 a D2 (por ejemplo, a D2-5, D2-6, D2-8, D2-9 o D2-10), R^7 se puede eliminar mediante condiciones químicas apropiadas, generando D3 después de descarboxilación espontánea. D3 o una sal de D3 (por ejemplo, la sal de clorhidrato de D3) se pueden usar en otras etapas sintéticas. D3 se puede tratar con un ácido carboxílico $\text{R}^3\text{CO}_2\text{H}$, y un inhibidor de racemización (por ejemplo HOBt), y un agente deshidratante (por ejemplo EDAC), en un disolvente orgánico (por ejemplo DMF), generando D4. Alternativamente, D3 puede tratarse con R^3COX , donde X es un grupo saliente (por ejemplo cloruro), y una base orgánica (por ejemplo Et_3N), en un disolvente orgánico (por ejemplo CH_2Cl_2), generando D4. Alternativamente, D3 puede tratarse con un isocianato en disolvente orgánico (por ejemplo CH_2Cl_2), generando D4. Una amplia variedad de $\text{R}^3\text{CO}_2\text{H}$, R^3COX , e isocianatos aplicables están comercialmente disponibles, o se pueden preparar

mediante procedimientos publicados. R^8 se puede eliminar por condiciones químicas apropiadas, generando D5 después de la descarboxilación espontánea.

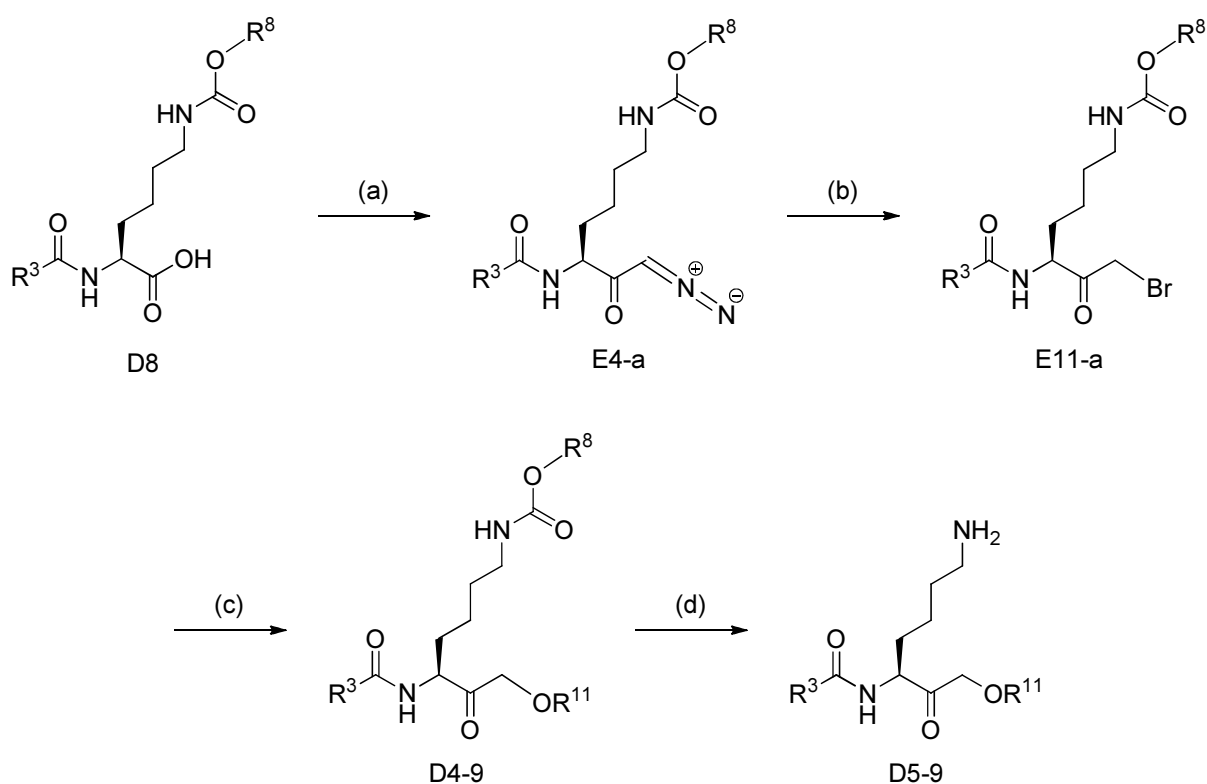
[0134] Otros D5 se pueden preparar mediante una secuencia de transformaciones D6 a D7 a D8 a D4 a D5. Véase, Esquema 5.

Esquema 5



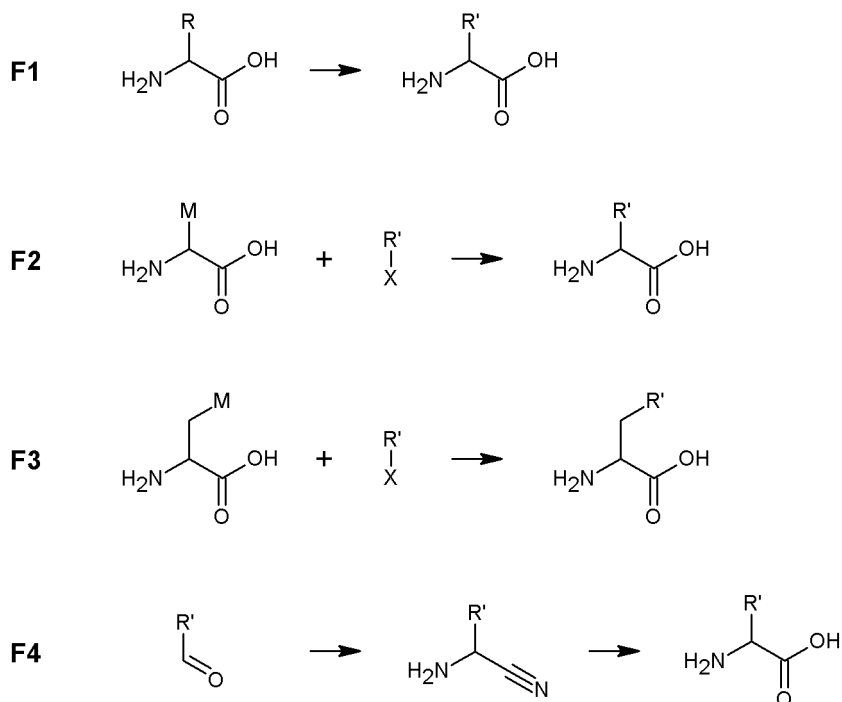
[0135] D6 puede tratarse con un ácido carboxílico R^3CO_2H , y un inhibidor de racemización (por ejemplo HOBt), y un agente deshidratante (por ejemplo EDAC), en un disolvente orgánico (por ejemplo DMF), generando D7. Véase, el Esquema 5, etapa (a). Alternativamente, D6 puede tratarse con R^3COX , donde X es un grupo saliente (por ejemplo cloruro), y una base orgánica (por ejemplo Et_3N), en un disolvente orgánico (por ejemplo CH_2Cl_2), generando D7. Alternativamente, D3 como se muestra en el Esquema 1 puede tratarse con un isocianato en disolvente orgánico (por ejemplo CH_2Cl_2), generando D7. Una amplia variedad de R^3CO_2H , R^3COX , e isocianatos aplicables están comercialmente disponibles, o se pueden preparar mediante procedimientos publicados. R^9 se puede eliminar mediante condiciones químicas apropiadas generando D8. Véase, el Esquema 5, etapa (b).

[0136] D8 se puede transformar en D4 mediante secuencias de reacciones similares a las descritas para la transformación de D1 a D2. Véase, el Esquema 5, etapa (c). En algunas realizaciones, D8 se transforma en D4-9 como se muestra en el Esquema 6, etapas (a)-(c). En algunas realizaciones, $-OR^{11}$ en D4-9 es 2,3,5,6-tetrafluorofenoxi.

Esquema 6

[0137] Además, se puede aplicar una amplia variedad de procedimientos publicados adicionales para transformar D8 en otro D4, en donde X es un grupo tiol reactivo que no se ilustra. Siguiendo la secuencia alternativa a D4, R⁸ se puede eliminar mediante condiciones químicas apropiadas, generando D5 después de descarboxilación espontánea. Véase, el Esquema 5, etapa (d).

[0138] La preparación de ciertos ejemplos de Fórmula (I) requerirá la preparación inicial de aminoácidos no naturales que presentan cadenas laterales que no están presentes en ninguno de los aminoácidos que se producen en las proteínas. Se ha publicado una amplia variedad de métodos para la preparación de aminoácidos que presentan cadenas laterales no naturales, incluyendo los métodos más útiles e importantes F1-4:



[0139] Aunque no se ilustran en F1-3, los grupos amina y carboxilato se protegen típicamente antes de la aplicación de estos métodos y la protección se elimina después de la construcción de la cadena lateral no natural. En F1, una cadena lateral natural (R) se modifica para formar una cadena lateral no natural (R'). Los aminoácidos naturales serina, ácido glutámico y metionina serían especialmente para la preparación de ciertos ejemplos de Fórmulas (I) y (II). En F2, un derivado de glicina metalizado se trata con un agente alquilante (R'X) para instalar la cadena lateral no natural (R'). En algunos casos, el derivado de glicina metalado se genera tratando un derivado de glicina con un agente de metalación fuertemente básico (por ejemplo diisopropilamida de litio o t-butoxido de potasio). En otros casos, el derivado de glicina de partida es suficientemente ácido que un agente de metalación mucho menos básico (por ejemplo carbonato de potasio) es satisfactorio. En los últimos casos, el derivado de glicina metalizado puede existir como un par de iones disociados, en lugar de como las especies enlazadas covalentemente ilustradas en F2. En F3, un derivado de alanina metalado se trata con un agente alquilante (R'X) para instalar la cadena lateral no natural (R'). En la mayoría de los casos, el derivado de alanina metalado se genera tratando un derivado de alanina halogenado con un metal de baja valencia (por ejemplo polvo de cinc). En muchos casos, se utiliza un catalizador de paladio soluble para facilitar F3. En F4, se hace reaccionar un aldehído (R'CHO) con una fuente de amoníaco y una fuente de cianuro, para generar un amino-nitrilo, que posteriormente se hidroliza para generar un aminoácido que presenta una cadena lateral no natural (R'). Tales métodos pueden usarse para preparar los intermediarios C1, C2, C3 y C4 expuestos anteriormente.

[0140] Después de la aplicación de métodos apropiados para preparar aminoácidos que presentan cadenas laterales no naturales, estos aminoácidos pueden protegerse apropiadamente, tal como se describe para D1 y D6, y entonces se pueden aplicar métodos apropiados, como se describe para D2-4 y D7-9, para generar análogos de D5, en donde la cadena lateral de lisina ha sido sustituida por una cadena lateral no natural. Por lo tanto, están disponibles métodos adecuados para proporcionar las variaciones de los R^3 , Z y $CH_2AC(B)(D)CH_2NH_2$ que se especifican para las Fórmulas (I) y (II).

V. Composiciones/Administración

[0141] En un aspecto relacionado, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0142] Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia y la administración de fármacos. En general, los métodos de preparación de las composiciones incluyen la etapa de poner el ingrediente activo en asociación con un vehículo que contiene uno o más ingredientes accesorios. Las composiciones farmacéuticas se preparan típicamente poniendo en contacto de manera uniforme e íntima el ingrediente activo con un vehículo líquido o un vehículo sólido finamente dividido o ambos, y luego, si es necesario, moldeando el producto en la formulación deseada. Las composiciones se pueden preparar y/o empaquetar convenientemente en forma de dosificación unitaria.

[0143] Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la invención se pueden formular para uso oral. Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen, pero no se limitan a, comprimidos, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes, elixires, soluciones, parches bucales, geles bucales, gomas de mascar, tabletas masticables, polvos efervescentes y tabletas efervescentes. Las composiciones para administración oral se pueden formular de acuerdo con cualquier método conocido por los expertos en la técnica. Dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados entre agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, antioxidantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al paladar.

[0144] Los comprimidos contienen generalmente el ingrediente activo en mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo: diluyentes inertes, tales como celulosa, dióxido de silicio, óxido de aluminio, carbonato de calcio, carbonato de sodio, glucosa, manitol, sorbitol, lactosa, fosfato de calcio y fosfato de sodio; agentes granulantes y desintegrantes, tales como almidón de maíz y ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como polivinilpirrolidona (PVP), celulosa, polietilenglicol (PEG), almidón, gelatina y acacia; y agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Los comprimidos pueden ser sin recubrir o recubiertos, entéricos o de otro modo, mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y, de este modo, proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Los comprimidos también pueden recubrirse con una membrana semipermeable y osmogentes poliméricos opcionales de acuerdo con técnicas conocidas para formar composiciones de bomba osmótica para liberación controlada.

[0145] Las composiciones para administración oral pueden formularse como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte (tal como carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín) o como cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio de aceite (tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva).

[0146] Los inhibidores de Kgp también pueden administrarse tópicamente como una solución, ungüento, crema, gel o suspensión, así como en lavados bucales, gotas oculares y similares. Aún más, la administración transdérmica de inhibidores de Kgp se puede lograr por medio de parches iontoforéticos y similares.

[0147] Las composiciones farmacéuticas que contienen inhibidores de Kgp también pueden estar en forma de soluciones y suspensiones acuosas u oleaginosas estériles inyectables. Las preparaciones inyectables estériles pueden formularse usando vehículos no tóxicos parenteralmente aceptables incluyendo agua, solución de Ringer, y solución isotónica de cloruro de sodio, y disolventes aceptables tales como 1,3-butanodiol. Además, se pueden usar aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito se puede emplear cualquier aceite fijo blando incluyendo monoglicéridos, diglicéridos o triglicéridos sintéticos.

[0148] Las suspensiones acuosas pueden contener uno o más inhibidores de Kgp en mezcla con excipientes incluyendo, pero sin limitación: agentes de suspensión

tales como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, oleagino-propilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábica; agentes dispersantes o humectantes tales como lecitina, estearato de polioxietileno y monooleato de polietilen sorbitán; y conservantes tales como etilo, *n*-propilo y *p*-hidroxibenzoato. Los polvos y gránulos dispersables (adecuados para la preparación de una suspensión acuosa por adición de agua) pueden contener uno o más inhibidores de Kbp en mezcla con un agente dispersante, un agente humectante, un agente de suspensión o combinaciones de los mismos. Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo un inhibidor de Kgp en un aceite vegetal (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco), o en un aceite mineral (por ejemplo, parafina líquida). Las suspensiones oleosas pueden contener uno o más agentes espesantes, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Estas composiciones pueden ser conservadas por la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

[0149] Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de los mismos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas naturales, tales como goma arábica o goma tragacanto; fosfolípidos naturales, tales como lecitina de soja; ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitán; y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, tal como monooleato de polioxietilen sorbitán.

[0150] Además, la presente invención abarca varios modos de administración mediante los cuales los compuestos pueden administrarse para aumentar la biodisponibilidad o la penetración de la barrera hematoencefálica, incluyendo pero sin limitarse a, intravenosa, intranasal, intratecal, subcutánea, intracraneal y oral. La tecnología de liberación de tiempo puede usarse para aumentar la biodisponibilidad, incluyendo formulaciones para liberación prolongada (SR, por sus siglas en inglés), acción sostenida (SA, por sus siglas en inglés), liberación prolongada (ER, XR, XL, por sus siglas en inglés), liberación controlada (CR, por sus siglas en inglés), liberación modificada (MR, por sus siglas en inglés), liberación continua, liberación osmótica e implantes de liberación lenta. Estas vías alternativas de administración no se consideraron previamente para estas moléculas, que se consideraron principalmente para ser formuladas para administración tópica gingival y no sistemáticamente.

[0151] El uso de moléculas híbridas para promover el transporte activo o nanopartículas puede utilizarse en ciertas realizaciones para aumentar el transporte de barrera hematoencefálica. Por ejemplo, pueden usarse liposomas, proteínas, compuestos peptídicos modificados o anticuerpos que se unen a los receptores que transportan proteínas a través de la barrera hematoencefálica, incluyendo receptor LPR-1, receptor de transferrina, factor de crecimiento EGF o transportador de glutatión para aumentar la penetración en el cerebro . Se pueden utilizar técnicas físicas que incluyen apertura osmótica, ultrasonido, láser, estimulación de ganglio esfenopalantino, administración directa intracraneal, intratecal o intraventricular a través de una bomba.

[0152] Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención también pueden incluir uno o más agentes activos adicionales útiles en el tratamiento de afecciones asociadas con la infección por *P. gingivalis*. En ciertas realizaciones, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende uno o más inhibidores de Kgp como se describe en la presente memoria en combinación con uno o más agentes activos adicionales para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Varios productos terapéuticos están en desarrollo y en uso clínico para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Las estrategias terapéuticas incluyen la reducción de los niveles circulantes de β -amiloide y tau (como se describe con más detalle a continuación), la estabilización de microtúbulos, la eliminación de placas ateroscleróticas, la modulación de la autofagia, la modulación de los niveles de neurotransmisores y la inhibición de los receptores GABA(A) $\alpha 5$. Dichos agentes terapéuticos pueden mantener y/o restaurar la función cognitiva en sujetos con enfermedad de Alzheimer; ralentizar la disminución de la función cognitiva; y promover la neuroplasticidad y la recuperación del cerebro.

[0153] Los agentes activos que se pueden combinar con inhibidores de Kgp en composiciones farmacéuticas incluyen, pero no se limitan a, antibióticos (es decir, compuestos bactericidas y compuestos bacteriostáticos), inhibidores de colinesterasa, moduladores de receptores nicotínicos alfa 7, moduladores de serotonina, moduladores NMDA, terapias dirigidas a $A\beta$, terapias dirigidas a ApoE, terapias dirigidas a microglia, terapias dirigidas a barrera hematoencefálica, terapias dirigidas a tau, terapias dirigidas al complemento y antiinflamatorios.

[0154] Cualquier antibiótico adecuado puede combinarse con uno o más inhibidores de Kgp en las composiciones farmacéuticas de la invención. En ciertas realizaciones, la invención proporciona una composición farmacéutica que contiene un inhibidor adicional de Kgp y un antibiótico que tiene un MCI_{50} de *P. gingivalis* de

menos de 25 µg/ml. Por ejemplo, la MCI_{50} de *P. gingivalis* del antibiótico puede ser inferior a 20 µg/ml, inferior a 15 µg/ml, inferior a 10 µg/ml, inferior a 8 µg/ml, inferior a 6 µg/ml o inferior a 5 µg/ml. En algunas realizaciones, el MCI_{50} de *P. gingivalis* del antibiótico es inferior a 1 µg/ml. En algunas realizaciones, el MCI_{50} de *P. gingivalis* del antibiótico es inferior a 0,2 µg/ml.

[0155] Ejemplos de compuestos bactericidas y bacteriostáticos incluyen, pero no se limitan a: quinolonas (por ejemplo, moxifloxacina, gemifloxacina, ciprofloxacina, ofloxacina, trovafloxacina, sitafloxacina y similares), β -lactamas (por ejemplo penicilinas como amoxicilina, amoxicilina-clavulanato, piperacilina-tazobactam, penicilina G y similares, y cefalosporinas tales como ceftriaxona y similares), macrólidos (por ejemplo, eritromicina, azitromicina, claritromicina y similares), carbapenemas (por ejemplo, doripenem, imipenem, meropenem, ertapenem y similares), tiazolidinas (por ejemplo, tizoxanidina, nitazoxanidina, RM 4807, RM 4809 y similares), tetraciclinas (por ejemplo, tetraciclina, minociclina, doxiciclina, eravaciclina y similares), clindamicina, metronidazol y satranidazol. Los compuestos bactericidas y bacteriostáticos también incluyen agentes que inhiben o de otro modo interfieren con la formación de biofilms por bacterias anaeróbicas, gram negativas; tales agentes incluyen oxantel, morantel, tiabendazol y similares. Las composiciones de la invención pueden contener uno o más inhibidores de Kgp con uno o más (por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más) compuestos bactericidas/bacteriostáticos. Las composiciones que contienen compuestos bactericidas/bacteriostáticos pueden contener además una clorhexidina (por ejemplo digluconato de clorhexidina) solos o en combinación con un compuesto de zinc (por ejemplo, acetato de zinc), también pueden usarse en combinación con los antibióticos administrados.

[0156] En algunas realizaciones, se utiliza una combinación de penicilina (por ejemplo, amoxicilina) y metronidazol o una combinación de penicilina (por ejemplo, amoxicilina), metronidazol y tetraciclina. En algunas realizaciones, el antibiótico se selecciona entre minociclina, doxiciclina, metronidazol, amoxicilina, clindamicina, aumentina, satranidazol y combinaciones de los mismos.

[0157] Ejemplos de inhibidores de la colinesterasa adecuados incluyen, pero no se limitan a, donepezil, donepezil/memantina, galantamina, rivastigmina y tacrina, así como sus sales farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de moduladores de serotonina adecuados incluyen, pero no se limitan a, idalopirdina, RVT-101, citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina, así como sus sales farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de moduladores de receptores

nicotínicos alfa -7 adecuados incluyen, pero no se limitan a, agonistas alfa -7 tales como enceniclina y APN1125. Los moduladores de NMDA adecuados incluyen, pero no se limitan a, antagonistas del receptor NMDA tales como memantina y derivados de los mismos.

[0158] Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden contener agentes activos que están dirigidos a dianas biomoléculas asociadas con enfermedades neurológicas. Dichas dianas incluyen péptidos beta-amiloides (también denominados beta amiloide, abeta o A β), apolipoproteína E (también conocida como ApoE) y tau asociado a microtúbulos (también denominado como proteínas tau, o simplemente tau).

[0159] Las terapias dirigidas a A β incluyen inhibidores de la producción de A β (tales como inhibidores de la beta-secretasa, inhibidores de la gamma-secretasa, activadores de la alfa-secretasa), inhibidores de la agregación de A β , inhibidores de la oligomerización de A β , y reguladores de la eliminación de A β , entre otros (Véase, por ejemplo, Jia Jia, *et al. BioMed Research International*, 2014. Artículo ID 837157, doi:10.1155/2014/837157). Ejemplos de terapias dirigidas contra A β incluyen, pero se limitan a, anticuerpos, pioglitazona, begacestat, atorvastatina, simvastatina, etazolato y tramiprosato, así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0160] Ejemplos de terapias dirigidas por ApoE incluyen, pero no se limitan a, agonistas del receptor retinoide X (véase, Cramer *et al.*, *Science*, 2012. 335 (6075): 1503-1506) y otros descritos por Liu *et al.* (*Nat Rev Neurol.*, 2013. 9 (2): 106 - 118). Las terapias dirigidas por Tau incluyen, pero no se limitan a, metiltioninio, leuco-metiltioninio, anticuerpos y los descritos por Lee *et al.* (*Cold Spring Harb Perspect Med* 2011; 1:a006437).

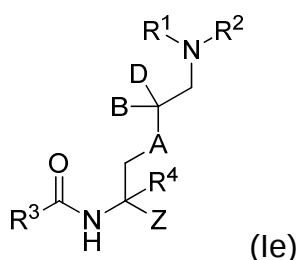
[0161] Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden contener terapias dirigidas al complemento. Tales terapias se dirigen a componentes del sistema del complemento implicados en la respuesta inmune innata. Las terapias dirigidas de complemento incluyen, pero no se limitan a, las descritas por Ricklin y Lambris (*Nat. Biotechnology* 2007. 25(11): 1265-1275).

[0162] Ejemplos de antiinflamatorios adecuados incluyen, pero no se limitan a, AINEs tales como apazona, diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, nabumetona, naproxeno, piroxicam y sulindac, así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

VI. Métodos de Tratamiento

[0163] Como se ha descrito anteriormente, la infección por *P. gingivalis* y la actividad gingipánica se han relacionado con el desarrollo de la enfermedad periodontal, Alzheimer y otros trastornos cerebrales, enfermedades cardiovasculares, diabetes, cáncer, enfermedad hepática, enfermedad renal, parto prematuro, artritis, neumonía y otros trastornos. Ver: Bostanci, et al. *FEMS Microbiol Lett*, 2012. 333(1): 1-9; Ghizoni, et al. *J Appl Oral Sci*, 2012. 20(1): 104-12; Gatz, et al. *Alzheimers Dement*, 2006. 2(2): 110-7; Stein, et al. *J Am Dent Assoc*, 2007. 138(10): 1314-22; quiz 1381-2; Noble, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009. 80(11): 1206-11; Sparks Stein, et al. *Alzheimers Dement*, 2012. 8(3): 196-203; Velsko, et al. *PLoS ONE*, 2014. 9(5): e97811; Demmer, et al. *J Dent Res*, 2015. 94(9S): 201-S-11S; Atanasova y Yilmaz. *Molecular Oral Microbiology*, 2014. 29(2): 55-66; Yoneda, et al. *BMC Gastroenterol*, 2012. 12: 16. Por lo tanto, los inhibidores de Kgp pueden usarse para enfermedades y afecciones, tales como trastornos cerebrales, causados por, o afectados de otro modo por *P. gingivalis*.

[0164] Por consiguiente, otro aspecto de la invención proporciona un método para tratar una enfermedad o afección asociada con la infección por *P. gingivalis*. El método incluye administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la Fórmula Ie:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

Z es un grupo tiol reactivo o un grupo tiol reactivo enmascarado;

A se selecciona de -CH₂- y -O-;

B y D se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;

R¹ se selecciona de hidrógeno y un grupo protector de amina;

R² es hidrógeno; y

R³ se selecciona de arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 12 miembros, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo saturado de 5 a 12 miembros, -L-R⁵, y -OR⁶, en donde

L se selecciona de -O-, -NR-, alquilenos C₁₋₄, y heteroalquilenos de 2 a 4 miembros, en donde R se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₈,

R^5 se selecciona de arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5 a 12 miembros, cicloalquilo C_{3-8} , y heterociclilo saturado de 5 a 12 miembros, y

$-OR^6$ y el carbonilo al que está unido forma un grupo protector de amina,

y donde R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-OH$, R^a , R^b , $-OR^a$, $-OR^b$, $-(CH_2)_kC(O)R^c$, $-NR^d(CH_2)_uC(O)R^c$, $-O(CH_2)_uC(O)R^c$, $-(CH_2)_kCONR^dR^d$, $-(CH_2)_kNR^dC(O)R^c$, $-NR^d(CH_2)_uCONR^dR^d$, $-NR^d(CH_2)_uNR^dC(O)R^c$, $-O(CH_2)_uCONR^dR^d$, $-O(CH_2)_uNR^dC(O)R^c$, $-(CH_2)_kS(O)_2NR^dR^d$, $-(CH_2)_kNR^dS(O)_2R^c$, $-(CH_2)_kS(O)_2R^c$, $-(CH_2)_kS(O)R^c$, $-(CH_2)_kSR^d$, $-NR^d(CH_2)_uS(O)_2NR^dR^d$, $-NR^d(CH_2)_uNR^dS(O)_2R^c$, $-NR^d(CH_2)_uS(O)_2R^c$, $-NR^d(CH_2)_uSR^d$, $-O(CH_2)_uS(O)_2NR^dR^d$, $-O(CH_2)_uNR^dS(O)_2R^c$, $-O(CH_2)_uS(O)_2R^c$, $-O(CH_2)_uS(O)R^c$, y $-O(CH_2)_uSR^c$, en donde:

cada R^a se selecciona independientemente de alquilo C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4} ,

cada R^b se selecciona independientemente de cicloalquilo C_{3-6} , halocicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5 a 12 miembros, y heterociclilo saturado de 5 a 12 miembros,

cada R^c se selecciona independientemente de $-OH$, alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-8} , halocicloalquilo C_{3-8} , arilo C_{6-10} , (arilo C_{6-10})-(alquilo C_{1-8}), heteroarilo de 5 a 12 miembros, y heterociclilo saturado de 5 a 12 miembros,

cada R^d se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-8} ,

cada subíndice k se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3, 4, 5 y 6, y

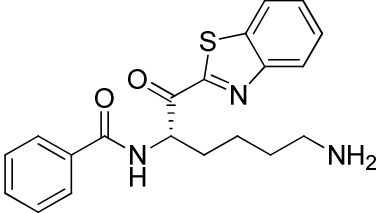
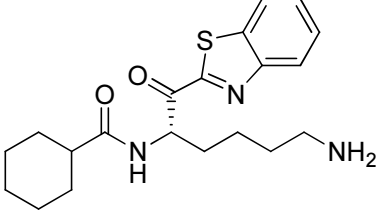
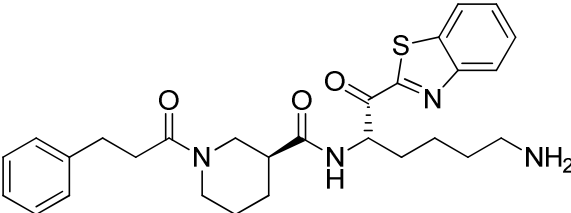
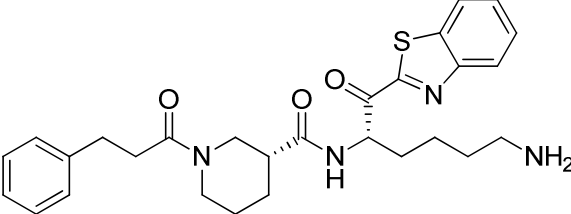
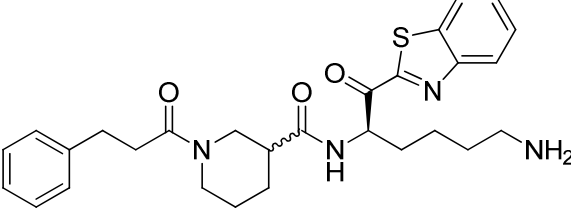
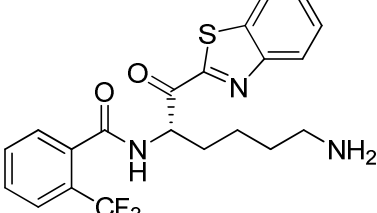
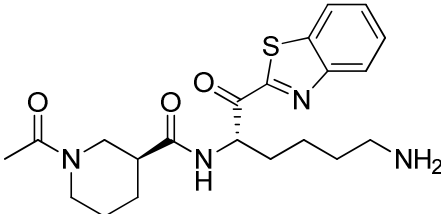
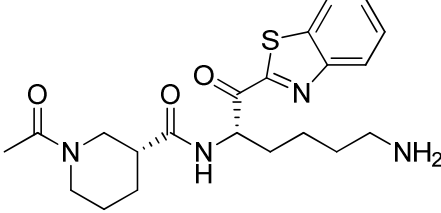
cada subíndice u se selecciona independientemente de 1, 2, 3, 4, 5 y 6;

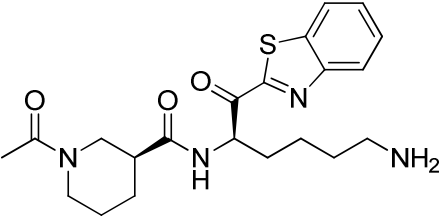
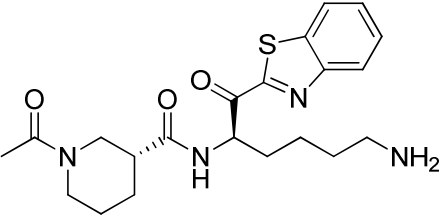
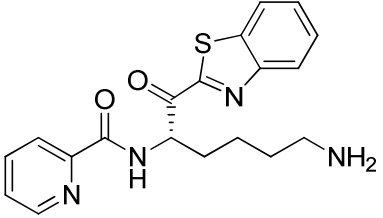
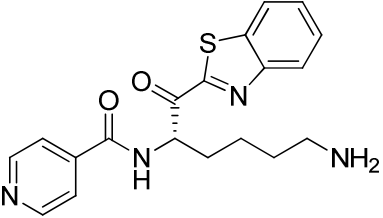
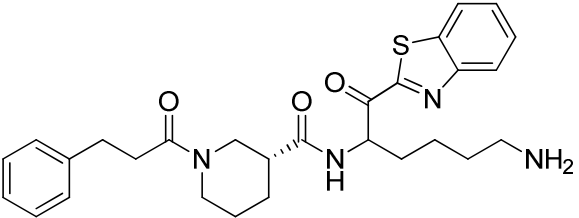
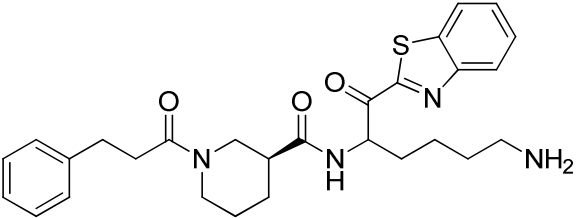
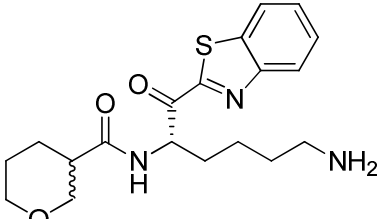
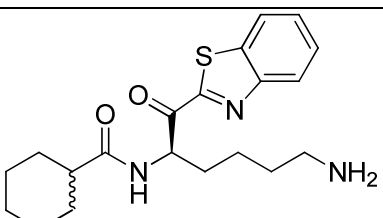
y

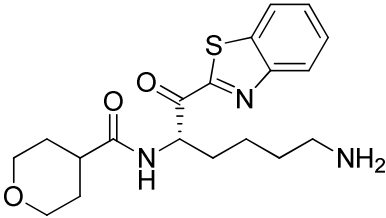
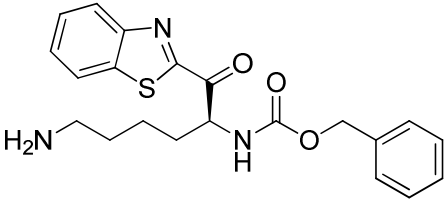
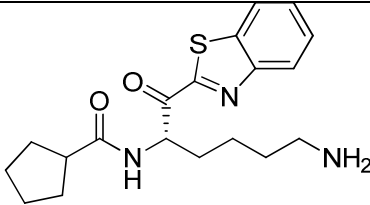
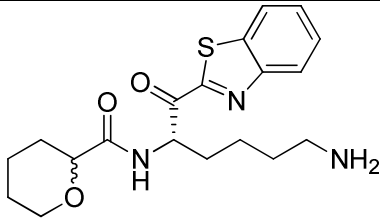
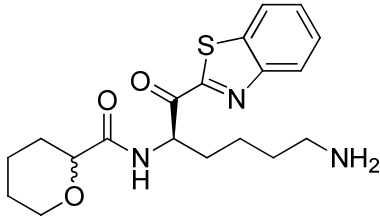
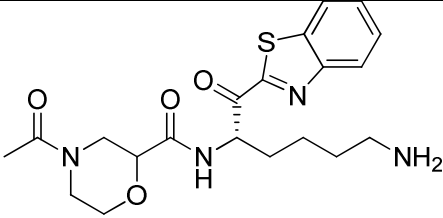
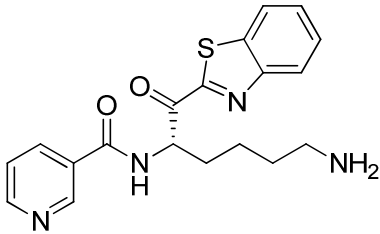
R^4 se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , y haloalcoxi C_{1-4} .

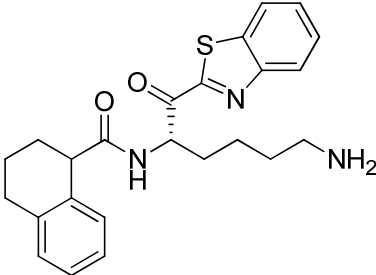
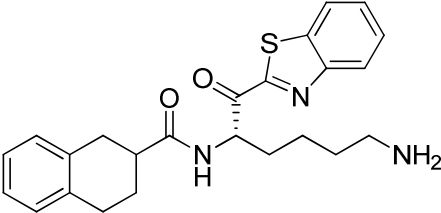
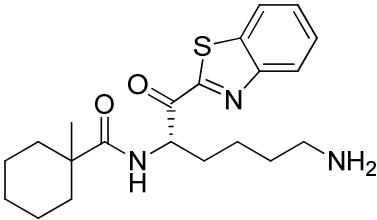
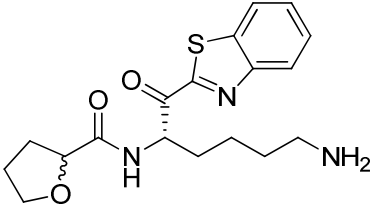
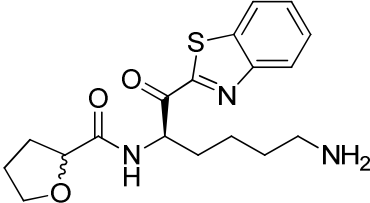
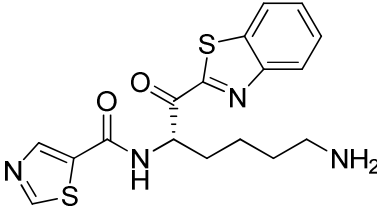
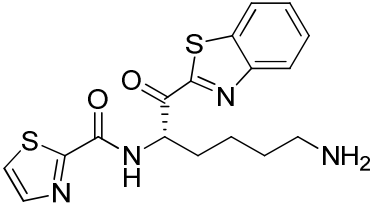
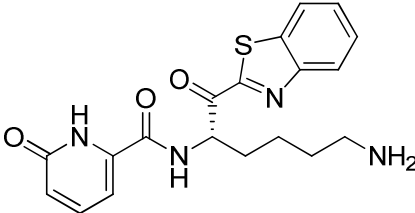
[0165] En algunas realizaciones, el método incluye administrar uno o más compuestos de la Tabla 1 a un sujeto.

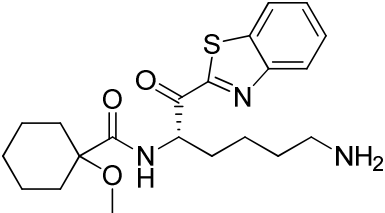
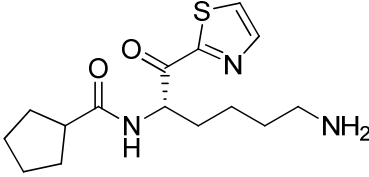
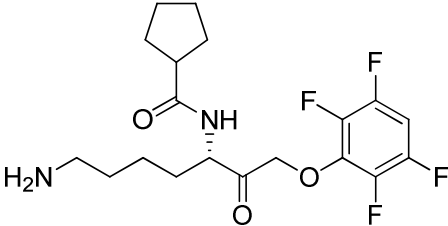
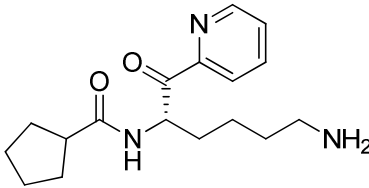
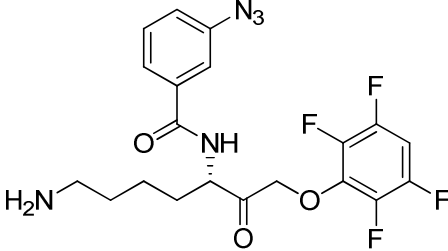
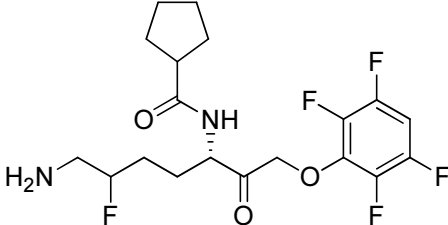
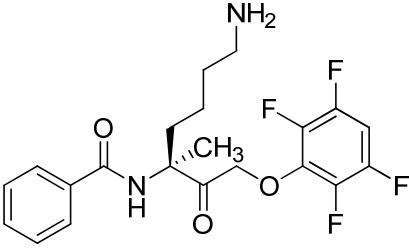
Tabla 1. Compuestos para uso en el tratamiento de afecciones asociadas con la infección por *P. Gingivalis*.

Compuesto No.	Estructura del Compuesto
1	
2	
3	
4	
5/6	
7	
8	
9	

Compuesto No.	Estructura del Compuesto
10	
11	
12	
13	
14/15	
16/17	
18/19	
20/21	

Compuesto No.	Estructura del Compuesto
22	
23	
24	
25/26	
27/28	
29	
30	

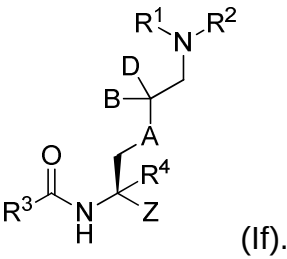
Compuesto No.	Estructura del Compuesto
31	
32	
33	
34/35	
36/37	
38	
39	
40	

Compuesto No.	Estructura del Compuesto
41	
42	
43	
44	
45	
46	
47	

Compuesto No.	Estructura del Compuesto
48	

[0166] En algunas realizaciones, la invención proporciona un método para tratar una enfermedad o afección asociada con la infección por *P. gingivalis* como se ha descrito anteriormente, en donde el sujeto es un ser humano o un canino.

[0167] En algunas realizaciones, la invención proporciona un método para tratar una enfermedad o afección asociada con la infección por *P. gingivalis* como se ha descrito anteriormente, en donde el compuesto de Fórmula Ie tiene una estructura de acuerdo con la Fórmula If:

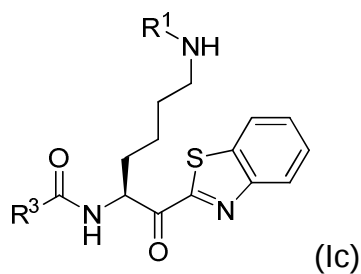


[0168] En algunas realizaciones, la invención proporciona un método para tratar una enfermedad o afección asociada con la infección por *P. gingivalis* como se ha descrito anteriormente, en donde R^4 es hidrógeno y B y D se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, halometilo y halometoxi.

[0169] En algunas realizaciones, Z se selecciona de benzotiazol-2-il-carbonilo; tiazol-2-il-carbonilo; oxazol-2-il-carbonilo; benzooxazol-2-il-carbonilo; piridin-2-il-carbonilo; pirimidin-4-il-carbonilo; pirimidin-2-il-carbonilo; isoxazol-5-il-carbonilo; isoxazol-3-il-carbonilo; 1,2,4-oxadiazol-3-il-carbonilo; 1,2,4-oxadiazol-5-il-carbonilo; ciano; etinilo; fluoromethyl-carbonilo; aciloximetil-carbonilo; ariloximetil-carbonilo; alquilsulfonil-vinilo; y arilsulfonil-vinilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , halógeno y $-N_3$.

[0170] En algunas realizaciones, Z se selecciona de benzotiazol-2-il-carbonilo, ariloximetil-carbonilo sustituido con halógeno, piridin-2-il-carbonilo y tiazol-2-il-carbonilo.

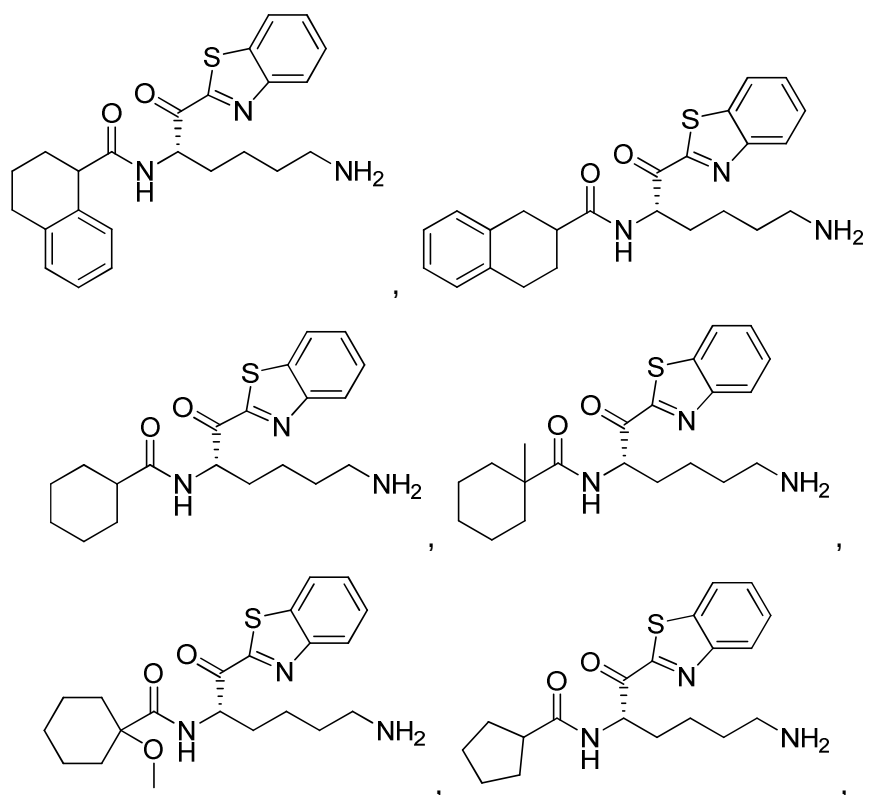
[0171] En algunas realizaciones, el método incluye administrar un compuesto que tiene una estructura de acuerdo con la Fórmula Ic:

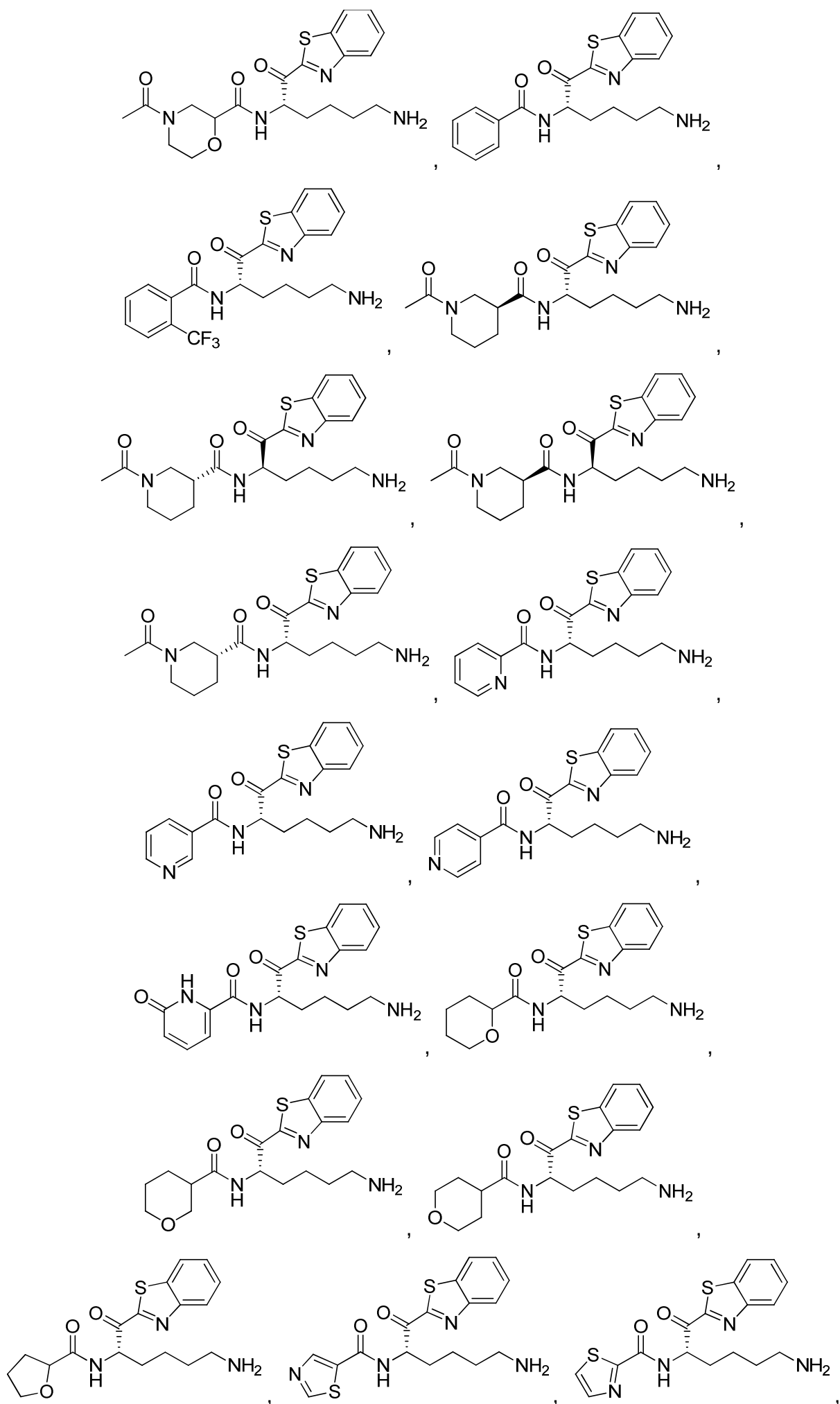


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 se selecciona de arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5 a 12 miembros, cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo saturado de 5 a 12 miembros y $-L-R^5$, en donde L es alquileo C_{1-4} .

[0172] En algunas realizaciones, el compuesto usado en el método es un compuesto de Fórmula Ic, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 se selecciona de ciclohexilo, ciclopentilo, morfolino, fenilo, piperidinilo, piridinilo, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 miembros seleccionados de metilo, metoxi, trifluorometilo, acetilo y $-N_3$.

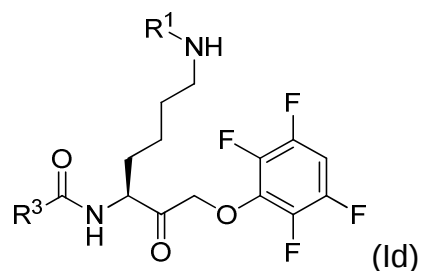
[0173] En algunas realizaciones, el compuesto usado en el método se selecciona de:





y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0174] En algunas realizaciones, el método incluye administrar un compuesto que tiene una estructura de acuerdo con la Fórmula Id:



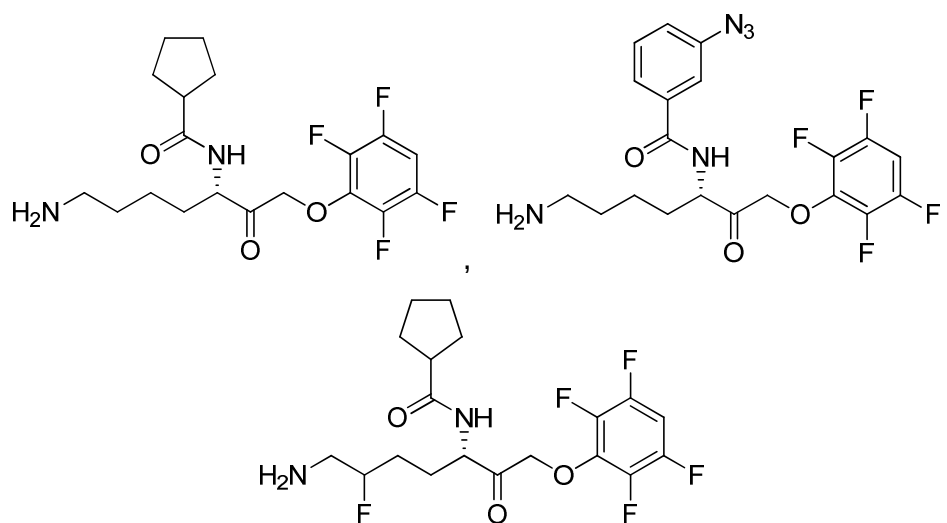
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde R^3 se selecciona de arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5 a 12 miembros, cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo saturado de 5 a 12 miembros y $-L-R^5$,

en donde L es alquileo C_{1-4} .

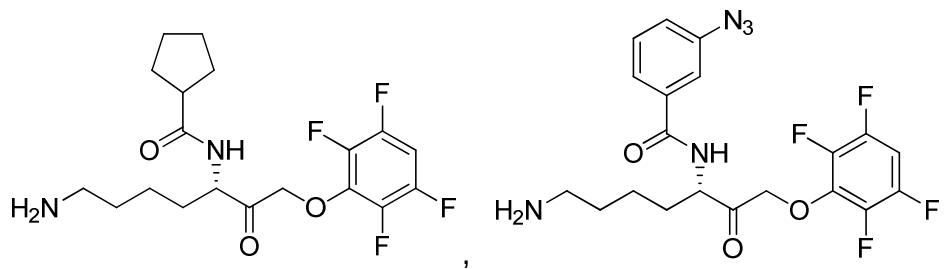
[0175] En algunas realizaciones, el compuesto usado en el método es un compuesto de Fórmula Id, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R^3 se selecciona de ciclohexilo, ciclopentilo, morfolino, fenilo, piperidinilo, piridinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 miembros seleccionados de metilo, metoxi, trifluorometilo, acetilo y $-N_3$.

[0176] En algunas realizaciones, el compuesto usado en el método se selecciona de:



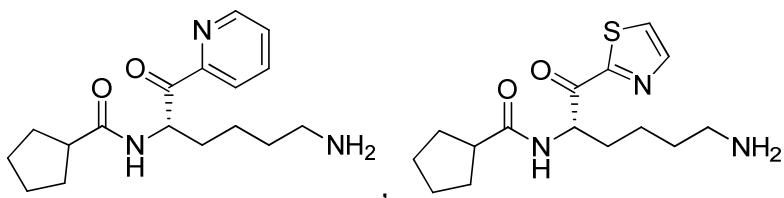
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0177] En algunas realizaciones, el compuesto usado en el método se selecciona de:



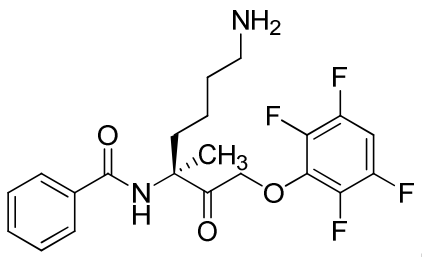
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0178] En algunas realizaciones, el compuesto usado en el método de la invención es un compuesto de la Fórmula I, en donde Z se selecciona de piridin-2-il-carbonilo y tiazol-2-il-carbonilo y R^3 se selecciona entre arilo C_{6-10} y cicloalquilo C_{3-8} . En algunas de tales realizaciones, el compuesto usado en el método se selecciona de:



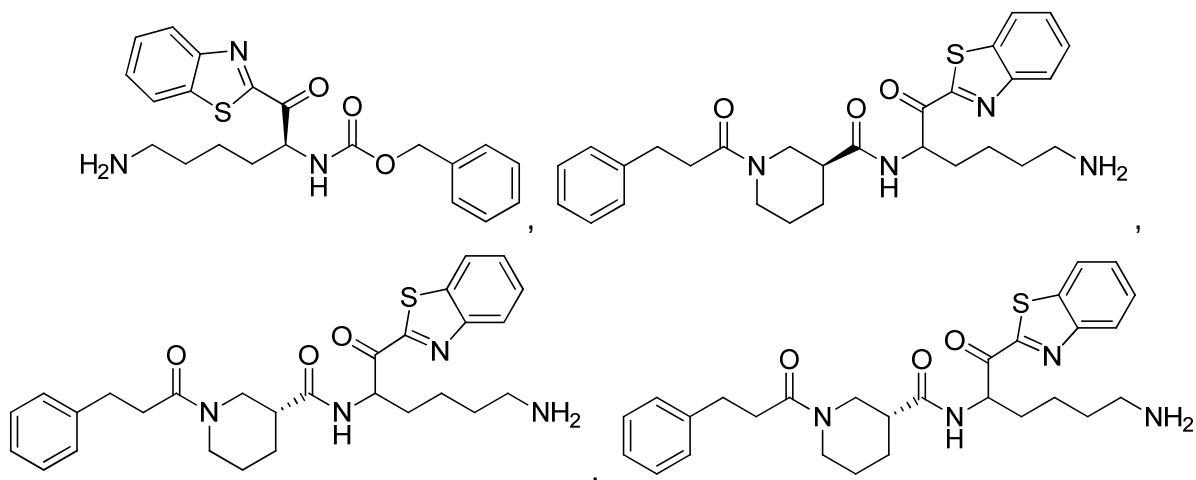
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0179] En algunas realizaciones, el compuesto utilizado en el método de la invención es un compuesto de Fórmula I, en donde R^4 se selecciona de alquilo C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4} . En algunas realizaciones, el compuesto usado en el método es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

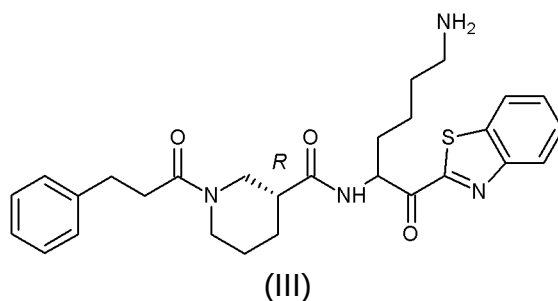
[0180] En algunas realizaciones, el compuesto usado en el método se selecciona de:

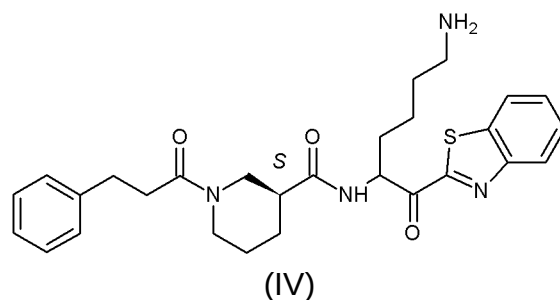


y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

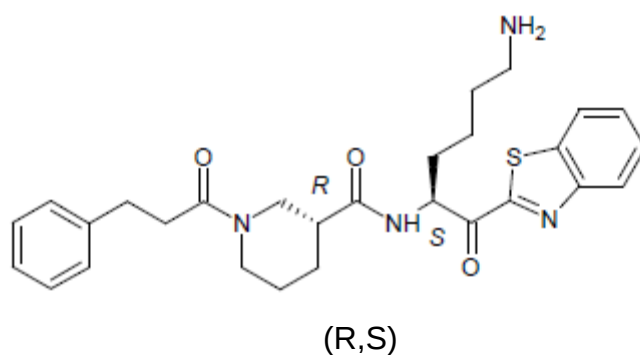
[0181] *Curtis et al.* han descrito un compuesto denominado A71561 (véase, *Infection and Immunity*, 2002. 70(12): 6968-6975). A71561 es una mezcla de dos diastereómeros: 2-(N-[N-(3-fenilpropanoil)-(S)-nipecotinil]-(S)-lisinil)-benzotiazol y 2-(N-[N-(3-fenilpropanoil)-(R)-nipecotinil]-(S)-lisinil)-benzotiazol. A71561 no es un inhibidor selectivo para Kgp, ya que su afinidad con la tripsina humana ($K_i = 30$ nM) es demasiado próxima a la afinidad para Kgp ($K_i = 0,9$ nM). Curtis no sugiere que A71561 o compuestos estructuralmente similares pueden usarse para tratar trastornos cerebrales (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer), diabetes, enfermedades cardiovasculares, artritis o trastornos de la retina.

[0182] El método de la invención abarca específicamente el uso de 2-(N-[N-(3-fenilpropanoil)-(R)-nipecotinil]-lisinil)-benzotiazol, 2-(N-[N-(3-fenilpropanoil) (S)-nipecotinil]-lisinil)-benzotiazol (compuestos de Fórmula (III) y (IV), respectivamente, y mezclas de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

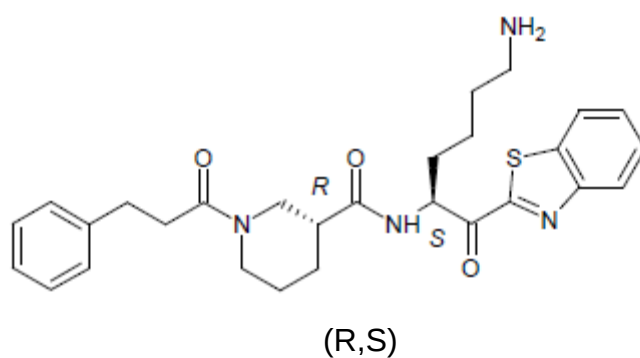


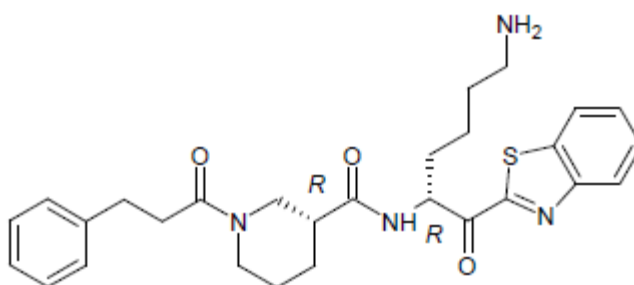


[0183] En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (III) es libre o sustancialmente libre (contiene menos de 100000 partes por millón) de 2-(N-[N-(3-fenilpropanoil)-(S)-nipecotinil]-(S)-lisinil)-benzotiazol. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (III) consiste de 2-(N-[N-(3-fenilpropanoil)-(R)-nipecotinil]-(S)-lisinil)-benzotiazol:



[0184] En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (III) comprendería (y en algunas realizaciones, consistirá de) una mezcla de 2-(N-[N-(3-fenilpropanoil)-(R)-nipecotinil]-(S)-lisinil)-benzotiazol y de estereoisómeros de 2-(N-[N-(3-fenilpropanoil)-(R)-nipecotinil]-(R)-lisinil)-benzotiazol:

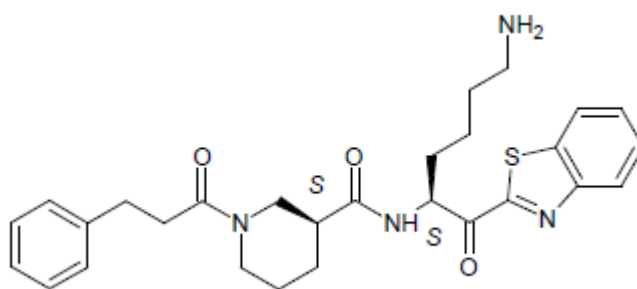




(R,R)

[0185] El 2-(N-[N-(3-fenilpropanoil)-(R)-nipecotini]- (S)-lisinil)-benzotiazol y el estereoisómero 2-(N-[N-(3-fenilpropanoil)-(R)-nipecotini]- (R)-lisinil)-benzotiazol pueden estar, por ejemplo, en una relación mayor de 20:1. En algunas realizaciones, la relación estaría entre 20:1 y 2:1. En algunas realizaciones, la relación sería menor de 2:1.

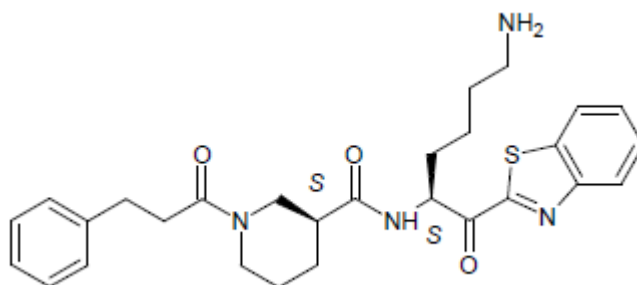
[0186] En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (IV) comprendería (y en ciertas realizaciones preferidas, consistirá de) 2-(N-[N-(3-fenilpropanoil)- (S)-nipecotini]- (S)-lisinil)benzotiazol:



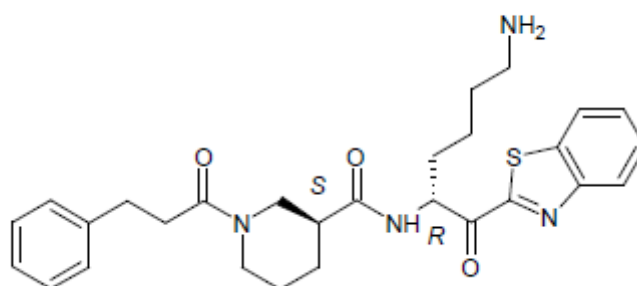
(S,S)

[0187] Por lo tanto, la invención abarca el uso de un compuesto de Fórmula (IV) que es libre o sustancialmente libre (contiene menos de 100000 partes por millón) de 2-(N-[N-(3-fenilpropanoil)-(S)-nipecotini]- (R)-lisinil)-benzotiazol.

[0188] En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (IV) comprende una mezcla de 2-(N-[N-(3-fenilpropanoil)-(S)-nipecotini]- (S)-lisinil)-benzotiazol y 2-(N-[N-(3-fenilpropanoil)-(S)-nipecotini]- (R)-lisinil)-benzotiazol:



(S,S)



(S,R)

[0189] El 2-(N-[N-(3-fenilpropanoil)-(S)-nipecotinil]-(S)-lisinil)-benzotiazol y el 2-(N-[N-(3-fenilpropanoil)-(S)-nipecotinil]-(R)-lisinil)-benzotiazol puede estar, por ejemplo, en una relación mayor de 20:1. En algunas realizaciones, la relación está entre 20:1 y 2:1. En algunas realizaciones, la relación es menor de 2:1.

[0190] En algunas realizaciones, la enfermedad o afección se selecciona de un trastorno cerebral, enfermedad periodontal, diabetes, una enfermedad cardiovascular, artritis, parto prematuro, neumonía, cáncer, una enfermedad renal, una enfermedad hepática, un trastorno retiniano y glaucoma.

[0191] En algunas realizaciones, la enfermedad o condición es un trastorno cerebral.

[0192] En algunas realizaciones, el trastorno cerebral se selecciona de la enfermedad de Alzheimer, el síndrome de Down, la epilepsia, el autismo, la enfermedad de Parkinson, el temblor esencial, la demencia fronto-temporal, la parálisis supranuclear progresiva, la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Huntington, la esclerosis múltiple, el deterioro cognitivo leve, la deterioro de la memoria asociado a la edad, encefalopatía traumática crónica, accidente cerebrovascular, enfermedad de cuerpo Lewy, atrofia de múltiples sistemas, esquizofrenia y depresión.

[0193] En algunas realizaciones, el trastorno cerebral es la enfermedad de Alzheimer.

[0194] En algunas realizaciones, el método incluye además administrar al sujeto uno o más agentes activos seleccionados de un inhibidor de la colinesterasa, un modulador de la serotonina, un modulador de NMDA, una terapia dirigida a A β , una terapia dirigida a ApoE, una terapia dirigida a microglia, una terapia dirigida a barrera

hematoencefálica, una terapia dirigida a tau, una terapia dirigida al complemento y un antiinflamatorio.

[0195] En algunas realizaciones, la enfermedad o afección es enfermedad periodontal. En algunas realizaciones, la enfermedad o afección es una enfermedad hepática. En algunas realizaciones, la enfermedad hepática es esteatohepatitis no alcohólica. En algunas realizaciones, la enfermedad o condición es un trastorno de la retina. En algunas realizaciones, el trastorno de la retina es la degeneración macular relacionada con la edad.

[0196] En algunas realizaciones, la enfermedad o condición es cáncer. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de mama, cáncer oral, cáncer pancreático o glioblastoma multiforme.

[0197] En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención inhiben la Kgp activa en el cerebro de un mamífero, por ejemplo, un ser humano o un animal (por ejemplo, un perro), y son citoprotectores o neuroprotectores. Por “neuroprotector”, se quiere decir que los compuestos previenen cambios aberrantes en las neuronas o la muerte de las neuronas. Los compuestos de la invención son por lo tanto útiles, por ejemplo, en el tratamiento de un trastorno cerebral (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Down, epilepsia, autismo, enfermedad de Parkinson, temblor esencial, demencia fronto-temporal, parálisis supranuclear progresiva, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, deterioro cognitivo leve, deterioro de la memoria asociado a la edad, encefalopatía traumática crónica, accidente cerebrovascular, enfermedad de cuerpo Lewy, atrofia de múltiples sistemas, esquizofrenia y depresión, etc.), diabetes, enfermedades cardiovasculares, artritis, trastornos de la retina (por ejemplo, degeneración macular relacionada con la edad) y glaucoma.

[0198] Como se evidencia en la Figura 1, el 2- (N-[N-(3-fenilpropanoil)-(R)-nipecotinil]-(R)-lisinil)-benzotiazol es eficaz para prevenir la muerte celular. Como se evidencia en la Figura 2, el compuesto 1 y el compuesto 2 son eficaces para prevenir la muerte celular. Además, las modificaciones a estas 1- (3-fenilpropionil)piperidina-3-carboxílico-[4-amino-1-(benzotiazol-2-carbonilbutil] amidas pueden mejorar las propiedades (por ejemplo, propiedades neuroprotectoras) de los compuestos de la invención y/o hacer que los compuestos de la invención sean más adecuados para la administración sistémica. Los datos de los ensayos in vitro demuestran que este tipo de compuestos puede usarse para proteger las células de la muerte celular inducida por gingipaína (Figura 2).

[0199] Los inhibidores de Kgp, tal como se describen en el presente documento, se pueden administrar a cualquier dosis adecuada en los métodos de la invención. En general, se administra un inhibidor de Kgp a una dosis que varía de aproximadamente 0,1 miligramos a aproximadamente 1000 miligramos por kilogramo de peso corporal de un sujeto (es decir, aproximadamente 0,1 - 1000 mg / kg). La dosis de inhibidor de Kgp puede ser, por ejemplo, aproximadamente 0,1-1000 mg / kg, o aproximadamente 1-500 mg / kg, o aproximadamente 25-250 mg / kg, o aproximadamente 50-100 mg / kg. La dosis de inhibidor de Kgp puede ser de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 85, 95, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 o 1000 mg / kg. Las dosis se pueden variar dependiendo de los requisitos del paciente, de la gravedad del trastorno que se está trayendo y de la formulación particular que se administra. La dosis administrada a un paciente debe ser suficiente para dar como resultado una respuesta terapéutica beneficiosa en el paciente. El tamaño de la dosis también se determinará por la existencia, naturaleza y extensión de cualquier efecto secundario adverso que acompañe la administración del fármaco en un paciente particular. La determinación de la dosificación apropiada para una situación particular está dentro de la habilidad del médico típico. La dosis total se puede dividir y administrar en porciones durante un periodo de tiempo adecuado para tratar el trastorno convulsivo.

[0200] Los inhibidores de Kgp se pueden administrar durante periodos de tiempo que variarán dependiendo de la naturaleza del trastorno particular, su gravedad y la condición general del sujeto al que se administra el inhibidor de Kgp. La administración puede realizarse, por ejemplo, cada hora, cada 2 horas, tres horas, cuatro horas, seis horas, ocho horas, o dos veces al día, incluyendo cada 12 horas, o cualquier intervalo intermedio de la misma. La administración se puede realizar una vez al día, o una vez cada 36 horas o 48 horas, o una vez cada mes o varios meses. Después del tratamiento, se puede monitorizar a un sujeto para detectar cambios en su estado y para aliviar los síntomas del trastorno. La dosificación del inhibidor de Kgp puede aumentarse en el caso de que el sujeto no responda significativamente a un nivel de dosificación particular, o la dosis puede disminuir si se observa un alivio de los síntomas del trastorno o si se ha remediado el trastorno, o si se observan efectos secundarios inaceptables con una dosis particular.

[0201] Una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de Kgp puede administrarse al sujeto en un régimen de tratamiento que comprende intervalos de al menos 1 hora, o 6 horas, o 12 horas, o 24 horas, o 36 horas, o 48 horas entre

dosificaciones. La administración puede llevarse a cabo a intervalos de al menos 72, 96, 120, 144, 168, 192, 216, o 240 horas (es decir, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 días). En ciertas realizaciones, la administración de uno o más inhibidores de Kgp se lleva a cabo de una manera crónica durante periodos que van desde varios meses hasta varios años. Por consiguiente, algunas realizaciones de la invención proporcionan un método para tratar una enfermedad o afección asociada con la infección por *P. gingivalis* como se ha descrito anteriormente, en la que el compuesto se administra al sujeto durante al menos un año. En algunas realizaciones, el compuesto se administra al sujeto durante al menos 10 años. En algunas realizaciones, el compuesto se administra al sujeto durante al menos 60 años.

[0202] La administración de inhibidores de Kgp de acuerdo con los métodos de la invención típicamente da como resultado la reducción de los niveles circulantes de Kgp activo en un sujeto y/o la reducción de Kgp activo en el cerebro. En ciertas realizaciones, la administración de un inhibidor de Kgp de acuerdo con los métodos de la invención da por resultado al menos una reducción del 20% de los niveles circulantes de Kgp activa y/o al menos una reducción del 20% de Kgp activo en el cerebro. Por ejemplo, los niveles circulantes de Kgp y/o los niveles de Kgp en el cerebro se reducen preferiblemente de aproximadamente 25% a aproximadamente 95%, o de aproximadamente 35% a aproximadamente 95%, o de aproximadamente 40% a aproximadamente 85% , o de aproximadamente 40% a aproximadamente 80% en comparación con los niveles correspondientes de Kgp 24 horas antes de la primera administración del inhibidor de Kgp.

[0203] Los inhibidores de Kgp se pueden administrar solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales, como se ha descrito anteriormente. Uno o más agentes terapéuticamente eficaces adicionales incluyen, por ejemplo: (i) un agente farmacéuticamente aceptable que inhibe la producción de Gingipaína de Arginina A (RgpA) y/o Gingipaína de Arginina B (RgpB), la translocación de RgpB y/o Kgp en circulación sistémica o cerebro y/o patológicos (por ejemplo, efectos neurotóxicos) de RgpA, RgpB y/o Kgp en un mamífero; (ii) un agente antibacteriano que es bacteriostático o bactericida con respecto a *P. gingivalis*; (iii) uno o más anticuerpos que se unen a RgpA, RgpB y/o Kgp (por ejemplo, 18E6, que se une a la primera mitad del dominio de inmunoglobulina de RgpB; anticuerpo monoclonal específico de Kgp, 7B9, que reconoce un epítipo dentro del Kgp del dominio caalítico, el anticuerpo RgpA 61Bg 1.3, versiones humanizadas de cualquiera de los anteriores, etc.); (iv) epítopos de anticuerpos que

se unen a RgpA, RgpB y/o Kgp u otras proteínas expresadas por *P. gingivalis*; y (v) combinaciones de cualquiera de los anteriores.

[0204] Los agentes terapéuticamente activos adicionales incluyen también reductores de nivel de péptidos A β , reductores tau de nivel paogénico, estabilizadores de microtúbulos, agentes capaces o eliminyo placas aeroscleróticas, agentes que reducen los niveles circulantes de β -amiloide y tau, moduladores de autofagia, reguladores de nivel de neurotransmisores, inhibidores de receptores GABA (A) α 5, y agentes adicionales que ayudan a mantener y/o restaurar la función cognitiva y los déficits funcionales de la enfermedad de Alzheimer, y/o retardar la disminución de las funciones cognitivas y los déficit funcionales en la enfermedad de Alzheimer.

[0205] Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener uno o más inhibidores de Kgp como se describe en la presente memoria en combinación con ritonavir (RTV), que puede aumentar la biodisponibilidad y aumentar la penetración de la barrera hemaencefálica. Por ejemplo, el ritonavir se combina comúnmente con inhibidores peptídicos orales de la proteasa del VIH para aumentar los niveles plasmáticos mediante la inhibición de la enzima P450 3A4 y por lo tanto disminuir el metabolismo de primer paso (véase Walmsley, *et al.*, *N Engl J Med*, 2002. 346(26): 2039-46). Además, RTV se une a la P-glicoproteína, una bomba de eflujo transmembrana que se encuentra en muchos tejidos, incluida la barrera hemaencefálica, permitiendo a los compuestos coadministrados un mejor acceso al cerebro (véase, Marzolini, *et al.*, *Mol Pharm*, 2013. 10(6): 2340-9). Por lo tanto, se puede usar una combinación de inhibidores de RTV y Kgp para aumentar las concentraciones plasmáticas y los niveles cerebrales de los inhibidores de gingipaína. Se muestra en el presente documento que la administración oral de RTV 15 minutos antes del inhibidor de Kgp, Kyt-36 aumenta la vida media (Figura 9) por lo tanto se espera que RTV también aumentará la vida media de otros inhibidores de Kgp.

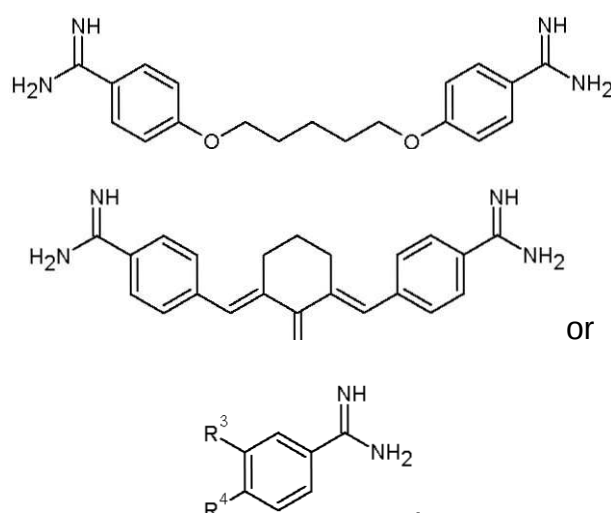
[0206] En algunas realizaciones, los compuestos de la invención se pueden administrar con inhibidores de gingipaína naturales incluyendo melabaricona C, aislados a partir de nuez moscada o compuestos polifenólicos derivados de plantas, tales como arándano rojo, té verde, manzana y lúpulo pueden administrarse conjuntamente para el tratamiento o prevención de Trastornos cerebrales. También pueden administrarse péptidos antimicrobianos naturales y antinaturales que incluyen: péptido de k-caseína (109-137) 34, histaina 5 y CL (14-25), CL (K25A) y CL

(R24A, K25A) junto con el péptido antimicrobiano Kgp de la invención. (Véase, por ejemplo, Taniguchi *et al.*, *Biopolymers*, 2014. 102(5): 379-89).

[0207] Los inhibidores de Kgp, tal como se describen en el presente documento, pueden administrarse con anticuerpos dirigidos contra gingipaínas u otras proteínas de *P. gingivalis*. Los anticuerpos pueden confiar en el daño a la barrera hemoencefálica para el acceso al cerebro o la interferencia periférica con gingipains y propagación de *P. gingivalis*. Los anticuerpos también pueden ayudar a estimular la eficacia del sistema inmunológico en la eliminación de las bacterias. Se pueden utilizar anticuerpos nuevos o existentes contra RgpA, RgpB o Kgp, incluyendo 18E6 y 7B9. Un anticuerpo RgpA 61BG 1.3 ha demostrado previamente la eficacia tópica en la prevención de la recolonización por *P. gingivalis* después del tratamiento periodontal. Véase Booth *et al.*, *Infect Immun*, 1996. 64(2): 422-7. Los anticuerpos preferiblemente serían humanizados para su uso en seres humanos. Pueden usarse métodos conocidos por los que están en el campo para la administración de productos biológicos para mejorar la vida media y la penetración cerebral, incluyendo, pero no limitándose a, administración intravenosa, administración subcutánea, administración intranasal, suministro intraecal, transporte vectorial y administración directa del cerebro.

[0208] Los métodos de la invención incluyen también la administración de inhibidores de Kgp como se describe en la presente memoria con uno o más de los siguientes agentes terapéuticamente activos adicionales o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos: un derivado de arginina; Histaina 5; Baculovirus p35; modificador de la respuesta a citoquina con un solo punto mutado de la vacuna contra viruela (CrmA (Asp> Lys)); Fenilalanil-ureido-citrullinil-valil-cicloarginal (FA-70C1); (Acicloxi) metil cetona (Cbz-Phe-Lys-CH₂OCO-2,4,6-Me₃Ph); cloro-metilcetonas de peptidilo (por ejemplo, derivados de clorometilcetona de arginina, derivados de clorometilcetona de lisina y similares); fluoro-metil cetonas; Bromo-metil cetonas; Ceto péptidos; 1-(3-fenilpropionil)piperidina-3(R,S)-ácido carboxílico [4-amino-1(S)-(benzotiazol-2-carbonil)butil]amida (A71561); Azapéptido fumaramida; aza - péptido aceptantes de Michael; compuestos de benzamidina; Acilometilcetona; inhibidores del factor X activado (por ejemplo, DX - 9065a); fracción no dializable del arándano; fracción de polifenoles de arándano; inhibidor de la tripsina pancreática; Cbz-Phe-Lys-CH₂O-CO-2,4,6-Me₃-Ph; E-64; Clorhexidina; zinc (por ejemplo, acetato de zinc); O una combinación de dos, tres o más de cualquiera de los anteriores.

[0209] En algunas de estas realizaciones, el Zn puede aumentar la potencia y la selectividad de los compuestos (por ejemplo, clorhexidina, benzamidina, etc.) usados en los métodos de la invención. Los compuestos de benzamidina incluyen, por ejemplo, los siguientes compuestos y derivados de los mismos:



[0210] Un inhibidor de gingipain de lisina de la invención puede administrarse en la misma composición como un agente terapéuticamente activo adicional. Alternativamente, el agente terapéuticamente activo adicional puede administrarse por separado antes, simultáneamente con, o después de la administración del inhibidor de la gingipain de lisina.

[0211] Similar a los humanos, la infección por *P. gingivalis* y la enfermedad periodontal es una de las enfermedades infecciosas más comunes que afectan a perros y gatos adultos. Usando perros beagle adultos, los investigadores demostraron la existencia de Rgp en muestras de placa tomada de perros beagle dada una dieta suave específica para aumentar la formación de placa en las superficies de los dientes. (Véase, por ejemplo, Davis y Head, *Front Pharmacol*, 2014. 5: 47; Reichart, et al., *Journal of Periodontal Research*, 1984. 19(1): 67-75; Kaaoka, S., et al., *FASEB J*, 2014 28(8): 3564-78.). Los perros y gatos con infección por *P. gingivalis* y gingipainas en su cerebro y sistema circulatorio pueden experimentar enfermedad periodontal, deterioro cognitivo leve, deterioro de la memoria asociado a la edad, daño o envejecimiento acelerado generalizado debido a la muerte celular inducida por gingipainas, que podría ser tratada o prevenida con composiciones de Fórmula I, II, III, IV o V.

VII. Métodos de detección de *P. gingivalis* y condiciones de diagnóstico asociadas con la infección por *P. gingivalis*

[0212] La presente invención también proporciona una prueba de diagnóstico para gingipainas o *P. gingivalis* en el cerebro o muestras de pacientes con el fin de

diagnosticar o predecir trastornos cerebrales, o determinar quiénes serían los mejores candidatos para el tratamiento con compuestos descritos en la presente memoria. La técnica anterior ha observado cambios en los perfiles de suero basados en la infección con *P. gingivalis*. Un nuevo ensayo para diagnosticar o predecir el riesgo de desarrollo de trastornos cerebrales consiste en realizar un ELISA sobre saliva, líquido cefalorraquídeo o sangre, por ejemplo, para detectar uno o ambos gingipaínas. Se espera que los niveles de saliva, sangre y CSF de gingipaína u otros marcadores de *P. gingivalis* sean más altos en los pacientes de riesgo y en los pacientes que son buenos candidatos para el tratamiento. El desarrollo de un ELISA es un proceso bastante simple conocido por los expertos en la técnica que utiliza un anticuerpo contra el objetivo para capturar el objetivo y un segundo anticuerpo marcado contra un epítipo diferente en el blanco para obtener una lectura cuantitativa. Para este propósito se podrían usar anticuerpos comercialmente disponibles o recién generados. Los compuestos inmóvilizados o marcados descritos en el presente documento (por ejemplo con biotina o HRP) podrían utilizarse para sustituir uno o ambos anticuerpos. Pueden utilizarse compuestos químicos click tales como los representados en la Figura 10 para este propósito. El diagnóstico podría incluir la detección de uno o más gingipain. La biotinilación del anticuerpo de detección puede utilizarse para aumentar la sensibilidad.

[0213] Alternativamente, en lugar de detectar la presencia o ausencia de los gingipaínas, se podría usar un ensayo para detectar su actividad en saliva, CSF o sangre. Esto proporcionaría el beneficio de proporcionar una lectura sobre el factor más biológicamente relevante (por ejemplo, actividad) en presencia o ausencia de tratamiento, por ejemplo. Los métodos para desarrollar ensayos enzimáticos son conocidos por los expertos en la técnica. Una prueba salival conocida como Prueba BANA está disponible comercialmente para aplicaciones dentales para probar proteasas de *P. gingivalis* y otras 2 bacterias orales. La prueba BANA es una pequeña tarjeta de plástico a la que se adjunta dos marices de reactivos separados, que se ven como tiras en la tarjeta. La mariz de reactivo blanco inferior se impregna con N-benzoyl-DL-arginina-B-naftilamida (BANA). Se aplican muestras de placa subgingival a la mariz inferior, y después se aplica agua destilada a la mariz superior. A continuación, la mariz inferior se dobla hacia atrás para hacer contacto con la mariz superior. La mariz reactiva superior de color lustre contiene un reactivo diazo cromogénico que reacciona con uno de los productos hidrolíticos de la reacción enzimática formando un color azul. La reacción ocurre cuyo la tira de plástico se inserta en un incubador ajustado a 35 grados C durante 5 minutos. El sustrato BANA detecta al menos 3 diferentes bacterias orales sin embargo y no es específico

de *P. gingivalis*. La prueba BANA podría usarse para identificar personas en riesgo de trastornos cerebrales o elegibles para el tratamiento. Alternativamente, el sustrato BANA puede ser sustituido en formas similares o en un ensayo líquido con un sustrato específico de RgpA, RgpB y/o KGP.

[0214] Los reactivos que se unen a los gingipaínas activos, incluyendo, pero sin limitarse a los descritos en esta solicitud, pueden usarse para precipitar solamente gingipaínas activos seguido por detección con un monoclonal, por ejemplo. Alternativamente, se podría usar un anticuerpo u otro agente aglutinante de alta afinidad para precipitar el gingipaínadel CSF seguido de un ensayo de proteasa con un sustrato marcado, lo que permite una mayor fluorescencia o lectura colorimétrica a medida que se digiere el sustrato marcado.

[0215] La presente invención también proporciona un diagnóstico basado en la formación de imágenes de *P. gingivalis* o sus gingipaínas en el cerebro humano. Cualquier agente que se une a gingipaínas, incluyendo, pero sin limitarse a, compuestos de la presente invención y otros compuestos descritos en otra parte, puede marcarse con F18 u otros marcadores radiográficos y visualizarse usyo exploración PET o SPECT. Una señal positiva indicaría un tratamiento con los compuestos descritos en la presente memoria. En una realización preferida y no limitativa, el compuesto 45 como se describe en la presente memoria se modifica vía "química de chasquido" para instalar una radiomarcadora que puede ser visualizada con PET o SPECT (Figura 10).

VIII. Ejemplos

Ejemplo 1

[0216] Las células de neuroblastoma SH-SY5Y se cultivaron y diferenciaron en presencia de ácido retinoico 5 μ M basándose en métodos establecidos [Saber S., *et al. Cell Mol Neurobiol* 2013. **33**: 747–751]. La diferenciación en células neuronales se verificó mediante la observación de la proliferación de neuritas. Las células diferenciadas se expusieron a 100 nM de Kgp y/o RgpB durante 24 horas, en presencia o ausencia de inhibidores de Kgp. Los resultados se registraron utilizyo una cámara de microscopio digital (figura 1C, figura 2C). Gingipaínas son tóxicos para las células mientras que los compuestos de COR previenen la citotoxicidad.

Ejemplo 2

[0217] Ratones machos adultos (CD-1, 25 g aproximadamente) n = 6 por grupo fueron anestesiados e inyectados unilaeralmente intrahipocamáticamente usyo

técnicas estereotáxicas estándar. Los gingipaínas RgpB y Kgp, purificados de *P. gingivalis* se diluyeron antes de la inyección a 10 µg / ml. Siete días después de la cirugía los animales se anestesiaron, se perfundieron y se sacrificaron humanamente y se retiraron los cerebros y se seccionaron para análisis histológico. Luego se realizó tinción de Fluoro-Jade en secciones de hipocampo para evaluar la neurodegeneración (Schmued LC y Hopkins KJ, 2000). La tinción de Fluoro-Jade identifica los cuerpos celulares, las dendritas, los axones y los terminales de los axones de las neuronas que degeneran pero no mancha las neuronas sanas, la mielina, o los elementos vasculares.

[0218] Las secciones cerebrales se examinaron con un microscopio de epifluorescencia (Nikon Microphot FXA) usyo un sistema de filtro adecuado para visualizar fluoresceína o isotiocianao de fluoresceína (FITC). Las imágenes fueron adquiridas con una cámara Leica DC y un software de análisis de imágenes (Leica IM50). Neuronas degeneración Fluoro-Jade C-positivas aparecieron amarillo-verde brillante contra un fondo oscuro y se identificaron claramente en los grupos de animales traados con gingipaínas. No se observaron células positivas a Fluoro-Jade C en el grupo traado con vehículo (figura 7).

Ejemplo 3

Se obtuvieron ratones Balb / c hembras de Harlan Laboraories (EE.UU.) y se dejaron aclimaar. Los ratones de 8 semanas de edad fueron desafiados por vía oral con 10⁹ CFU W83 *P. gingivalis* en Na-CMC al 2%, 2 veces por semana durante 6 semanas. Los ratones control recibieron simulacro de desafío con Na-CMC al 2% solamente. 6 semanas después de la infección inicial, los ratones fueron sacrificados, teñidos y cerebros disecados. Los cerebros fueron incrustados y seccionados. La inmunohistoquímica 18E6 para RgpB mostró infiltración cerebral en 3/6 ratones. La tinción de plaa de Olmos para neurodegeneración mostró tinción en 2 de los 3 ratones con infiltración (Figura 7).

Ejemplo 4

[0219] Ratones hembras Balb / cJ se obtuvieron de Taconic y se dejaron aclimaar. Ratones de 8 semanas de edad fueron desafiados por vía oral con 10⁹ CFU W83 *P. gingivalis* cada 3 días por 4 administraciones.

[0220] La nueva prueba de reconocimiento de objetos para la función cognitiva se inició 6 semanas después de la infección inicial. Los ratones se familiarizaron con la jaula de prueba durante 2 min el día antes de la familiarización con el objeto. En el día de la familiarización, los ratones se presentaron con dos rectángulos azules de

madera durante 5 minutos. 24 horas más tarde los ratones fueron presentados con un rectángulo azul (lado derecho) y un corazón rosado (lado izquierdo, ambos objetos de madera) por la duración de 3 min. Se registró el tiempo durante el cual el ratón dirigió su nariz a 2 cm de un objeto. En promedio, los ratones infectados simulacros pasaban más tiempo explorando el nuevo objeto en comparación con los ratones infectados que en promedio pasaban el mismo tiempo en ambos objetos que indicaban disfunción cognitiva (Figura 8).

Ejemplo 5

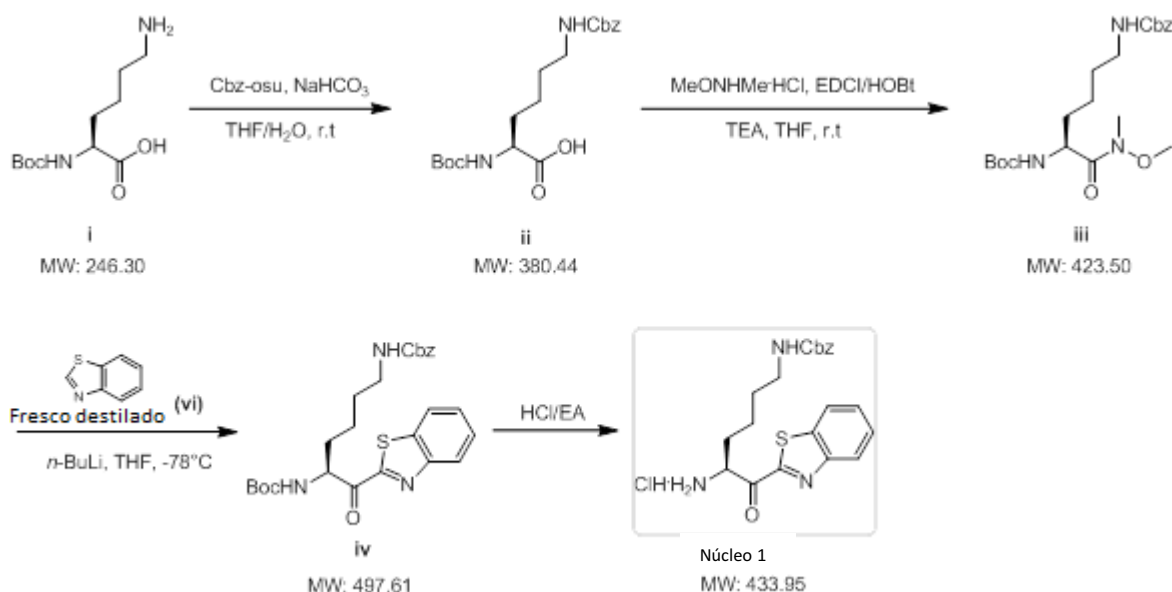
[0221] Ratones hembras Balb / cJ se obtuvieron de Taconic y se dejaron aclimatar. Ratones de 43-44 semanas fueron desafiados por vía oral con 10^9 CFU W83 *P. gingivalis* o una cepa de *P. gingivalis* sin expresión de Kgp cada dos días durante 42 días. El compuesto 2 o vehículo (DMSO al 2%) se administró por vía subcutánea tres veces al día en los días 21 - 42. El día 42 se sacrificaron ratones y se extrajo el cerebro y se congeló. Una muestra que incluía tejido hipocámpal se lisó en tampón RIPA con inhibidores de proteasa y se analizó la expresión de Abeta42 con el kit de Amiloid beta 42 ELISA Kit, Mouse (Life Technologies). Los ratones infectados mostraron un aumento en abeta42 que no fue aparentemente en ratones traídos con Kgp o ratones traídos con el compuesto 2 (Fig. 10).

Ejemplo 6

[0222] Los perros envejecidos fueron evaluados por deterioro cognitivo como se describe por Araujo *et al.* [*J Alzheimers Dis*, 2011. **26**(1): 143-55]. Los cerebros se incrustaron y se cortaron y se evaluaron para la infiltración de gingipaina como se describe en el Ejemplo 1 con anticuerpo 7B9 para Kgp (Figura 11).

Ejemplo 7. Preparación de benzil-N-[(5S)-5-amino-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-hexil]carbamato

Esquema 7



[0223] Ácido

(2S)-6-(benziloxycarbonilamino)-2-(tert-

butoxicarbonilamino)hexanoíco (ii). A una solución de ácido (2S)-6-amino-2-(tert-butoxicarbonilamino)hexanoíco (100.00 g, 406.01 mmol, 1.00 eq), NaHCO₃ (102.33 g, 1.22 mol, 3.00 eq) en THF (1000 mL) y H₂O (1000 mL) fue añadido CbzOSu (101.19 g, 406.01 mmol, 1.00 eq) a 0 °C. Luego la mezcla fue agitada a 30 °C por 16 hr. La mezcla fue ajustada a pH = 5-6 con 1N HCl, extraída con EA (600 mL x 3), secada sobre Na₂SO₄, concentrada para dar ácido (2S)-6-(benziloxycarbonilamino)-2-(tert-butoxicarbonilamino)hexanoico (142.00 g, 373.26 mmol, 91.9% rendimiento) como un aceite amarillo.

[0224] Tert-butil-N-[(1S)-5-(benziloxycarbonilamino)-1-[metoxi(metil)-carbamoil]pentil]carbamato (iii).

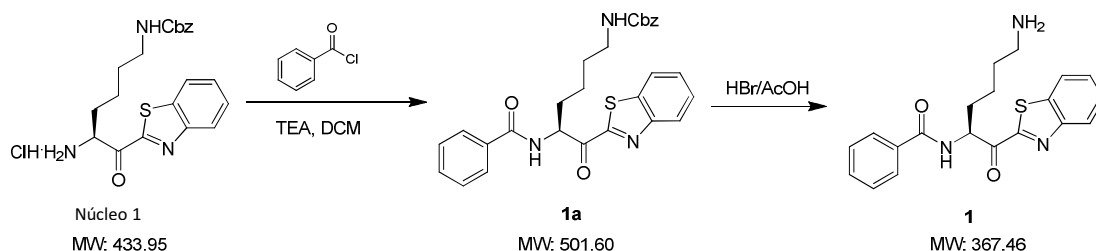
A una solución de ácido (2S)-6-(benziloxycarbonilamino)-2-(tert-butoxicarbonilamino) hexanoico (142.00 g, 373.26 mmol, 1.00 eq), N-metoximetanamina (54.61 g, 559.89 mmol, 1.50 eq), EDCI (93.02 g, 485.24 mmol, 1.30 eq), HOBT (65.57 g, 485.24 mmol, 1.30 eq) en DCM (2 L) fue añadido TEA (113.31 g, 1.12 mol, 3.00 eq) gota a gota a 0 °C por 0.5 hr. Luego la mezcla fue agitada a 30 °C por 16 hr. La TLC indicó la reacción completada. A continuación, la mezcla se diluyó con agua (1000 ml) y se separó. La capa orgánica se lavó con HCl (ac, 1M, 500 ml) y saurado con NaHCO₃ (ac, 500 mL) en secuencia, secado sobre Na₂SO₄ y concentrado para dar el crudo, que fue purificado mediante cromatografía de columna en sílica gel (PE: EA=5: 1 a PE: EA=1: 1) para dar tert-butil-N-[(1S)-5-(benziloxycarbonil-amino)-1-[metoxi(metil)carbamoil]pentil] carbamato (110.00 g, 259.74 mmol, rendimiento 69.6%) como un aceite amarillo claro.

[0225] Tert-butil-N-[(1R)-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)-5-(benziloxycarbonil-amino)pentil]-carbamato (iv). Una mezcla de 1,3-benzotiazol (9.58 g, 70.83 mmol, 3.00 eq) en THF (50 mL) fue adicionado *n*-BuLi (2.5 M en THF, 28.3 mL) gota gota a -65 °C bajo N₂. La mezcla fue agitada a -65 °C bajo N₂ por 1 hr. Luego tert-butil-N-[(1R)-5-(benziloxycarbonilamino)-1- [metoxi(metil)carbamoil]pentil]carbamato (10.00 g, 23.61 mmol, 1.00 eq) en THF (50 mL) fue añadido gota a gota a -65 °C bajo N₂ y la mezcla de reacción fue agitada a -65 °C bajo N₂ por otras 3 hr. La TLC indicó la reacción completada. La mezcla fue apagada por NH₄Cl (ac, 10 mL) saurado, luego la mezcla fue extraída con EA (100 mL x 3), secada sobre Na₂SO₄ y concentrada para dar el crudo, que fue purificado por cromatografía en columna de silica gel (PE: EA=5: 1 to PE: EA=3: 1) para dar tert-butil-N-[(1R)-1-(1,3-benzotiazol-2- carbonil)-5-(benziloxycarbonilamino)pentil]-carbamato (6.20 g, 12.46 mmol, rendimiento 52.8%) como un aceite amarillo claro.

[0226] Benzil-N-[(5S)-5-amino-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-hexil]carbamato (Núcleo 1). A una solución de tert-butil-N-[(1S)-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)-5-(benziloxycarbonilamino) pentil]carbamato (10.84 g, 21.78 mmol, 1.00 eq) en EA (140 mL) fue añadido HCl/EA (4 M, 12 mL). Luego la reacción fue agitada a 30 °C por 15 hr. La mezcla de reacción fue filtrada y la torta del filtro fue lavada con EA (80 mL) y secado en vacío para obtener benzil-N-[(5S)-5-amino-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-hexil]carbamato hidrocloreto (7.52 g, 17.33 mmol, rendimiento 79.6%) como un sólido amarillo.

Ejemplo 8. Preparación de N-[(1S)-5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]benzamida (1).

Esquema 8



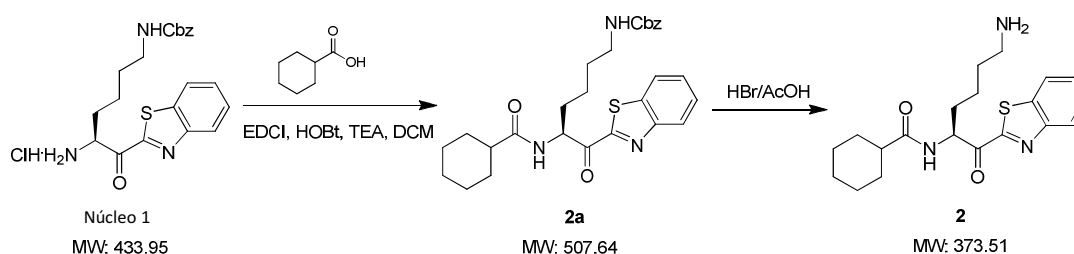
[0227] Benzil-N-[(5S)-5-benzamido-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-hexil]carbamato (1a). A una mezcla de benzil-N-[(5S)-5-amino-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-hexil]- carbamato;hidrocloreto (400 mg, 921.77 μ mol, 1.00 eq), TEA (280 mg, 2.77 mmol, 3.00 eq) en DCM (10 mL) fue adicionado benzoil cloruro (156 mg, 1.11 mmol, 1.20 eq) gota a gota a 0 °C bajo N₂. La mezcla fue agitada a 0 °C por otra 0.5 hr. TLC (PE: EA=5:1) indicó la reacción completada. La mezcla fue lavada

con agua (5 mL x 3), secada sobre Na₂SO₄, concentrada para dar benzil-*N*-[(5*S*)-5-benzamido-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-hexil]carbamato (300 mg, 598.09 μ mol, rendimiento 64.9%) como un sólido amarillo claro.

[0228] *N*-[(1*S*)-5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]benzamida (1). A una mezcla de benzil-*N*-[(5*S*)-5-benzamido-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-hexil]carbamato (250 mg, 498.41 μ mol, 1.00 eq) en AcOH (1 mL) fue añadido HBr/AcOH (5.5 M, 1 mL). La mezcla fue agitada a 30 °C por 0.5 h. LC-MS indicó la reacción completada. Agua (20 mL) fue adicionada y extraída con MTBE (5 mL x 2). Luego, la capa acuosa fue liofilizada para dar el crudo, que fue purificado por HPLC preparativo (CH₃CN/H₂O/TFA) para dar *N*-[(1*S*)-5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]benzamida trifluoroacetato (20 mg, 41.54 μ mol, rendimiento 8.33%) como un sólido amarillo claro. MS *m/z* = 368.1 (MH⁺).

Ejemplo 9. Preparación de *N*-[(1*S*)-5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]ciclohexanocarboxamida (2).

Esquema 9

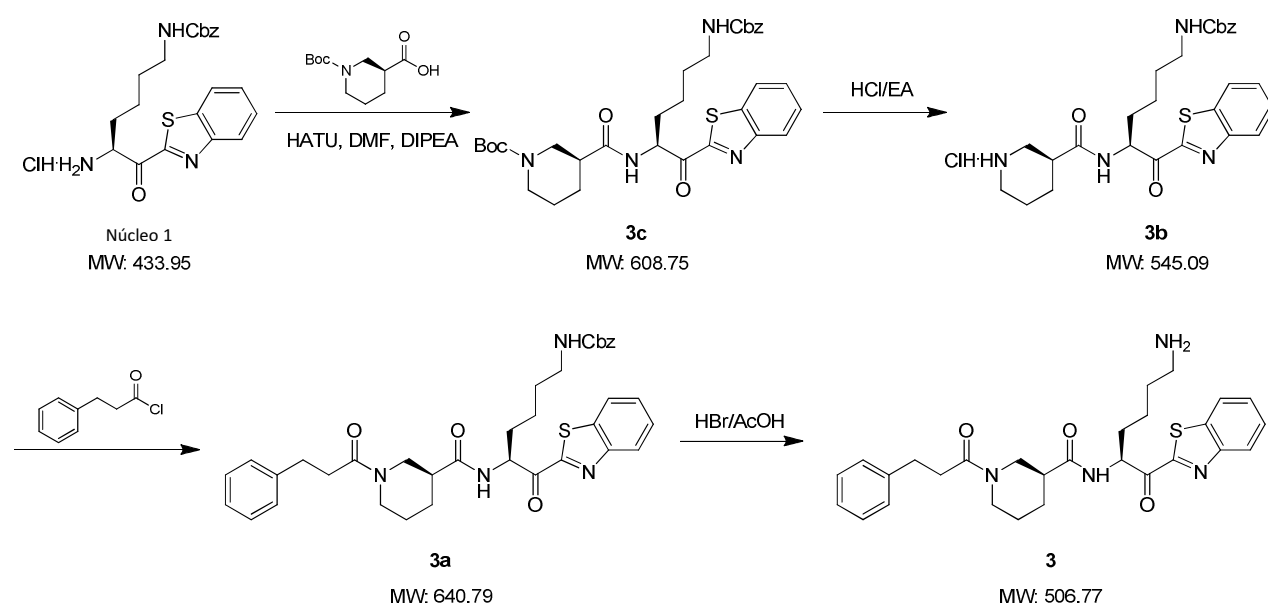


[0229] Benzil-*N*-[(5*S*)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-5-(ciclohexanecarbonilamino)-6-oxo-hexil]carbamato (2a). A una mezcla de benzil-*N*-[(5*S*)-5-amino-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-hexil]carbamato; hidrocloreuro (400 mg, 921.77 μ mol, 1.00 eq), ácido ciclohexanocarboxílico (142 mg, 1.11 mmol, 1.20 eq), EDCI (230 mg, 1.20 mmol, 1.30 eq), HOBT (162 mg, 1.20 mmol, 1.30 eq) en DCM (10 mL) fue añadido TEA (280 mg, 2.77 mmol, 3.00 eq) gota a gota a 0 °C. La mezcla fue agitada a 30 °C por 16 h. LC-MS indicó la reacción completada. Agua (10 mL) fue añadida, luego extraída con DCM (10 mL x 2), lavada con agua (10 mL), luego NaHCO₃ (ac, 10 mL x 2) saurado, secado sobre Na₂SO₄, concentrado para dar un crudo, el cual fue purificado por cromatografía rápida para dar benzil-*N*-[(5*S*)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-5-(ciclohexanecarbonilamino)-6-oxo-hexil]carbamato (2a; 210 mg, crudo) como un sólido amarillo.

[0230] N-[(1S)-5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]ciclohexano-carboxamida (2). A una mezcla de benzil-*N*-[(5S)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-5-(ciclohexanocarbonilamino)-6-oxo-hexil]carbamato (200 mg, 393.98 μ mol, 1.00 eq) en AcOH (1 mL) fue añadido HBr/AcOH (5.5 M, 1 mL). La mezcla fue agitada a 30 °C por 0.5 hr. LC-MS indicó la reacción completada. Agua (20 mL) fue añadida y extraída con MTBE (5 mL x 2). Luego la capa acuosa fue liofilizada para dar un crudo, el cual fue purificado por HPLC preparativa para dar *N*-[(1S)-5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]ciclohexanocarboxamida trifluoroacetato (**2**; 10 mg, 20.51 μ mol, rendimiento 5.21%) como un sólido amarillo claro. MS m/z = 374 (MH^+). 1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ 8.20 (dd, J = 7.6, J = 0.4, 1H), 8.14 (dd, J = 7.6, J = 1.2, 1H), 7.66 – 7.61 (m, 2H), 5.64 (dd, J = 4.0, J = 10.0, 1H), 3.02 – 2.93 (m, 2H), 2.38 – 2.35 (m, 1H), 2.18 – 2.10 (m, 1H), 1.84 – 1.55 (m, 9H), 1.48 – 1.17 (m, 6H).

Ejemplo 10. Preparación de (3S)-*N*-[(1S)-5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]-1-(3-fenilpropanoil)piperidina-3-carboxamida (**3**).

Esquema 10



[0231] Tert-butil-(3S)-3-[[[(1S)-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)-5-(benziloxycarbonilamino)pentil]carbamoil]piperidina-1-carboxilato (3c). Una mezcla de ácido (3S)-1-tert-butoxicarbonilpiperidina-3-carboxílico (190 mg, 829.59 μ mol, 1.20 eq), HAU (315 mg, 829.59 μ mol, 1.20 eq), DIPEA (268 mg, 2.07 mmol, 3.00 eq) en DMF (5 mL) fue mezclada a 0 °C por 1 h. Luego benzil-*N*-[(5S)-5-amino-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-hexil]carbamato hidrocloreuro (300 mg, 691.32 μ mol, 1.00 eq) fue añadido y la mezcla fue agitada a 30 °C por 16 h. TLC (PE: EA=3:1) indicó la reacción completada. EA (20 mL) fue añadido y lavado con agua (10 mL x 3), secado sobre Na_2SO_4 , concentrado para dar tert-butil-(3S)-3-[[[(1S)-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)-5-(benziloxycarbonilamino)pentil]carbamoil]piperidina-1-

carboxilato (250 mg, 410.68 μmol , 59.4% rendimiento, 55% de) como un sólido amarillo.

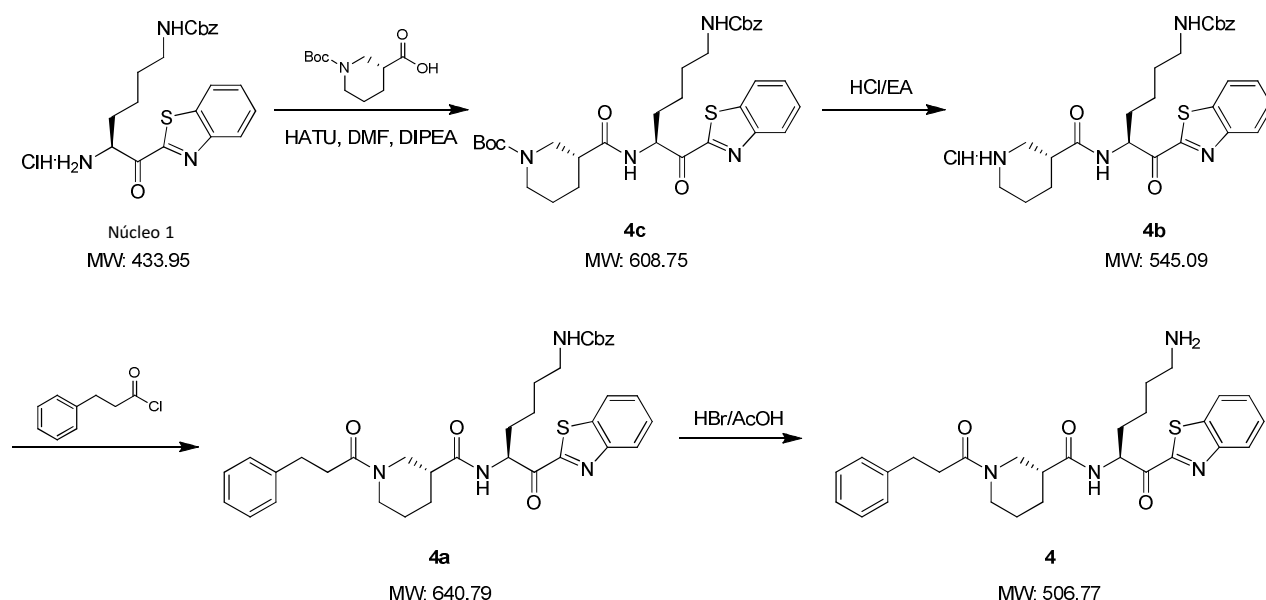
[0232] Benzil-N-[(5S)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-5-[(3S)-piperidina-3-carbonil]amino]hexil] carbamato (3b). A una mezcla de tert-butil-(3S)-3-[(1S)-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)-5-(benziloxicarbonilamino)pentil]carbamato]piperidina-1-carboxilato (250 mg, 410.68 μmol , 1.00 eq) en EA (2 mL) fue añadido HCl/EtOAc (4M, 2 mL). La mezcla fue agitada a 30 °C por 1.5 h. TLC (PE: EA=3:1) indicó la reacción completada. La mezcla de reacción fue filtrada para dar benzil-N-[(5S)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-5-[(3S)-piperidina-3-carbonil]amino]hexil] carbamato (**3b**; 200 mg, crudo, rendimiento 67%) como un sólido blanco.

[0233] Benzil-N-[(5S)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-5-[(3S)-1-(3-fenilpropanoil)-piperidina-3-carbonil]amino]hexil]carbamato (3a). A una mezcla de benzil-N-[(5S)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-5-[(3S)-piperidina-3-carbonil]amino]hexil]carbamato (200 mg, 393.21 μmol , 1.00 eq), TEA (119 mg, 1.18 mmol, 3.00 eq) en DCM (5 mL) fue adicionado 3-fenilpropanoil cloruro (80 mg, 471.85 μmol , 1.20 eq) a 0 °C bajo N₂. La mezcla fue agitada 0 °C por otra 0.5 h. LC-MS indicó la reacción completada. DCM (10 mL) fue adicionado y lavado con agua (5 mL x 3), secado sobre Na₂SO₄, concentrado para dar benzil-N-[(5S)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-5-[(3S)-1-(3-fenilpropanoil)piperidina-3-carbonil]amino]hexil]carbamato (**3a**; 220 mg, crudo) como un sólido amarillo.

[0234] Ácido (3S)-N-[(1S)-5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]-1-(3-fenil-propanoil)piperidina-3-carboxamida;2,2,2-trifluoroacetico (3). A una mezcla de benzil-N-[(5S)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-5-[(3S)-1-(3-fenilpropanoil)piperidina-3-carbonil]amino]hexil]carbamato (220 mg, 343.33 μmol , 1.00 eq) en AcOH (1 mL) fue adicionado HBr/AcOH (5.5 M, 1 mL) a 30 °C bajo N₂. La mezcla fue agitada 30 °C bajo N₂ por otra 0.5 h. LC-MS indicó la reacción completada. Agua (20 mL) fue adicionada y extraída con MTBE (5 mL x 2). Luego la solución acueosa fue liofilizada para dar un crudo, el cual fue purificado mediante HPLC preparativo (CH₃CN/H₂O/TFA) para dar (3S)-N-[(1S)-5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]-1-(3-fenilpropanoil)piperidina-3-carboxamida (**3**; 15 mg, 29.61 μmol , rendimiento 8.62%) como un sólido amarillo claro. MS m/z = 507.2 (MH⁺).

Ejemplo 11. Preparación de (3R)-N-[(1S)-5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]-1-(3-fenilpropanoil)piperidina-3-carboxamida (4).

Esquema 11



[0235] Tert-butil-(3R)-3-[[[(1S)-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)-5-

(benziloxycarbonilamino)pentil]carbamoil]piperidina-1-carboxilato (4c).

A una solución de ácido (3R)-1-tert-butoxicarbonilpiperidina-3-carboxílico (190 mg, 828.72 μmol , 1.20 eq) en DMF (10 mL) fueron adicionados HAU (320 mg, 841.60 μmol , 1.22 eq) y DIPEA (267 mg, 2.07 mmol, 2.99 eq) bajo 0 °C. Después de agitar por 0.5 h bajo 0 °C, benzil- N-[(5S)-5-(amino-cloranil)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-hexil]carbamoil hidroclicoroso (300 mg, 691.32 μmol , 1.00 eq) fue adicionado y la mezcla resultante fue agitada a 30 °C por 3 h. TLC (PE: EA=3:1) indicó la reacción completada. La mezcla fue diluida con H₂O (15 mL x 2) y extraída con EA (20 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con H₂O (20 mL x 2), secadas sobre Na₂SO₄, filtradas y concentradas para dar tert-butil-(3R)-3- [[[(1S)-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)-5-(benziloxycarbonilamino)pentil]carbamoil]piperidina-1-carboxilato (4c; 600 mg, crudo) como un aceite, el cual fue usado directamente por el siguiente paso sin otra purificación.

[0236] Benzil-N-[(5S)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-5-[[[(3R)-piperidina-3-

carbonil]amino]hexil] carbamoil]piperidina-1-carboxilato (4b).

A una solución de tert-butil-(3R)-3-[[[(1S)-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)-5-(benziloxycarbonilamino)pentil]carbamoil]piperidina-1-carboxilato (600 mg, 985.63 μmol , 1.00 eq) en EA (10 mL) fue adicionado HCl/EA (4 M, 4 mL, 16.23 eq). La mezcla de reacción fue agitada a 30 °C por 1 h. La suspensión fue filtrada y el la torta de filtro fue recolectada para dar benzil-N-[(5S)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-5-[[[(3R)-piperidina-3-carbonil]amino]hexil]carbamoil]piperidina-1-carboxilato

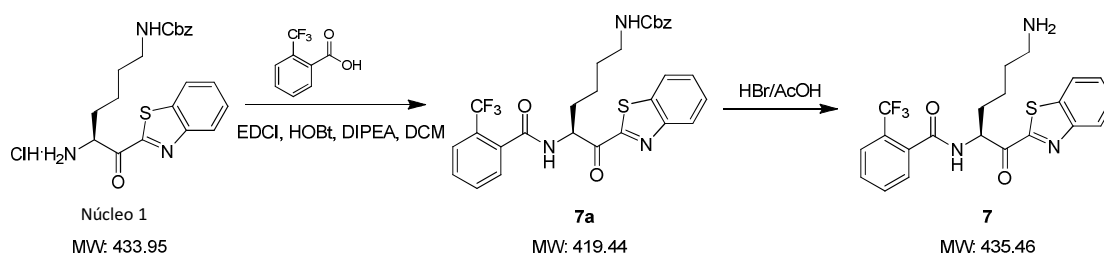
hidrocloruro (**4b**; 700 mg, crudo), el cual fue usado directamente para el siguiente paso sin purificación. Fue confirmado por LC-MS.

[0237] Benzil-N-[(5S)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-5-[[[(3R)-1-(3-fenilpropanoil)piperidina-3-carbonil]amino]hexil]carbamato (4a**).** A una solución de benzil-N-[(5S)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-5-[[[(3R)-piperidina-3-carbonil]amino]hexil]carbamato;hidrocloruro (700 mg, 1.28 mmol, 1.00 eq) en DCM (10 mL) fue adicionado TEA (2.19 g, 21.64 mmol, 16.91 eq). La mezcla fue enfriada a 0 °C, y luego 3-fenilpropanoil cloruro (1.14 g, 6.76 mmol, 5.28 eq) fue adicionado gota a gota. La mezcla resultante fue agitada a 0 °C por 30 min. LC-MS indicó la reacción completada. La reacción se inactiva con H₂O (20 mL) y extraída con DCM (20 mL x 2). La combinación de capas orgánicas fue secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada para dar benzil-N-[(5S)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-5-[[[(3R)-1-(3-fenilpropanoil)piperidina-3-carbonil]amino]hexil]carbamato (**4a**; 600 mg, crudo), que fue usada directamente para el paso siguiente sin purificación.

[0238] (3R)-N-[(1S)-5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]-1-(3-fenilpropanoil)piperidina-3-carboxamida (4**).** A una solución de benzil-N-[(5S)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-5-[[[(3R)-1-(3-fenilpropanoil)piperidina-3-carbonil]amino]hexil]carbamato (600 mg, 936.34 µmol, 1.00 eq) en AcOH (10 mL) fue adicionado HBr/AcOH (936.34 µmol, 1.00 eq) (2 mL, 33% pureza) bajo N₂. La mezcla de reacción fue agitada a 32 °C por 30 min. LC-MS indicó que el producto deseado fue detectado. La mezcla fue diluida con H₂O (100 mL) y MeOH (20 mL), lavada con MTBE (50 mL x 2). La solución resultante fue liofilizada para dar un residuo, el cual fue purificado por HPLC preparativo (Fase móvil: CH₃CN, H₂O/TFA) para dar ácido (3R)-N-[(1S)-5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]-1-(3-fenilpropanoil)piperidina-3-carboxamida; 2,2,2-trifluoroacético trifluoroacetato (**4**; 30 mg, 40.83 µmol, Rendimiento 4.36%) como un sólido amarillo. MS m/z = 507.2 (MH⁺).

Ejemplo 12. Preparación de N-[(1S)-5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]-2-(trifluorometil)benzamida (**7**).

Esquema 12

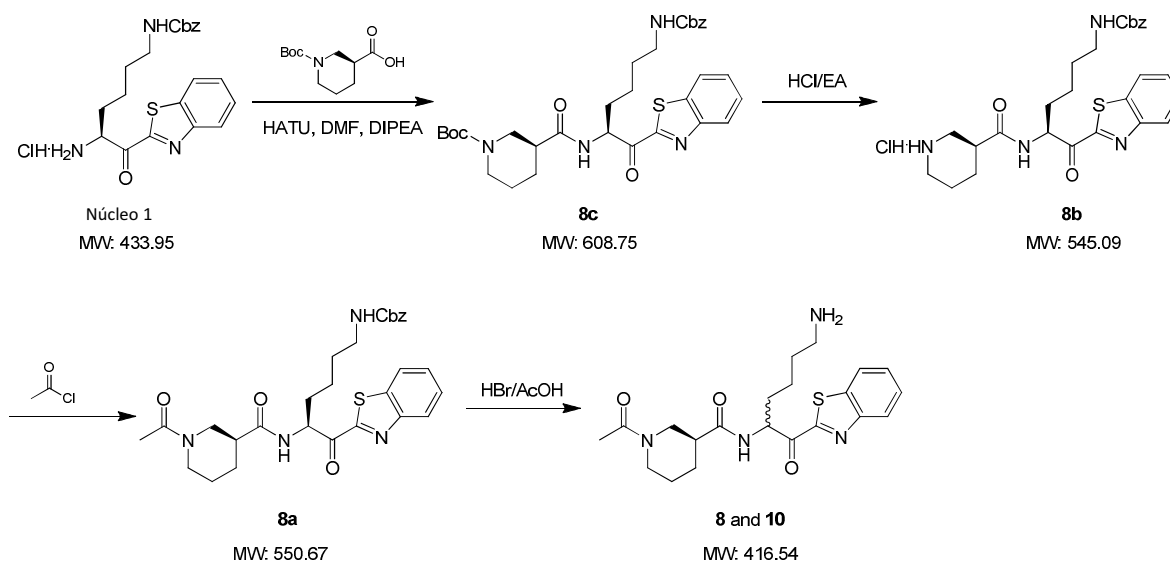


[0239] Benzil-N-[(5S)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-5-[[2-(trifluorometil)benzoil]amino]hexil]carbamato (7a). A una mezcla de benzil-N-[(5S)-5-amino-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-hexil]carbamato (400 mg, 921.77 μmol , 1.00 eq), ácido 2-(trifluorometil)benzoico (210 mg, 1.11 mmol, 1.20 eq), HOBt (162 mg, 1.20 mmol, 1.30 eq), EDCI (230 mg, 1.20 mmol, 1.30 eq) en DCM (10 mL) fue adicionado DIPEA (358 mg, 2.77 mmol, 3.00 eq) a 0 °C. Luego la mezcla fue agitada 30 °C por 16 h. LC-MS indicó la reacción completada. La mezcla fue lavada con agua (5 mL x 3), secado sobre Na_2SO_4 , concentrado para dar benzil-N-[(5S)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-5-[[2-(trifluorometil)benzoil]amino] hexil]carbamato (**7a**; 500 mg, crudo) como un sólido amarillo.

[0240] N-[(1S)-5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]-2-(trifluorometil)benzamida (7). A una mezcla de benzil-N-[(5S)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-5-[[2-(trifluorometil) benzoil]amino]hexil]carbamato (300 mg, 526.69 μmol , 1.00 eq) en AcOH (1 mL) fue adicionado HBr/AcOH (5.5 M, 1 mL). La mezcla fue agitada 30 °C bajo N_2 por 0.5 h. LC-MS indicó la reacción completada. Agua (20 mL) fue adicionada y extraída con MTBE (5 mL x 2). Luego la capa acuosa fue liofilizada para dar un crudo, el cual fue purificado por HPLC preparativo ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$) para dar N-[(1S)-5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]-2-(trifluorometil)benzamida trifluoroacetato (**7**; 20 mg, 36.40 μmol , Rendimiento 6.9%) como un sólido amarillo claro. MS m/z = 437.0 (MH^+).

Ejemplo 13. Preparación de (3S)-1-acetil-N-(6-amino-1-(benzo[d]tiazol-2-il)-1-oxohexan-2-il)piperidina-3-carboxamida (**8** y **10**).

Esquema 13



[0241] Tert-butil-(3S)-3-[[[(1S)-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)-5-(benziloxicarbonilamino)pentil] carbamoil]piperidina-1-carboxilato (8c). Una mezcla de ácido (3S)-1-tert-butoxicarbonilpiperidina-3-carboxílico (693 mg, 3.02 mmol, 1.20 eq), HAU (1.15 g, 3.02 mmol, 1.20 eq), DIPEA (977 mg, 7.56 mmol, 3.00 eq) en DMF (20 mL) fue agitada a 0 °C por 1 h. Luego benzil-N-[(5S)-5-amino-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-hexil]carbamato hidrocloreto (1.00 g, 2.52 mmol, 1.00 eq) fue adicionado y la mezcla fue agitada a 30 °C por 16 h. TLC (PE: EA=3:1) indicó la reacción completada. EA (100 mL) fue adicionado y lavado con agua (50 mL x 3), secado sobre Na₂SO₄, concentrado para dar tert-butil-(3S)-3-[[[(1S)-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)-5-(benziloxicarbonilamino)pentil]carbamoil]piperidina-1-carboxilato (**8c**; 1.10 g, 1.81 mmol, rendimiento 71.7%) como un sólido amarillo.

[0242] Benzil-N-[(5S)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-5-[[[(3S)-piperidina-3-carbonil]amino]hexil]carbamato (8b). A una mezcla de tert-butil-(3S)-3-[[[(1S)-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)-5-(benziloxicarbonilamino)pentil]carbamoil]piperidina-1-carboxilato (1.10 g, 1.81 mmol, 1.00 eq) en EA (10 mL) fue adicionado HCl/EA (4 M, 2 mL) y la mezcla de reacción fue agitada a 30 °C por 2 h. TLC (PE: EA=3:1) indicó la reacción completada y la reacción fue filtrada para dar benzil-N-[(5S)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-5-[[[(3S)-piperidina-3-carbonil]amino]hexil]carbamato hidrocloreto (**8b**; 700 mg, crudo) como un sólido amarillo claro.

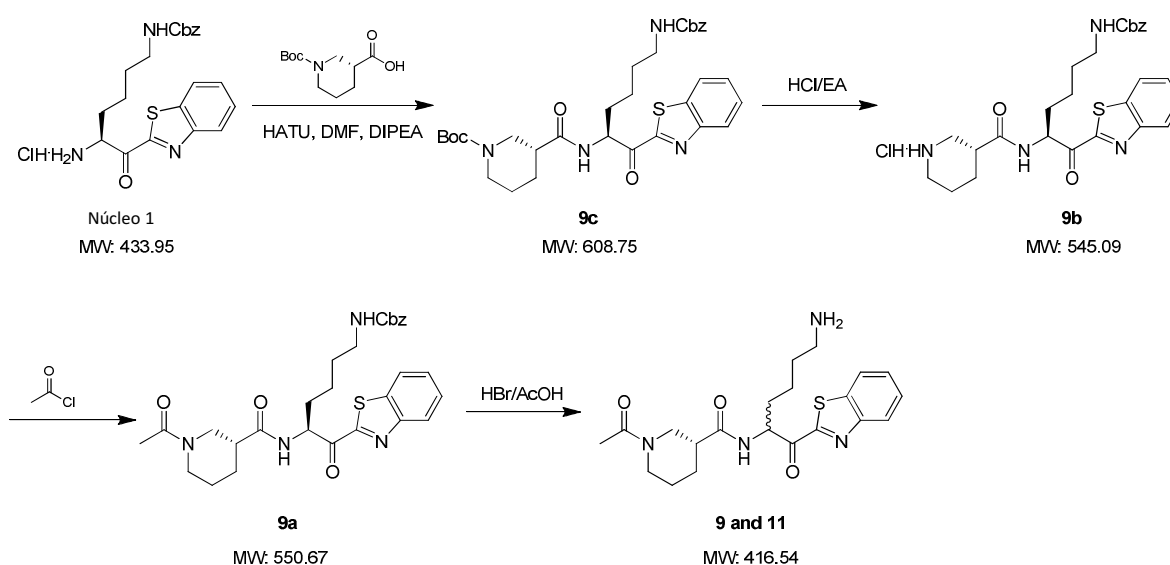
[0243] Benzil-N-[(5S)-5-[[[(3S)-1-acetilpiperidina-3-carbonil]amino]-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-hexil]carbamato (8a). A una mezcla de benzil-N-[(5S)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-5-[[[(3S)-piperidina-3-carbonil]amino]hexil]carbamato hidrocloreto (700 mg, 1.28 mmol, 1.00 eq), TEA (390 mg, 3.85 mmol, 3.00 eq) en DCM (5 mL) fue adicionado acetil cloruro (150 mg, 1.93 mmol, 1.50 eq) gota a gota a 0 °C bajo N₂ y la mezcla de reacción fue agitada a 0 °C bajo N₂ por 1 h. TLC (PE:EA=3:1) indicó la reacción completada, entonces DCM (20 mL) fue adicionado y la mezcla fue lavada con agua (10 mL x 3), secada sobre Na₂SO₄, concentrada para dar benzil-N-[(5S)-5-[[[(3S)-1-acetilpiperidina-3-carbonil]amino]-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-hexil]carbamato (**8a**; 800 mg, crudo) como un aceite amarillo.

[0244] (3S)-1-acetil-N-(6-amino-1-(benzo[d]tiazol-2-il)-1-oxohexan-2-il)piperidina-3-carboxamida (8 y 10). A una mezcla de benzil-N-[(5S)-5-[[[(3S)-1-acetilpiperidina-3-carbonil]amino]-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-hexil]carbamato (800 mg, 1.45 mmol, 1.00 eq) en AcOH (5 mL) fue adicionado HBr/AcOH (5.5 M, 2 mL). Entonces la mezcla de reacción fue agitada a 30 °C por 0.5 hr. LC-MS indicó la reacción completada. Agua (30 mL) fue adicionada y extraída con MTBE (10 mL x 2), la capa acuosa fue liofilizada para dar un crudo, el cual fue purificado por HPLC

preparativo ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$) para dar (3*S*)-1-acetil-*N*-[(1*S*)-5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil] piperidina-3-carboxamida trifluoroacetato (**8**; 21.20 mg, 39.96 μmol , rendimiento 2.8%) y (3*S*)-1-acetil-*N*-[(1*R*)-5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil] piperidina-3-carboxamida trifluoroacetato (**10**; 24.20 mg, 45.61 μmol , rendimiento 3.2%) como sólidos amarillos claros. MS m/z = 417.1(MH^+).

Ejemplo 14. Preparación de (3*R*)-1-acetil-*N*-(6-amino-1-(benzo[d]tiazol-2-il)-1-oxohexan-2-il)piperidina-3-carboxamida (**9** y **11**).

Esquema 14



[0245] Tert-butil-(3*R*)-3-[[[(1*S*)-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)-5-

(benziloxycarbonilamino)pentil]carbamoil]piperidina-1-carboxilato (**9c**).

A una solución de ácido (3*R*)-1-tertbutoxicarbonilpiperidina-3-carboxílico (633 mg, 2.76 mmol, 1.20 eq) en DMF (10 mL) fue añadido HAU (2.62 g, 6.90 mmol, 3.00 eq) y DIPEA (892 mg, 6.90 mmol, 3.00 eq) bajo 0 °C. Después de ser agitados por 0.5 h bajo 0 °C, benzil-*N*-[(5*S*)-5-(amino-cloranil)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxohexil]carbamoil hidrocloreto (1.00 g, 2.30 mmol, 1.00 eq) fue adicionado y la mezcla restante fue agitada a 30 °C por 6 h. TLC (PE: EA=3:1) indicó la reacción completada. La mezcla fue diluida con H_2O (15 mL x 2) y extraída con EA (20 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con H_2O (20 mL x 2), secado sobre Na_2SO_4 , filtrado y concentrado para dar tert-butil-(3*R*)-3-[[[(1*S*)-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)-5-(benziloxycarbonilamino)pentil]carbamoil]piperidina-1-carboxilato (**9c**; 1.40 g, crudo) como un aceite, el cual fue usado directamente para el paso siguiente sin purificación posterior.

[0246] Benzil-*N*-[(5*S*)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-5-[[[(3*R*)-piperidina-3-

carbonil]amino]hexil] carbamoil (**9b**). A una solución de tert-butil-(3*R*)-3-[[[(1*S*)-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)-5-(benziloxycarbonilamino)pentil]carbamoil]piperidina-1-

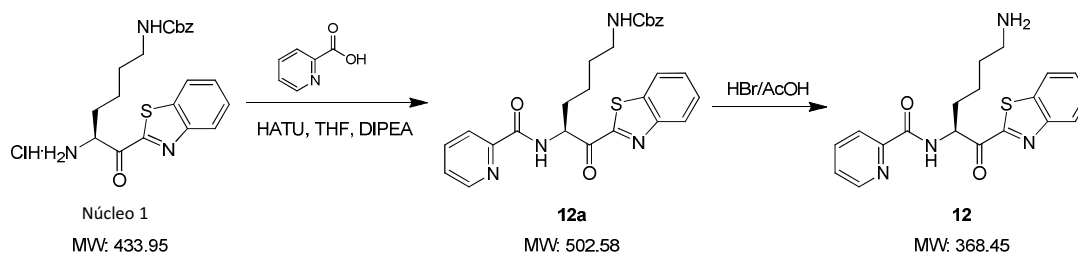
carboxilato (821.36 μmol , 1.00 eq) (1.4 g, crudo) en EA (20.00 mL) fue adicionado HCl/EA (4 M, 600.00 μL , 2.92 eq). La mezcla de reacción fue agitada a 30 °C por 4 h. La suspensión fue filtrada y la torta de filtrado fue recolectada para dar benzil-*N*-[(5*S*)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-5-[[*(3R)*]-piperidina-3-carbonil]amino]hexil]carbamato hidrocloreto (**9b**; 2.20 g, crudo), el cual fue usado directamente en el siguiente paso sin purificación.

[0247] Benzil-*N*-[(5*S*)-5-[[*(3R)*]-1-acetilpiperidina-3-carbonil]amino]-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-hexil]carbamato (9a**).** A una solución de benzil-*N*-[(5*S*)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-5-[[*(3R)*]-piperidina-3-carbonil]amino]hexil]carbamato hidrocloreto (4.04 mmol, 1.00 eq) (2.2 g, crudo) en DCM (20 mL) fue adicionado TEA (1.23 g, 12.11 mmol, 3.00 eq). La mezcla fue enfriada a 0 °C, y luego acetil cloruro (475 mg, 6.05 mmol, 1.50 eq) fue adicionado gota a gota. La mezcla resultante fue agitada a 0 °C por 30 min. LC-MS indicó la reacción completada. La reacción fue detenida por H₂O (30 mL) y extraída con DCM (20 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄, filtradas y concentradas para dar benzil-*N*-[(5*S*)-5-[[*(3R)*]-1-acetilpiperidina-3-carbonil]amino]-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-hexil]carbamato (**9a**; 1.50 g, crudo), el cual fue usado directamente para el siguiente paso sin purificación.

[0248] (*3R*)-1-acetil-*N*-(6-amino-1-(benzo[d]tiazol-2-il)-1-oxohexan-2-il)piperidina-3-carboxamida (9** y **11**).** A una solución de benzil-*N*-[5-[[*(3R)*]-1-acetilpiperidina-3-carbonil]amino]-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-hexil]carbamato (2.30 mmol, 1.00 eq) (1.5 g, crudo) en AcOH (10 mL) fue adicionado HBr/AcOH (2.30 mmol, 1.00 eq) (2 mL, 33% pureza) bajo N₂. La mezcla de reacción fue agitada a 32 °C por 30 min. LC-MS indicó el producto deseado fue detectado. La mezcla fue diluida con H₂O (100 mL) y MeOH (20 mL), lavada con MTBE (50 mL x 2). La solución restante fue liofilizada para dar un residuo, el cual fue purificado por HPLC preparativo (fase móvil: CH₃CN/H₂O/TFA) para dar (*3R*)-1-acetil-*N*-[(1*S*)-5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]piperidina-3-carboxamida trifluoroacetato (**9**; 5.30 mg, 9.99 μmol , rendimiento 0.4%) (rendimiento sobre los 4 pasos) y (*3R*)-1-acetil-*N*-[(1*R*)-5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]piperidina-3-carboxamida trifluoroacetato (**11**; 49.70 mg, 119.32 μmol , rendimiento 5.2% (rendimiento sobre los 4 pasos) como sólidos amarillos. MS m/z = 417.1 (MH⁺).

Ejemplo 15. Preparación de *N*-[(1*S*)-5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]piridina-2-carboxamida (**12**).

Esquema 15

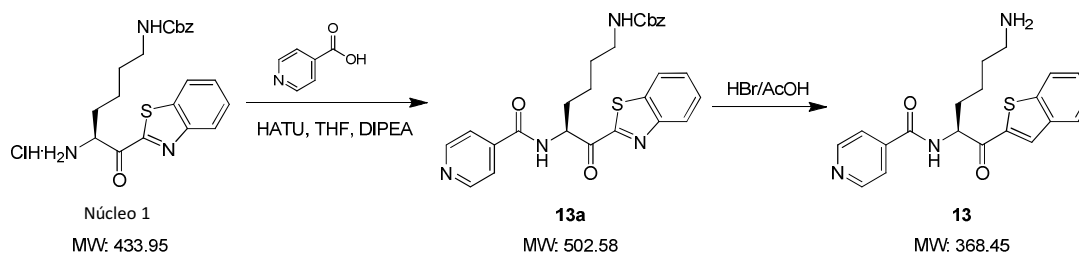


[0249] Benzil-*N*-[(5*S*)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-5-(piridina-2-carbonilamino)hexil]carbamato (12a**).** A una solución de ácido piridina-2-carboxílico (102 mg, 829.58 μ mol, 1.20 eq) en THF (8 mL) fue añadido HAU (315 mg, 829.58 μ mol, 1.20 eq) y DIPEA (268 mg, 2.07 mmol, 3.00 eq) a 0 °C, la mezcla resultante fue agitada a 0 °C por 15 min. Entonces benzil-*N*-[(5*S*)-5-amino-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-hexil]carbamato hidrocloreuro (300 mg, 691.32 μ mol, 1.00 eq) fue adicionado a 0 °C, la mezcla de reacción fue agitada a 30 °C por otras 3 h. LC-MS indico que el material de partida fue consumido completamente. La reacción fue detenida por H₂O (30 mL) y luego extraída con EA (20 mL x 2), las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera saturada (30 mL) y concentrado para dar benzil-*N*-[(5*S*)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-5-(piridina-2-carbonilamino)hexil]carbamato (**12a**; 698 mg, crudo) como un sólido amarillo.

[0250] *N*-[(1*S*)-5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]piridina-2-carboxamida (12**).** A una solución de benzil-*N*-[(5*S*)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-5-(piridina-2-carbonilamino)hexil]carbamato (682 mg, 1.36 mmol, 1.00 eq) en AcOH (3 mL) fue adicionado HBr/AcOH (1 mL, 33% pureza) a 20 °C, la mezcla de reacción fue agitada a 20 °C por 1 h. LC-MS indicó el material de partida fue consumido y el compuesto deseado fue detectado. Después de agitar por otros 30 min, la reacción fue detenida por H₂O (10 mL) y lavada con MTBE (20 mL). La capa orgánica fue extraída con H₂O (20 mL x 2) y las capas acuosas fueron combinadas y liofilizadas para dar un crudo, el cual fue purificado por HPLC preparativa (CH₃CN/H₂O/TFA) para dar *N*-[(1*S*)-5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]piridina-2-carboxamida trifluoroacetato (**12**; 67.44 mg, 139.78 μ mol, 10.3% rendimiento, 74.4% ee) como un sólido amarillo. MS *m/z* = 369.1 (MH⁺).

Ejemplo 16. Preparación de *N*-[(1*S*)-5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]piridina-4-carboxamida (**13**).

Esquema 16



[0251] Benzil-*N*-[(5*S*)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-5-(piridina-4-

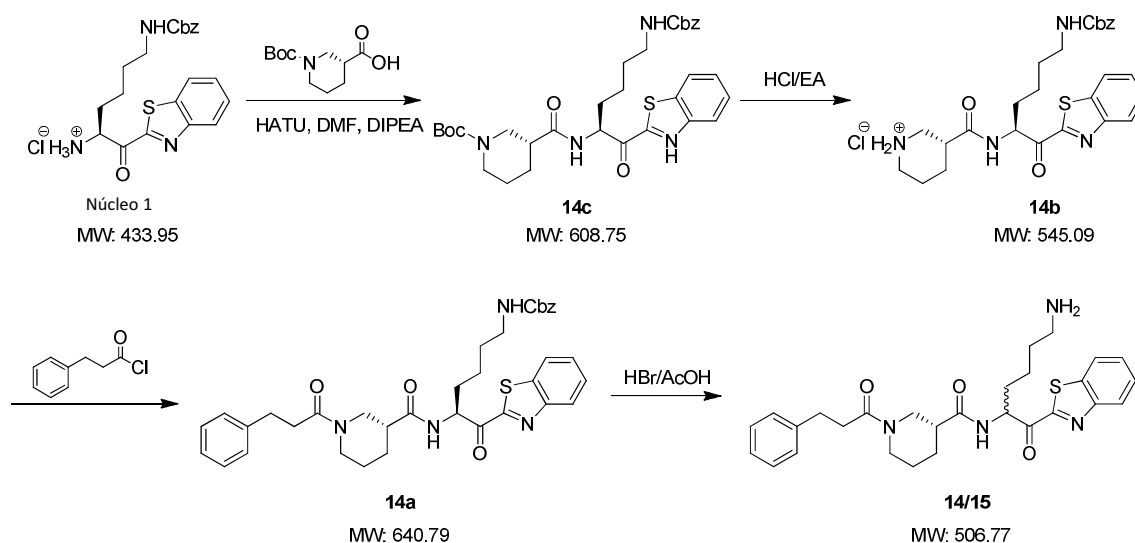
carbonilamino)hexil]carbamato (13a**).** A una solución de ácido isonicotínico (102 mg, 829.58 μ mol, 1.20 eq) en THF (8 mL) fue adicionado DIPEA (268 mg, 2.07 mmol, 3.00 eq) y HAU (315.43 mg, 829.58 μ mol, 1.20 eq) a 0 °C, la mezcla de reacción fue agitada a 0 °C por 15 min. Entonces benzil-*N*-[(5*S*)-5-amino-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-hexil]carbamato hidrocloreuro (300 mg, 691.32 μ mol, 1.00 eq) fue adicionado a 0 °C, la mezcla de reacción fue agitada a 30 °C por otras 3 h. LC-MS indicó el material de partida fue consumido completamente. La reacción fue detenida por H₂O (30 mL) y luego extraída con EA (20 mL x 2), las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera saturada (30 mL) y concentradas para dar benzil-*N*-[(5*S*)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-5-(piridina-4-carbonilamino)hexil]carbamato (**13a**; 727 mg, crudo) como un sólido rojo, el cual fue usado directamente sin otra purificación adicional.

[0252] *N*-[(1*S*)-5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]piridina-4-

carboxamida (13**).** A una solución de benzil-*N*-[(5*S*)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-5-(piridina-4-carbonilamino)hexil]carbamato (727 mg, 1.45 mmol, 1.00 eq) en AcOH (3 mL) fue adicionado HBr/AcOH (1 mL, 33% pureza). La mezcla de reacción fue agitada a 20 °C por 3 h. LC-MS indicó el material de partida fue consumido completamente. La reacción fue detenida por H₂O (10 mL) y lavada con MTBE (20 mL). La capa orgánica fue extraída con H₂O (20 mL x 2) y las fases acuosas fueron combinadas y liofilizadas para dar un crudo, el cual fue purificado por HPLC preparativo (CH₃CN/H₂O/TFA) para dar *N*-[(1*S*)-5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]piridina-4-carboxamida trifluoroacetato (**13**; 75.78 mg, 157.07 μ mol, rendimiento 10.8%, 69.3% ee) como un sólido amarillo. MS *m/z* = 369.0 (MH⁺).

Ejemplo 17. Preparación de (3R)-N-[5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]-1-(3-fenilpropanoil)piperidina-3-carboxamida (14/15).

Esquema 17



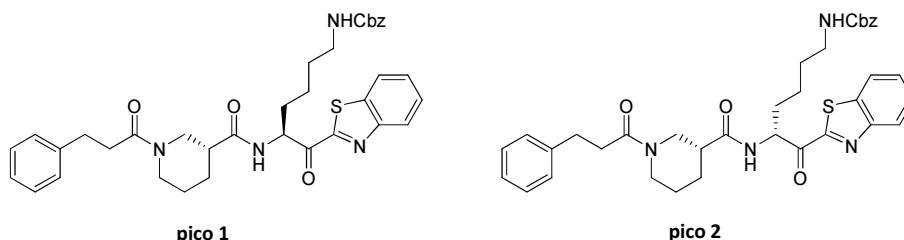
[0253] Tert-butil-(3R)-3-[[[(1S)-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)-5-

(benziloxycarbonilamino)pentil]carbamoil]piperidina-1-carboxilato (14c). A una solución de ácido (3R)-1-tert-butoxicarbonilpiperidina-3-carboxílico (3.17 g, 13.83 mmol, 1.20 eq) en DMF (60 mL) fue añadido HAU (5.34 g, 14.06 mmol, 1.22 eq) y DIPEA (4.45 g, 34.45 mmol, 2.99 eq) bajo 0 °C. Después de agitar por 0.5 h bajo 0 °C, benzil- N-[(5S)-5-amino-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-hexil]carbamato hidrocloreto (5.00 g, 11.52 mmol, 1.00 eq) fue adicionado y la mezcla resultante fue agitada a 30 °C por 3 h. TLC (PE: EA=3:1) indicó la reacción completada. La mezcla fue diluida con H₂O (80 mL x 2) y extraída con EA (100 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con H₂O (60 mL x 2), secado sobre Na₂SO₄, filtrado y concentrado para dar tert-butil-(3R)-3- [[[(1S)-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)-5-(benziloxycarbonilamino)pentil]carbamoil]piperidina-1-carboxilato (9.80 g, crudo) como un aceite, el cual fue usado directamente para el siguiente paso sin purificación adicional.

[0254] Benzil-N-[(5S)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-5-[[[(3R)-piperidina-3-carbonil]amino]hexil] carbamato (14b).

A una solución de tert-butil-(3R)-3-[[[(1S)-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)-5-(benziloxycarbonilamino)pentil]carbamoil]piperidina-1-carboxilato (16.10 mmol, 1.00 eq) (9.8 g, crudo) en EA (100 mL) fue adicionado HCl/EA (4 M, 20 mL, 4.97 eq). La mezcla de reacción fue agitada a 30 °C por 1 h. La suspensión fue filtrada y la torta de filtrado fue recolectada para dar benzil-N-[(5S)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-5-[[[(3R)-piperidina-3-carbonil]amino]hexil]carbamoil]piperidina-1-carboxilato hidrocloreto (10.90 g, crudo), el cual fue usado directamente para el siguiente paso sin purificación adicional.

[0255] Benzil-N-[6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-5-[(3R)-1-(3-fenilpropanoil)piperidina-3-carbonil]amino]hexil]carbamato (14a). A una solución de benzil-N-[(5S)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-5-[(3R)-piperidina-3-carbonil]amino]hexil]carbamato;hidrocloruro (20 mmol, 1.00 eq) (10.9 g, crudo) en DCM (100 mL) fue adicionado TEA (6.07 g, 60.00 mmol, 3.00 eq). La mezcla fue enfriada a 0 °C, y luego 3-fenilpropanoil cloruro (5.06 g, 30.00 mmol, 1.50 eq) fue adicionado gota a gota. La mezcla resultante fue agitada a 0 °C por 30 min. LC-MS indicó la reacción completada. La reacción fue detenida po H₂O (60 mL) y extraída con DCM (100 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄, filtradas y concentradas para dar un crudo, el cual fue purificado por cromatografía de columna (PE: EA=8:1 to 3:1) para dar benzil-N-[6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-5-[(3R)-1-(3-fenilpropanoil)piperidina-3-carbonil]amino]hexil]carbamato (2.77 g, 4.32 mmol, 21.6% rendimiento) como un sólido amarillo.



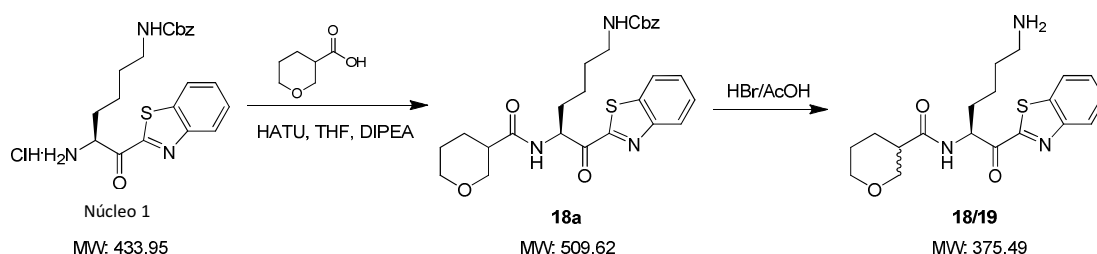
[0256] Benzil-N-[6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-5-[(3R)-1-(3-fenilpropanoil)piperidina-3-carbonil]amino]hexil]carbamato (1 g) fue purificado por separación quiral (Método de separación quiral SFC: instrumento: SFC 80, Columna: AD-10 μ m., fase móvil: A por CO₂ y B por EtOH (0.1% NH₃·H₂O), Gradiente: B 50%, Velocidad de Flujo: 70 mL/min, Presión: 100 bar, temperatura de Columna: 35°C, Longitud de onda: 220 nm) para dar productos (peak 1: 0.4 g) como un sólido amarillo y (peak 2: 0.51 g) como un aceite café.

[0257] Ácido (3R)-N-[5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]-1-(3-fenilpropanoil)piperidina-3-carboxamida;2,2,2-trifluoroacetic (14/15). A una solución de benzil-N-[6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-5-[(3R)-1-(3-fenilpropanoil)piperidina-3-carbonil]amino]hexil]carbamato (400 mg, 624.23 μ mol, 1.00 eq) (Peak 1) en AcOH (6 mL) fue adicionado HBr/AcOH (624.23 μ mol, 1.00 eq) (2 mL, 33% pureza) bajo N₂. La mezcla de reacción fue agitada a 30°C por 1 h r. LC-MS indicó que el producto deseado fue detectado. La mezcla fue diluida con H₂O (100 mL) y MeOH (20 mL), lavada con MTBE (50 mL x 2). La solución resultante fue liofilizada para dar un residuo, el cual fue purificado por HPLC preparativo (fase móvil: CH₃CN/H₂O/TFA) para dar (3R)-N-[5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]-1-(3-fenilpropanoil)piperidina-3-carboxamida trifluoroacetato (**14**; 39 mg, 76.97 μ mol, 12.3% rendimiento) como un sólido amarillo claro. MS m/z = 507.2 (MH⁺).

[0258] A una solución de benzil-*N*-[6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-5-[[*(3R)*-1-(3-fenilpropanoil) piperidina-3-carbonil]amino]hexil]carbamato (510 mg, 795.89 μ mol, 1.00 eq) (Peak 2) en AcOH (6 mL) fue adicionado HBr/AcOH (795.89 μ mol, 1.00 eq) (2 mL, 33% pureza) bajo N₂. La mezcla de reacción fue agitada a 30 °C por 1 hr. LC-MS indicó que el producto deseado fue detectado. La mezcla fue diluida con H₂O (100 mL) y MeOH (20 mL), lavada con MTBE (50 mL x 2). La solución resultante fue liofilizada para dar un residuo, el cual fue purificado por HPLC preparativo (fase móvil: CH₃CN/H₂O/TFA) para dar (*3R*)-*N*-[5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]-1-(3-fenilpropanoil)piperidina-3-carboxamida trifluoroacetato (**15**; 43 mg, 84.87 μ mol, 10.7% rendimiento) como un aceite amarillo. MS *m/z* = 507.2 (MH⁺).

Ejemplo 18. Preparación de *N*-[(14)-5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]tetrahidropiran-3-carboxamida (**18/19**).

Esquema 18



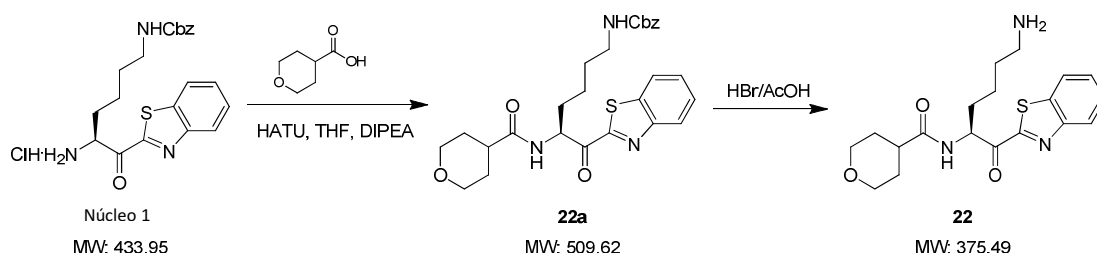
[0259] Benzil-*N*-[(5*S*)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-5-(tetrahidropiran-3-carbonilamino)hexil]carbamato (18a**).** A una solución de ácido tetrahidropiran-3-carboxílico (108 mg, 829.58 μ mol, 1.20 eq) en THF (5 mL) fueron adicionados HAU (390 mg, 1.03 mmol, 1.48 eq) y DIPEA (270 mg, 2.09 mmol, 3.02 eq) bajo 0 °C. Después de ser agitados por 0.5 h bajo 0 °C, benzil-*N*-[(5*S*)-5-amino-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-hexil]carbamato hidrocloreuro (300 mg, 691.32 μ mol, 1.00 eq) fue adicionado y la mezcla resultante fue agitada a 28 °C por 4.5 h. LC-MS indicó la reacción completada. La mezcla fue diluida con H₂O (15 mL x 2) y extraída con EA (20 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con H₂O (20 mL), secado sobre Na₂SO₄, filtrado y concentrado para dar benzil-*N*-[(5*S*)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-5-(tetrahidropiran-3-carbonilamino)hexil] carbamato (700 mg, crudo) como un sólido amarillo. Fue usado directamente para el siguiente paso sin futura purificación.

[0260] *N*-[(1*S*)-5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]tetrahidropiran-3-carboxamida (18/19**).** A una solución de benzil-*N*-[(5*S*)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-5-(tetrahidropiran-3-carbonilamino)hexil]carbamato (1.37 mmol, 1.00 eq) (0.7 g,

crudo) en AcOH (6 mL) fue adicionado HBr/AcOH (1.37 mmol, 1.00 eq) (2 mL, 33% pureza) bajo N₂. La mezcla de reacción fue agitada a 28 °C por 1 hr. LC-MS indicó que el producto deseado fue detectado. La mezcla fue diluida con H₂O (10 mL) y MeOH (2 mL), lavada con MTBE (10 mL x 2). La solución resultante fue diluida con H₂O y luego liofilizada para dar un residuo, el cual fue purificado por HPLC preparativo (fase móvil: CH₃CN/H₂O/TFA) para dar *N*-[(1*S*)-5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]tetrahidropiran-3-carboxamida trifluoroacetato (14 mg Peak 1, compuesto **18**) y (15 mg Peak 2, compuesto **19**) como sólidos amarillos. MS *m/z* = 376.1 (MH⁺).

Ejemplo 19. Preparación de *N*-[(1*S*)-5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]tetrahidropiran-4-carboxamida (**22**).

Esquema 19



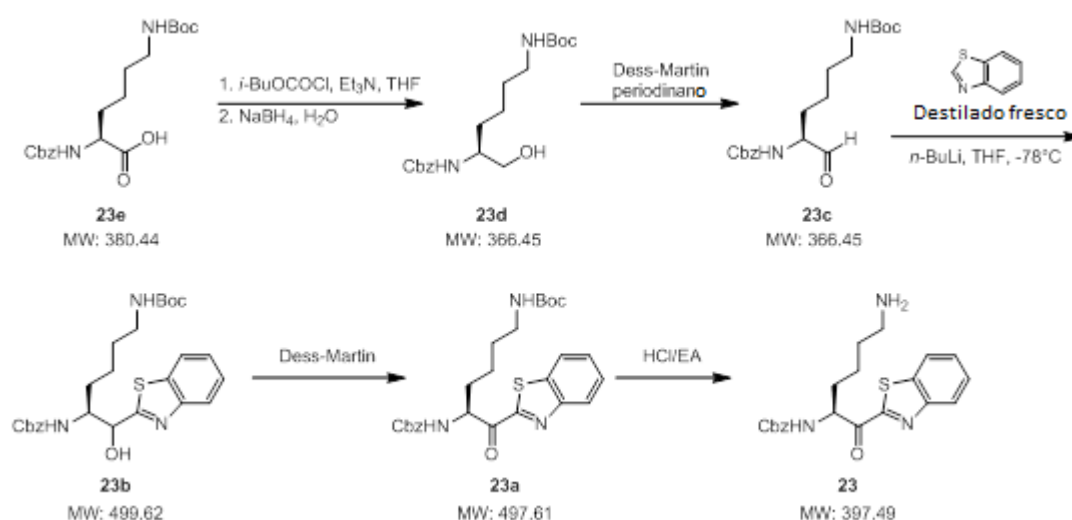
[0261] Benzil-*N*-[(5*S*)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-5-(tetrahidropiran-4-carbonilamino)hexil]carbamato (22a**).** A una solución de ácido tetrahidropiran-4-carboxílico (108 mg, 829.58 μ mol, 1.20 eq) en THF (5 mL) fueron adicionados HAU (390 mg, 1.03 mmol, 1.48 eq) y DIPEA (270 mg, 2.09 mmol, 3.02 eq) bajo 0°C. Después de ser agitados por 0.5 h bajo 0°C, benzil-*N*-[(5*S*)-5-amino-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-hexil]carbamato hidrocloreto (300 mg, 691.32 μ mol, 1.00 eq) fue adicionado y la mezcla resultante fue agitada a 28°C por 4.5 h. LC-MS indicó la reacción completada. La mezcla fue diluida con H₂O (15 mL x 2) y extraída con EA (20 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con H₂O (20 mL), secado sobre Na₂SO₄, filtrado y concentrado para dar benzil-*N*-[(5*S*)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-5-(tetrahidropiran-4-carbonilamino)hexil]carbamato (680 mg, crudo) como un sólido amarillo claro. Fue usado directamente en el siguiente paso sin futura purificación.

[0262] *N*-[(1*S*)-5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]tetrahidropiran-4-carboxamida (22**).** A una solución de benzil-*N*-[(5*S*)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-5-(tetrahidropiran-4-carbonilamino)hexil]carbamato (1.33 mmol, 1.00 eq) (0.68 g, crudo) en AcOH (5 mL) fue adicionado HBr/AcOH (1.33 mmol, 1.00 eq) (2 mL, 33% pureza) bajo N₂. La mezcla de reacción fue agitada a 30°C por 30 min. LC-MS

indicó que el producto deseado fue detectado. La mezcla fue diluida con H₂O (10 mL) y MeOH (2 mL), lavada con MTBE (10 mL x 2). La solución resultante fue liofilizada para dar un residuo, el cual fue purificado por HPLC preparativo (fase móvil: CH₃CN/H₂O/TFA) para dar *N*-[(1*S*)-5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]tetrahidropiran-4-carboxamida trifluoroacetato (45 mg) como un sólido amarillo. MS *m/z* = 376.1 (MH⁺).

Ejemplo 20. Preparación de Benzil-*N*-[(1*S*)-5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]carbamato (23**).**

Esquema 20



[0263] Tert-butil-*N*-[(5*S*)-5-(benziloxycarbonilamino)-6-hidroxi-hexil]carbamato (23d**).** A una solución de ácido (2*S*)-2-(benziloxycarbonilamino)-6-(tert-butoxicarbonilamino)-hexanoic (25.00 g, 65.72 mmol, 1.00 eq) en THF (250 mL) fue adicionado TEA (6.65 g, 65.72 mmol, 1.00 eq). La solución fue enfriada a -10 °C y luego gota a gota se adicionó iso-butilcloroformiato (9.87 g, 72.27 mmol, 1.10 eq) (Ha aparecido un suspendido). La suspensión resultante fue agitada por 2 h a 0 °C. La mezcla de reacción fue filtrada y enfriada a -10 °C. NaBH₄ (5.22 g, 138.00 mmol, 2.10 eq) fue disuelta en agua (50 mL) a 0 °C y la solución fue adicionada gota a gota a la solución de THF (Fuerte evolución de CO₂). La mezcla de reacción se dejó calentar a 30 °C y mezclada por 3 hr. La mezcla de reacción fue acidificada con solución 1M HCl, y la capa acuosa fue extraída con EA (400 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera; secado sobre Na₂SO₄, concentrado para dar un residuo, el cual fue purificado por cromatografía de columna rápida (PE:EA=2:1 to EA) para dar tert-butil-*N*-[(5*S*)-5-(benziloxycarbonilamino)-6-hidroxi-hexil]carbamato (19.30 g, 52.67 mmol, 80.1% rendimiento) como un aceite.

[0264] Tert-butil-N-[(5S)-5-(benziloxycarbonilamino)-6-oxo-hexil]carbamato

(23c). Una solución de tert-butil-N-[(5S)-5-(benziloxycarbonilamino)-6-hidroxi-hexil]carbamato (19.20 g, 52.39 mmol, 1.00 eq) en DCM (200 mL) fue enfriada a 0°C. Luego Dess-Martin Periodinano (22.22 g, 52.39 mmol, 1.00 eq) fue adicionado en porciones. La suspensión fue dejada calentar a temperatura ambiente (30 °C) y agitada 14 hr. TLC indico que el material de partida permanecía un poco. Una (100 mL: 100 mL) mezcla de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y una solución 1M Na₂S₂O₃ fue adicionada y el sistema bifásico resultante fue agitado vigorosamente por 30 min. La capa organica fue separada y la capa acuosa fue extraída con DCM (200 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron destiladas *en vacio* y el aceite resultante fue absorbido en EA (100 mL) y lavado cuatro veces con la mezcla NaHCO₃/Na₂S₂O₃, agua y salmuera, secado sobre Na₂SO₄ y concentrado *en vacio* para dar crudo tert-butil-N-[(5S)- 5-(benziloxycarbonilamino)-6-oxo-hexil]carbamato (17.33 g, crudo) como un aceite amarillo. Fue usado directamente en el paso siguiente sin futura purificación.

[0265] Tert-butil-N-[(5S)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-5-(benziloxycarbonilamino)-6-hidroxi-hexil]carbamato (23b).

Una solución de 1,3-benzotiazol (5.56 g, 41.16 mmol, 3.00 eq) en THF (100 mL) fue enfriada a -78 °C. Luego *n*-BuLi (2.5 M, 16.5 mL, 3.01 eq) (2.5 M en THF, 16.5 mL) fue adicionado gota a gota a -78 °C bajo N₂. Después de ser agitados por 1 h a -78°C, tert-butil-N-[(5S)-5-(benziloxycarbonilamino)-6-oxo-hexil]carbamato (13.72 mmol, 1.00 eq) (5 g, crudo) en THF fue adicionado gota a gota a -78 °C. La mezcla resultante fue agitada por otras 3 h a -78 °C. LC-MS indico que el material de partida había desaparecido y el producto deseado fue detectado. La reacción fue detenida con NH₄Cl (60 mL) y extraída con EA (100 mL). La capa orgánica fue separada, lavada con salmuera, secada sobre MgSO₄, filtrada y concentrada para dar un producto crudo, el cual fue purificado por cromatografía rápida en columna (PE: EA=5:1 to 3:1) para dar tert-butil-N-[(5S)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-5-(benziloxycarbonilamino)-6-hidroxi-hexil]carbamato (1.77 g, 3.54 mmol, 25.8% rendimiento) como un aceite amarillo.

[0266] Benzil-N-[(1S)-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)-5-(tert-butoxicarbonil-amino)pentil]carbamato (23a).

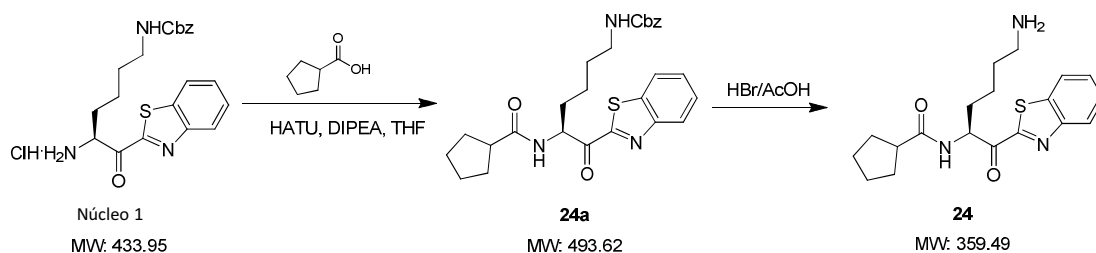
Una solución de tert-butil-N-[(5S)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-5-(benziloxycarbonilamino)-6 -hidroxi-hexil]carbamato (500 mg, 1.00 mmol, 1.00 eq) en DCM (6 mL) fue enfriada a 0°C. Luego Dess-Martin (430 mg, 1.01 mmol, 1.01 eq) fue adicionado en porciones. La suspensión se dejó calentar a temperatura ambiente (28 °C) y agitada 14 hr. TLC indicó el material de partida fue consumido completamente. Una (10 mL: 10 mL) mezcla de solución acuosa de

NaHCO₃ y una solución 1M Na₂S₂O₃ fueron adicionadas y el sistema bifásico resultante fue agitado vigorosamente por 30 min. La capa orgánica se separó y la capa acuosa fue extraída con DCM (20 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron destiladas en *vacío* y el aceite resultante se recogió en EA (20 mL) y se lavó cuatro veces con la mezcla NaHCO₃/Na₂S₂O₃, agua y salmuera, secado sobre Na₂SO₄ y concentrado en *vacío* para dar un crudo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar benzil-*N*-[(1*S*)-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)-5-(tert-butoxicarbonil-amino)pentil]carbamato (200 mg, 401.92 μmol, 40.2% rendimiento) como un sólido amarillo.

[0267] Benzil-*N*-[(1*S*)-5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]carbamato (23). A una solución de benzil-*N*-[(1*S*)-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)-5-(tert-butoxicarbonilamino) pentil]carbamato (200 mg, 401.92 μmol, 1.00 eq) en EA (6 mL) fue adicionado HCl/EA (4 M, 4 mL, 39.81 eq). La mezcla resultante fue agitada a 28 °C por 14 hr. Fue filtrado y la torta de filtración se diluyó con agua desionizada. La solución se liofilizó para dar benzil-*N*-[(1*S*)-5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]carbamato hidrocloreto (43.9 mg) como un sólido amarillo. MS *m/z* = 398.1 (MH⁺).

Ejemplo 21. Preparación de *N*-[(1*S*)-5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]ciclo-pentanecarboxamida (24).

Esquema 21



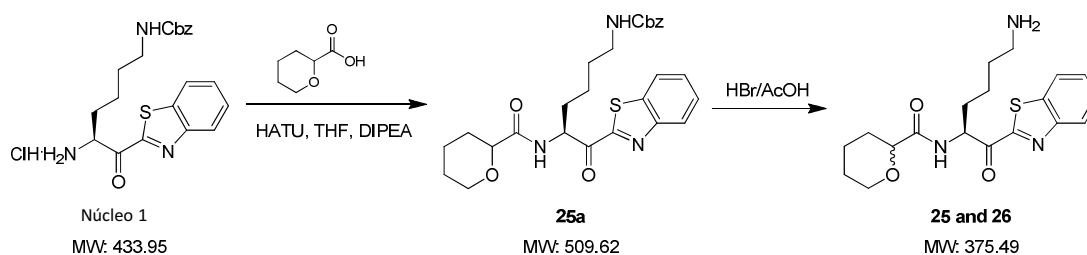
[0268] Benzil-*N*-[(5*S*)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-5-(ciclopentanecarbonilamino)-6-oxo-hexil]carbamato (24a). A una mezcla de benzil-*N*-[(5*S*)-5-amino-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-hexil]carbamato hidrocloreto (300 mg, 691.32 μmol, 1.00 eq), ácido ciclopentanecarboxílico (79 mg, 691.32 μmol, 1.00 eq), DIPEA (268 mg, 2.07 mmol, 3.00 eq) en THF (5 mL) fue adicionado HAU (315 mg, 829.58 μmol, 1.20 eq). La mezcla fue agitada 30 °C por 16 h. LC-MS indicó el material de partida fue consumido completamente. EA(50 mL) fue adicionado y la mezcla fue lavado con agua (20 mL x 2), secado sobre Na₂SO₄, concentrado para dar un crudo, el cual fue purificado por cromatografía en columna en silica gel (PE: EA=5: 1) para dar benzil-

N-[(5*S*)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-5-(ciclopentanecarbonilamino)-6-oxo-hexil]carbamato (280 mg, 567.24 μ mol, 82.1% rendimiento) como un sólido amarillo.

[0269] *N*-[(1*S*)-5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]ciclopentanecarboxamida (24). A una mezcla de benzil-*N*-[(5*S*)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-5-(ciclopentanecarbonilamino)-6-oxo-hexil]carbamato (280 mg, 567.24 μ mol, 1.00 eq) en AcOH (3 mL) fue adicionado HBr/AcOH (5.5 M, 1 mL). La mezcla fue agitada 30 °C por 1 h. LC-MS indicó el material de partida fue consumido completamente. Agua (50 mL) fue adicionada y extraída con MTBE (10 mL x 2). La capa acuosa fue liofilizada para dar un crudo, el cual fue purificado por HPLC preparativo (CH₃CN/H₂O/TFA) para dar *N*-[(1*S*)-5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]ciclopentanecarboxamida trifluoroacetato (21.63 mg, 60.17 μ mol, 10.6% rendimiento) como un sólido blanco. MS *m/z* = 360 (MH⁺). ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.22 (d, *J* = 7.6, 1H), 8.15 (d, *J* = 7.6, 1H), 7.69 – 7.61 (m, 2H), 5.68 (dd, *J* = 9.6, *J* = 4.0, 1H), 3.07 – 2.92 (m, 2H), 2.85 – 2.75 (m, 1H), 2.22 – 2.12 (m, 1H), 1.95 – 1.55 (m, 13H).

Ejemplo 22. Preparación de *N*-[(1*S*)-5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]tetrahidropiran-2-carboxamida (25/26).

Esquema 22

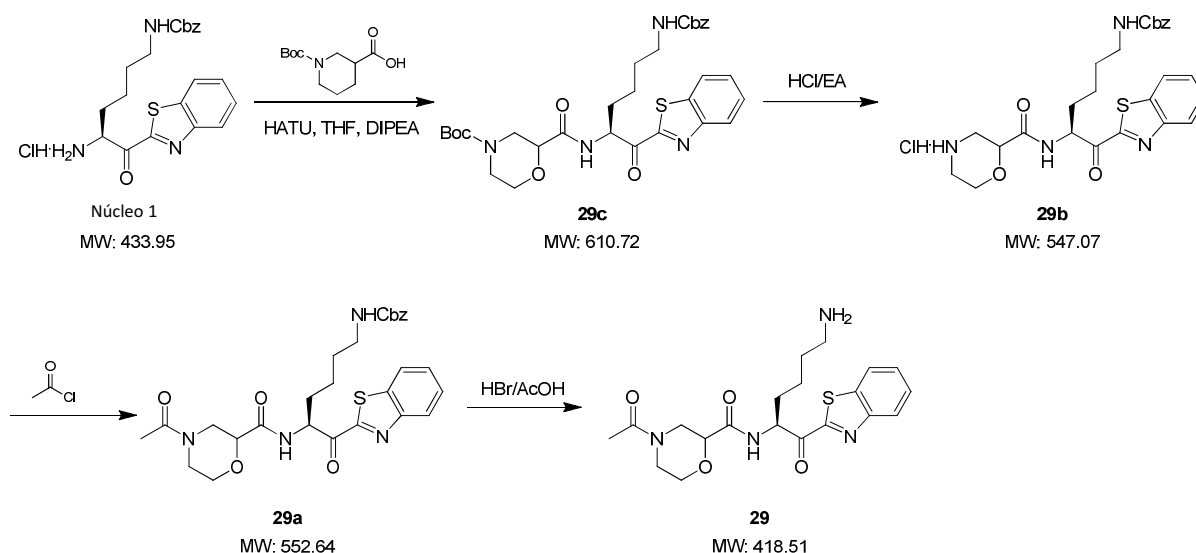


[0270] Benzil-*N*-[(5*S*)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-5-(tetrahidropiran-2-carbonilamino)hexil] carbamato (2). A una solución de ácido tetrahidropiran-2-carboxílico (108 mg, 829.88 μ mol, 1.20 eq) en THF (5 mL) fueron adicionados HAU (395 mg, 1.04 mmol, 1.50 eq) y DIPEA (270 mg, 2.09 mmol, 3.02 eq) bajo 0°C. Después de ser agitados por 0.5 h bajo 0°C, benzil-*N*-[(5*S*)-5-amino-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-hexil]carbamato hidrocloreto (300 mg, 691.32 μ mol, 1.00 eq) fue adicionado y la mezcla resultante fue agitada a 28°C por 4.5 h. LC-MS indicó la reacción completada. La mezcla fue diluida con H₂O (10 mL) y extraída con EA (20 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con H₂O (20 mL), secado sobre Na₂SO₄, filtrado y concentrado para dar benzil-*N*-[(5*S*)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-5-(tetrahidropiran-2-carbonilamino)hexil] carbamato (950 mg, crudo) como un aceite amarillo. Fue usado directamente en el siguiente paso sin futura purificación.

[0271] N-[(1S)-5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]tetrahidropiran-2-carboxamida (152/153). A una solución de benzil-*N*-[(5S)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-5-(tetrahidropiran-2-carbonil-amino)hexil]carbamato (1.86 mmol, 1.00 eq) (0.95 g, crudo) en AcOH (6 mL) fue adicionado HBr/AcOH (1.86 mmol, 1.00 eq) (2 mL, 33% pureza) bajo N₂. La mezcla de reacción fue agitada a 30°C por 1 h r. LC-MS indicó que el producto deseado fue detectado. La mezcla fue diluida con H₂O (10 mL) y MeOH (2 mL), lavada con MTBE (10 mL x 2). La solución resultante se liofilizó para dar un residuo, el cual fue purificado por HPLC preparativo (fase móvil: CH₃CN/H₂O/TFA) para dar *N*-[(1S)-5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]tetrahidropiran-2-carboxamida trifluoroacetatos (15 mg; Peak 1, **25**) y (13 mg; Peak 2, **26**) como solidos amarillos. MS *m/z* = 376.1 (MH⁺).

Ejemplo 23. Preparación de 4-acetil-*N*-[(1S)-5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]morfolin-2-carboxamida (**29**).

Esquema 23



[0272] Tert-butil-2-[[[(1S)-1-(1, 3-benzotiazol-2-carbonil)-5-(benzilocarbonil-amino)pentil]carbamoil]morfolin-4-carboxilato (29c**).** A una mezcla de ácido 4-tert-butoxicarbonilmorfolin-2-carboxilic (320 mg, 1.38 mmol, 1.20 eq), DIPEA (446 mg, 3.45 mmol, 3.00 eq) en THF (10 mL) fue adicionado HAU (525 mg, 1.38 mmol, 1.20 eq) a 0 °C y la mezcla fue agitada 0 °C por 0.5 h. Luego benzil-*N*-[(5S)-5-amino-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-hexil]carbamato hidrocloreuro (500 mg, 1.15 mmol, 1.00 eq) fue adicionado y la mezcla fue agitada 30 °C por 3 h. LC-MS indicó el material de partida fue consumido completamente. EA (30 mL) fue adicionado y la mezcla fue lavado con agua (10 mL x 2), secado sobre Na₂SO₄, concentrado para dar un crudo, el cual fue purificado por cromatografía en columna en silica gel (PE: EA=3: 1 to PE: EA=1: 1) para dar tert-butil-2-[[[(1S)-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)-5-

(benziloxycarbonilamino)pentil]carbamoil]morfolin-4-carboxilato (600 mg, crudo) como un sólido amarillo.

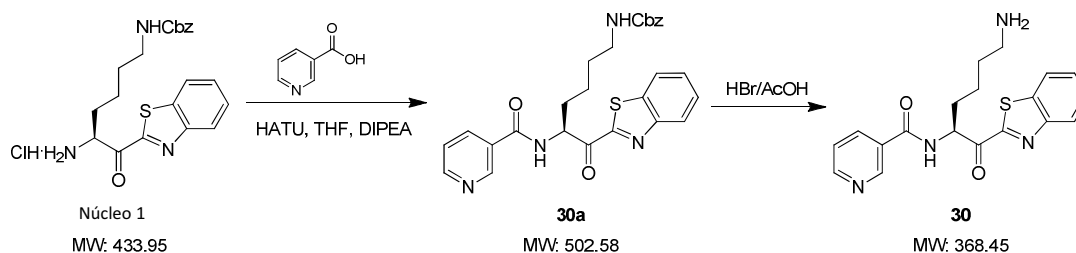
[0273] Benzil-N-[(5S)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-5-(morfolin-2-carbonilamino)-6-oxo-hexil]carbamato (29b). A una mezcla de tert-butil-2-[[[(1S)-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)-5-(benziloxycarbonilamino)pentil]carbamoil]morfolin-4-carboxilato (600 mg, 982.45 μmol , 1.00 eq) en EA (5 mL) fue adicionado HCl/EA (4 M, 1 mL). La mezcla fue agitada 30 °C por 2 hr. TLC (PE: EA=1 :1) indicó el material de partida fue consumido completamente. La mezcla fue filtrado para dar benzil-N-[(5S)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-5-(morfolin-2-carbonilamino)-6-oxo-hexil]carbamato hidrocioruro (300 mg, 548.39 μmol , 55.8% rendimiento) como un sólido amarillo claro.

[0274] Benzil-N-[(5S)-5-[(4-acetilmorfolin-2-carbonil)amino]-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-hexil]carbamato (29a). A una mezcla de benzil-N-[(5S)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-5-(morfolin-2-carbonilamino)-6-oxo-hexil]carbamato hidrocioruro (300 mg, 548.39 μmol , 1.00 eq), TEA (166 mg, 1.65 mmol, 3.00 eq) en DCM (5 mL) fue adicionado cloruro de acetilo (86 mg, 1.10 mmol, 2.00 eq) gota a gota a 0 °C bajo N_2 . La mezcla fue agitada 0 °C bajo N_2 por 10 min. LC-MS indicó el material de partida fue consumido completamente. DCM (20 mL) fue adicionado y la mezcla fue lavado con agua (10 mL x 3), secado sobre Na_2SO_4 , concentrado para dar benzil-N-[(5S)-5-[(4-acetilmorfolin-2-carbonil)amino]-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-hexil]carbamato (200 mg, 361.90 μmol , 67.0% rendimiento) como un sólido amarillo.

[0275] 4-acetil-N-[(1S)-5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]morfolin-2-carboxamida (29). A una mezcla de benzil-N-[(5S)-5-[(4-acetilmorfolin-2-carbonil)amino]-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-hexil]carbamato (200 mg, 361.90 μmol , 1.00 eq) en AcOH (3 mL) fue adicionado HBr/AcOH (5.5 M, 1 mL). La mezcla fue agitada 30 °C por 1 h. LC-MS indicó el material de partida fue consumido completamente. Agua (40 mL) fue adicionado y la mezcla fue extraída con MTBE (10 mL x 2). La capa acuosa fue liofilizada para dar un crudo, el cual fue purificado por HPLC preparativo ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$) para dar 4-acetil-N-[(1S)-5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]morfolin-2-carboxamida trifluoroacetato (14.46 mg, 27.15 μmol , 7.5% rendimiento) como un sólido blanco. MS m/z = 419.1 (MH^+).

Ejemplo 24. Preparación de *N*-[(1*S*)-5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]piridina-3-carboxamida (**30**).

Esquema 24

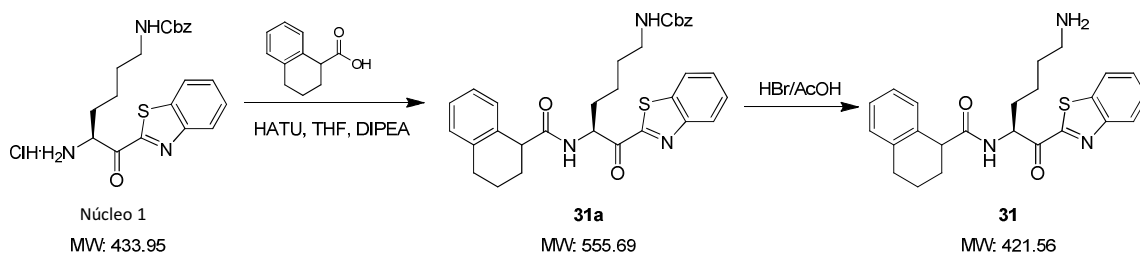


[0276] Benzil-*N*-[(5*S*)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-5-(piridina-3-carbonilamino)hexil]carbamato (30a**).** A una solución de ácido nicotínico (102 mg, 829.58 μmol , 1.20 eq) en THF (8 mL) fueron adicionados DIPEA (268 mg, 2.07 mmol, 3.00 eq) y HAU (315 mg, 829.58 μmol , 1.20 eq) a 0 °C, la mezcla de reacción fue agitada a 0 °C por 15 min. Luego benzil-*N*-[(5*S*)-5-amino-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-hexil]carbamato hidrocloreto (300 mg, 691.32 μmol , 1.00 eq) fue adicionado a 0 °C, la mezcla de reacción fue agitada a 30 °C por otras 3 h. LC-MS indicó el material de partida fue consumido completamente. La reacción fue detenida con H₂O (30 mL) y luego extraída con EA (20 mL x 2), las fases orgánicas fueron combinadas, lavadas con salmuera saturada (30 mL) y concentradas para dar benzil-*N*-[(5*S*)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-5-(piridina-3-carbonilamino)hexil]carbamato (638 mg, crudo) como un sólido, que se utilizó directamente sin purificación adicional.

[0277] *N*-[(1*S*)-5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]piridina-3-carboxamida (30**).** A una solución de benzil-*N*-[(5*S*)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-5-(piridina-3-carbonilamino)hexil]carbamato (638 mg, 1.27 mmol, 1.00 eq) en AcOH (3 mL) fue adicionado HBr/AcOH (1 mL, 33% pureza). La mezcla de reacción fue agitada a 30 °C por 1 h. LC-MS indicó el material de partida fue consumido completamente. La reacción fue detenida con H₂O (10 mL) y lavada con MTBE (20 mL). La fase orgánica fue extraída con H₂O (20 mL x 2) y las fases acuosas se combinaron y se liofilizaron para dar un producto crudo, el cual fue purificado por HPLC preparativo (CH₃CN/H₂O/TFA) para dar *N*-[(1*S*)-5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]piridina-3-carboxamida trifluoroacetato (50.96 mg, 105.62 μmol , 8.3% rendimiento, 38.2% ee) como un sólido amarillo. MS *m/z* = 369.1 (MH⁺).

Ejemplo 25. Preparación de *N*-[(1*S*)-5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]tetralin-1-carboxamida (**31**).

Esquema 25

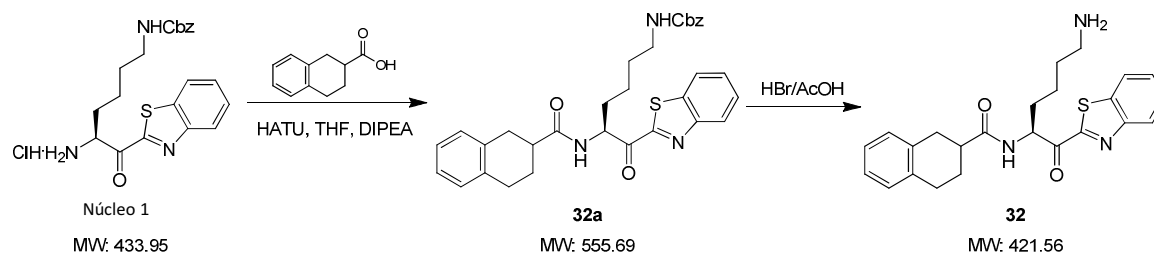


[0278] Benzil-*N*-[(5*S*)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-5-(tetralin-1-carbonilamino)hexil]carbamato (31a**).** A una solución de ácido tetralin-1-carboxílico (150 mg, 851.26 μ mol, 1.23 eq) en THF (5 mL) fueron adicionados HAU (390 mg, 1.03 mmol, 1.48 eq) y DIPEA (270 mg, 2.09 mmol, 3.02 eq) bajo 0 °C. Después de ser agitados por 0.5 h bajo 0°C, benzil- *N*-[(5*S*)-5-amino-6-(1,3-benzotiazol -2-il)-6-oxo-hexil]carbamato hidrocloreto (300 mg, 691.32 μ mol, 1.00 eq) fue adicionado y la mezcla resultante fue agitada a 28°C por 5.5 h. LC-MS indicó la reacción completada. La mezcla fue diluida con H₂O (10 mL) y extraída con EA (20 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con H₂O (20 mL), secado sobre Na₂SO₄, filtrado y concentrado para dar benzil-*N*-[(5*S*)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-5-(tetralin-1-carbonilamino)hexil]carbamato (660.00 mg, crudo) como un aceite amarillo. Fue usado directamente en el siguiente paso sin futura purificación.

[0279] *N*-[(1*S*)-5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]tetralin-1-carboxamida (31**).** A una solución de benzil-*N*-[(5*S*)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-5-(tetralin-1- carbonilamino)hexil]carbamato (1.19 mmol, 1.00 eq) (0.66 g, crudo) en AcOH (6 mL) fue adicionado HBr/AcOH (1.19 mmol, 1.00 eq) (2 mL, 33% pureza) bajo N₂. La mezcla de reacción fue agitada a 28°C por 1 h r. LC-MS indicó que el producto deseado fue detectado. La mezcla fue diluida con H₂O (10 mL) y MeOH (2 mL), lavada con MTBE (10 mL x 2). La solución resultante fue diluida con H₂O y luego liofilizada para dar un residuo, el cual fue purificado por HPLC preparativo(CH₃CN/H₂O/TFA) para dar *N*-[(1*S*)-5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]tetralin-1- carboxamida trifluoroacetato (70 mg) como un sólido amarillo. MS *m/z* = 422.1 (MH⁺).

Ejemplo 26. Preparación de *N*-[(1*S*)-5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]tetralin-2-carboxamida (**32**).

Esquema 26

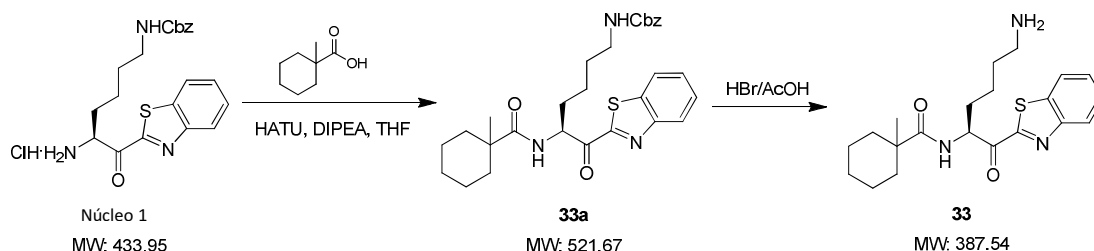


[0280] Benzil-*N*-[(5*S*)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-5-(tetralin-2-carbonilamino)hexil]carbamato (32a**).** A una solución de ácido tetralin-2-carboxílico (150 mg, 851.26 μ mol, 1.23 eq) en THF (5 mL) fueron adicionados HAU (390 mg, 1.03 mmol, 1.48 eq) y DIPEA (270 mg, 2.09 mmol, 3.02 eq) bajo 0°C. Después de ser agitados por 0.5 h bajo 0°C, benzil-*N*-[(5*S*)-5-amino-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-hexil]carbamato hidrocloreuro (300 mg, 691.32 μ mol, 1.00 eq) fue adicionado y la mezcla resultante fue agitada a 28°C por 5.5 h. LC-MS indicó la reacción completada. La mezcla fue diluida con H₂O (15 mL x 2) y extraída con EA (20 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con H₂O (20 mL), secado sobre Na₂SO₄, filtrado y concentrado para dar benzil-*N*-[(5*S*)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-5-(tetralin-2-carbonilamino)hexil]carbamato (700 mg, crudo) como un sólido amarillo. Fue usado directamente en el siguiente paso sin futura purificación.

[0281] *N*-[(1*S*)-5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]tetralin-2-carboxamida (32**).** A una solución de benzil-*N*-[(5*S*)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-5-(tetralin-2-carbonilamino)hexil]carbamato (1.26 mmol, 1.00 eq) (0.7 g, crudo) en AcOH (5 mL) fue adicionado HBr/AcOH (1.26 mmol, 1.00 eq) (2 mL) bajo N₂. La mezcla de reacción fue agitada a 28 °C por 0.5 hr. LC-MS indicó que el producto deseado fue detectado. La mezcla fue diluida con H₂O (10 mL) y MeOH (2 mL), lavada con MTBE (10 mL x 2). La solución resultante fue diluida con H₂O y luego liofilizada para dar un residuo, el cual fue purificado por HPLC preparativo (CH₃CN/H₂O/TFA) para dar el producto, pero LC-MS indicó que no era lo suficientemente puro. Por lo tanto, se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativo (CH₃CN/H₂O/TFA) para dar una solución, la cual fue liofilizada para dar *N*-[(1*S*)-5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]tetralin-2-carboxamida trifluoroacetato (52 mg) como un sólido amarillo. MS *m/z* = 422.2 (MH⁺).

Ejemplo 27. Preparación de *N*-[(1*S*)-5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]-1-metil-ciclohexanecarboxamida (**33**).

Esquema 27.



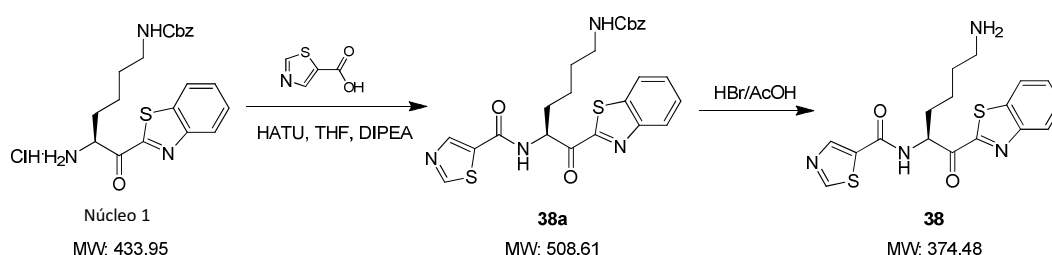
[0282] Benzil-*N*-[(5*S*)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-5-[(1-metilciclohexanecarbonil)-amino]-6-oxo-hexil]carbamato (33a**).** A una mezcla de ácido 1-metilciclohexanecarboxílico (118 mg, 829.58 μ mol, 1.20 eq) y DIPEA (268 mg, 2.07 mmol, 3.00 eq) en THF (5 mL) fue adicionado HAU (315 mg, 829.58 μ mol, 1.20 eq) a 0 °C, la mezcla de reacción fue agitada a 0 °C por 15 min. Luego benzil-*N*-[(5*S*)-5-amino-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-hexil]carbamato hidrocloreuro (300 mg, 691.32 μ mol, 1.00 eq) fue adicionado a 0 °C, la reacción fue agitada a 20 °C por otras 3 h. LC-MS indicó el material de partida fue consumido completamente. La reacción fue detenida con H₂O (10 mL) y extraída con EA (20 mL x 2). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (20 mL x 2) y concentradas para dar benzil-*N*-[(5*S*)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-5-[(1-metilciclohexanecarbonil)amino]-6-oxo-hexil]carbamato (704 mg, crudo) como un aceite amarillo, que se utilizó directamente sin purificación adicional.

[0283] *N*-[(1*S*)-5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]-1-metil-ciclohexanecarboxamida (33**).** A una solución de benzil-*N*-[(5*S*)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-5-[(1-metilciclohexanecarbonil) amino]-6-oxo-hexil]carbamato (704 mg, 1.26 mmol, 1.00 eq) en AcOH (3 mL) fue adicionado HBr/AcOH (1 mL, 33% pureza). La mezcla de reacción fue agitada a 20 °C por 3 h. LC-MS indicó el material de partida fue consumido completamente. La reacción fue detenida con H₂O (10 mL) y lavada con MTBE (20 mL). La fase orgánica fue extraída con H₂O (20 mL x 2) y las fases acuosas se combinaron y se liofilizaron para dar un crudo, el cual fue purificado por HPLC preparativo (CH₃CN/H₂O/TFA) para dar *N*-[(1*S*)-5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]-1-metil -ciclohexanecarboxamida trifluoroacetato (50.68 mg, 101.04 μ mol, 8.0% rendimiento, 73.1% ee) como un sólido amarillo. MS *m/z* = 388 (MH⁺). ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.19 (d, *J* = 7.6, 1H), 8.12 (d, *J* = 7.6, 1H), 7.66 – 7.59 (m, 2H), 5.58 (dd, *J* = 10.0, *J* = 4.0, 1H), 3.05 – 2.94 (m, 2H),

(dd, $J = 8.2$, $J = 4.2$, 1H), 4.06 – 4.04 (m, 1H), 3.93 – 3.90 (m, 1H), 3.00 – 2.95 (m, 2H), 2.28 – 2.15 (m, 2H), 1.97 – 1.81 (m, 4H), 1.77 – 1.65 (m, 2H), 1.59 – 1.51 (m, 2H). Compuesto **35** (41.00 mg, 86.23 μ mol, 8.3% rendimiento) MS $m/z = 362$ (MH^+). 1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ 8.21 (dd, $J = 7.6$, 1H), 8.13 (dd, $J = 7.6$, 1H), 7.68 – 7.60 (m, 2H), 5.71 – 5.64 (m, 1H), 4.39 (dd, $J = 8.2$, $J = 5.4$, 1H), 4.03 (q, $J = 7.0$, 1H), 3.89 (q, $J = 7.4$, 1H), 3.01 – 2.95 (m, 2H), 2.30 – 2.15 (m, 2H), 2.03 – 1.82 (m, 4H), 1.77 – 1.65 (m, 2H), 1.61 – 1.55 (m, 2H).

Ejemplo 29. Preparación de *N*-[(1*S*)-5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]tiazol-5-carboxamida (**38**).

Esquema 29



[0286] Benzil-*N*-[(5*S*)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-5-(tiazol-5-

carbonilamino)hexil]carbamato (38a**).**

 A una mezcla de ácido tiazol-5-carboxílico (107 mg, 829.58 μ mol, 1.20 eq) en THF (5 mL) fueron adicionados HAU (315 mg, 829.58 μ mol, 1.20 eq) y DIPEA (268 mg, 2.07 mmol, 3.00 eq) a 0 °C, la reacción fue agitada a 0 °C por 15 min. Luego benzil-*N*-[(5*S*)-5-amino-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-hexil]carbamato hidrocloreuro (300 mg, 691.32 μ mol, 1.00 eq) fue adicionado a 0 °C, la mezcla de reacción fue agitada a 20 °C por o tras 3 h. LC-MS indicó el material de partida fue consumido completamente. La reacción fue detenida con H_2O (10 mL), extraída con EA (20 mL x 2). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (20 mL x 2) y evaporaron para dar benzil-*N*-[(5*S*)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-5-(tiazol-5- carbonilamino)hexil]carbamato (497 mg, crudo) como un sólido rojo.

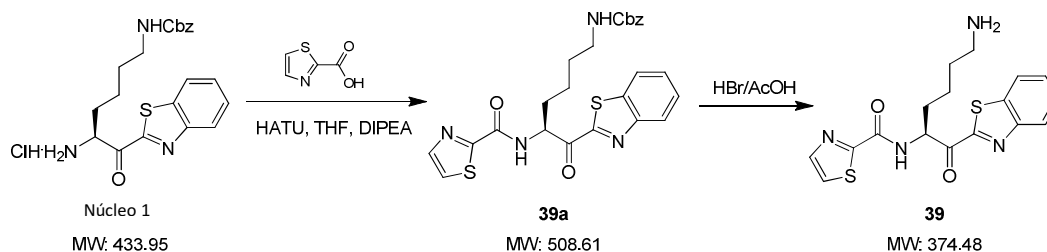
[0287] *N*-[(1*S*)-5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]tiazol-5-

carboxamida (38**).** A una solución de benzil-*N*-[(5*S*)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-5-(tiazol-5- carbonilamino)hexil]carbamato (497 mg, 977.17 μ mol, 1.00 eq) en AcOH (3 mL) fue adicionado HBr/AcOH (1 mL, 33% pureza) a 0 °C. La mezcla fue agitada 20 °C por 1 h. LC-MS indicó la reacción completada. H_2O (10 mL) fue adicionado, la solución fue lavada con MTBE (20 mL). La fase orgánica fue extraída con H_2O (20 mL x 2) y las fases acuosas se combinaron y se liofilizaron para dar un residuo, el cual fue purificado por HPLC preparativo ($CH_3CN/H_2O/TFA$), para dar *N*-[(1*S*)-5-

amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]tiazol-5-carboxamida trifluoroacetato (139.46 mg, 285.49 μ mol, 29.2% rendimiento, 82.2% ee) como un sólido amarillo. MS m/z = 375.1(MH⁺).

Ejemplo 30. Preparación de N-[(1S)-5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]tiazol-2-carboxamida (39).

Esquema 30



[0288] Benzil-N-[(5S)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-5-(tiazol-2-

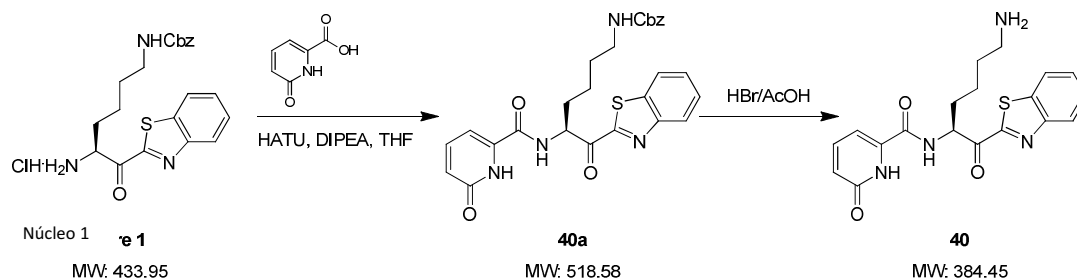
carbonilamino)hexil]carbamato (39a). A una solución de ácido tiazol-2-carboxílico (110 mg, 851.79 μ mol, 1.23 eq) en THF (6 mL) fueron adicionados HAU (390 mg, 1.03 mmol, 1.48 eq) y DIPEA (270 mg, 2.09 mmol, 3.02 eq) bajo 0°C. Después de ser agitados por 0.5 h bajo 0°C, benzil-N-[(5S)-5-amino-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-hexil]carbamato hidrocloreuro (300 mg, 691.32 μ mol, 1.00 eq, HCl) fue adicionado y la mezcla resultante fue agitada a 28°C por 14 h. Fue diluida con H₂O (10 mL) y extraída con EA (15 mL x 2). Las capas orgánicas fueron combinadas, secado sobre Na₂SO₄, filtrado y concentrado para dar benzil-N-[(5S)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-5-(tiazol-2-carbonilamino)hexil]carbamato (510 mg, crudo) como un sólido amarillo. Se utilizó directamente para el siguiente paso sin purificación adicional.

[0289] N-[(1S)-5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]tiazol-2-

carboxamida (39). A una solución de benzil-N-[(5S)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-5-(tiazol-2-carbonilamino)hexil]carbamato (1.00 mmol, 1.00 eq) (0.51 g, crudo) en AcOH (5 mL) fue adicionado HBr/AcOH (1.00 mmol, 1.00 eq) (2 mL, 33% pureza) bajo N₂. La mezcla de reacción fue agitada a 28 °C por 1 hr. LC-MS indicó que el producto deseado fue detectado. La mezcla fue diluida con H₂O (10 mL) y MeOH (2 mL), lavada con MTBE (10 mL x 2). La solución resultante fue diluida con H₂O (80 mL) y luego liofilizada para dar un residuo, el cual fue purificado por HPLC preparativo (CH₃CN/H₂O/TFA) para dar N-[(1S)-5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]tiazol-2-carboxamida trifluoroacetato (20 mg) como un sólido amarillo. MS m/z = 375.0 (MH⁺).

Ejemplo 31. Preparación de N-[(1S)-5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]-6-oxo-1H-piridina-2-carboxamida (40).

Esquema 31

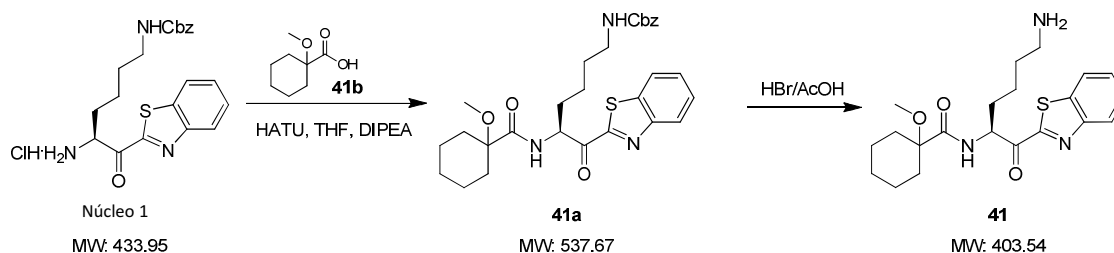


[0290] Benzil-N-[(5S)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-5-[(6-oxo-1H-piridina-2-carbonil)amino]hexil]carbamato (40a). Una solución de ácido 6-oxo-1H-piridina-2-carboxílico (115 mg, 829.59 μmol , 1.20 eq), DIPEA (268 mg, 2.07 mmol, 3.00 eq) y HAU (315 mg, 829.58 μmol , 1.20 eq) en THF (3 mL) fue agitada a 0 °C por 15 min. Luego benzil-N-[(5S)-5-amino-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo -hexil]carbamato hidrocloreto (300 mg, 691.32 μmol , 1.00 eq) fue adicionado a 0 °C, la mezcla resultante fue agitada a 25 °C por otra 3 h. LC-MS indicó la reacción completada. H₂O (10 mL) fue adicionado y extraída con EA (20 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (20 mL) y concentrado para dar benzil-N-[(5S)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-5-[(6-oxo-1H-piridina-2-carbonil)amino]hexil]carbamato (612 mg, crudo) como un sólido amarillo.

[0291] N-[(1S)-5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]-6-oxo-1H-piridina-2-carboxamida (40). A una solución de benzil-N-[(5S)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-5-[(6-oxo-1H-piridina-2-carbonil)amino]hexil]carbamato (612 mg, 1.18 mmol, 1.00 eq) en AcOH (3 mL) fue adicionado HBr/AcOH (1 mL, 33% pureza) a 0 °C. La mezcla de reacción fue agitada a 20 °C por 1 h. LC-MS indicó que se detectó el compuesto deseado. La reacción fue detenida con H₂O (10 mL), lavada con MTBE (20 mL). La fase orgánica fue extraída con H₂O (20 mL x 2) y las fases acuosas se combinaron y se liofilizaron para dar un producto crudo, el cual fue purificado por HPLC preparativo (CH₃CN/H₂O/TFA) para dar N-[(1S)-5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]-6-oxo-1H-piridina-2-carboxamida trifluoroacetato (51.45 mg, 103.22 μmol , 80.4% rendimiento, 74.1% ee) como un sólido amarillo. MS m/z = 385.1 (MH⁺).

Ejemplo 32. Preparación de (S)-N-(6-amino-1-(benzo[d]tiazol-2-il)-1-oxohexan-2-il)-1-metoxiciclohexanecarboxamida (41).

Esquema 32



[0292] Ácido 1-metoxiciclohexanecarboxílico (41b). A una solución de ciclohexanone (2.00 g, 20.38 mmol, 1.00 eq) en CHCl_3 (2.43 g, 20.38 mmol, 1.00 eq) (10 mL) fue adicionado una solución de KOH (10.00 g, 178.22 mmol, 8.74 eq) en MeOH (10 mL) a 0-5°C. La mezcla resultante fue agitada a 23 °C por 3 hr. La suspensión fue filtrada y el filtrado fue concentrado para dar un crudo, que se diluyó con H_2O (20 mL) y extraído con EA (20 mL x 2). Luego la capa acuosa se ajustó to pH = 5-6 con HCl (1 M). La solución resultante fue extraída con DCM (40 mL x 2). Las capas orgánicas fueron combinadas, secado sobre Na_2SO_4 , filtrado y concentrado para dar ácido 1-metoxiciclohexanecarboxílico (1.21 g, 7.65 mmol, 37.53% rendimiento) como un aceite amarillo.

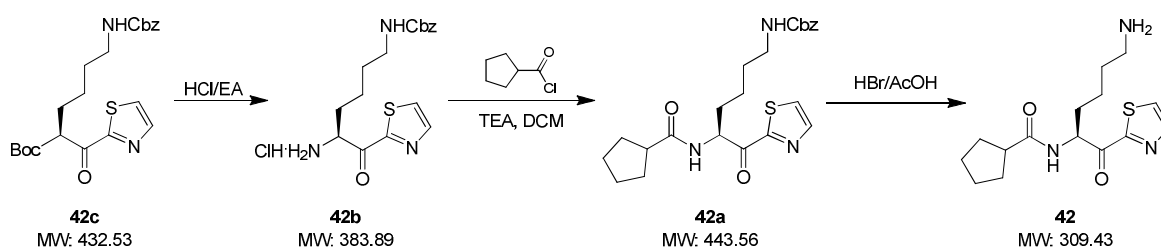
[0293] Benzil-N-[(5S)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-5-[(1-metoxiciclohexanecarbonil)amino]-6-oxo-hexil]carbamato (41a). A una solución de ácido 1-metoxiciclohexanecarboxílico (164 mg, 1.04 mmol, 1.50 eq) en THF (6 mL) fueron adicionados HAU (390 mg, 1.03 mmol, 1.48 eq) y DIPEA (300 mg, 2.32 mmol, 3.36 eq) bajo 0 °C. Después de ser agitados por 0.5 h bajo 0°C, benzil-N-[(5S)-5-amino-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-hexil]carbamato hidrocloreuro (300 mg, 691.32 μmol , 1.00 eq) fue adicionado y la mezcla resultante fue agitada a 20°C por 14 h. Fue diluido con H_2O (10 mL) y extraída con EA (15 mL x 2). Las capas orgánicas fueron combinadas, secado sobre Na_2SO_4 , filtrado y concentrado para dar benzil-N-[(5S)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-5-[(1-metoxiciclohexanecarbonil)amino]-6-oxo-hexil]carbamato (830 mg, crudo) como un sólido amarillo. Se utilizó directamente para el siguiente paso sin purificación adicional.

[0294] (S)-N-(6-amino-1-(benzo[d]tiazol-2-il)-1-oxohexan-2-il)-1-metoxiciclohexanecarboxamida (41). A una solución de benzil-N-[(5S)-6-(1,3-benzotiazol-2-il)-5-[(1-metoxiciclohexanecarbonil) amino]-6-oxo-hexil]carbamato (1.00 eq) (0.83 g, crudo) en AcOH (5 mL) fue adicionado HBr/AcOH (1.00 eq) (1.5 mL, 33% pureza) bajo N_2 . La mezcla de reacción fue agitada a 18 °C por 1 hr. La mezcla fue diluida con H_2O (100 mL) y lavada con MBTE (40 mL). La capa acuosa

fue liofilizada para dar un residuo, el cual fue purificado por HPLC preparativo (CH₃CN/H₂O/TFA) para dar una solución. La solución se liofilizó para dar *N*-[(1*S*)-5-amino-1-(1,3-benzotiazol-2-carbonil)pentil]-1-metoxi-ciclohexanecarboxamida trifluoroacetato (55 mg, 106.27 μ mol) como un sólido amarillo claro. MS *m/z* = 404.2 (MH⁺).

Ejemplo 33. Preparación de *N*-[(1*S*)-5-amino-1-(tiazol-2-carbonil)pentil]ciclopentanecarboxamida (42).

Esquema 33



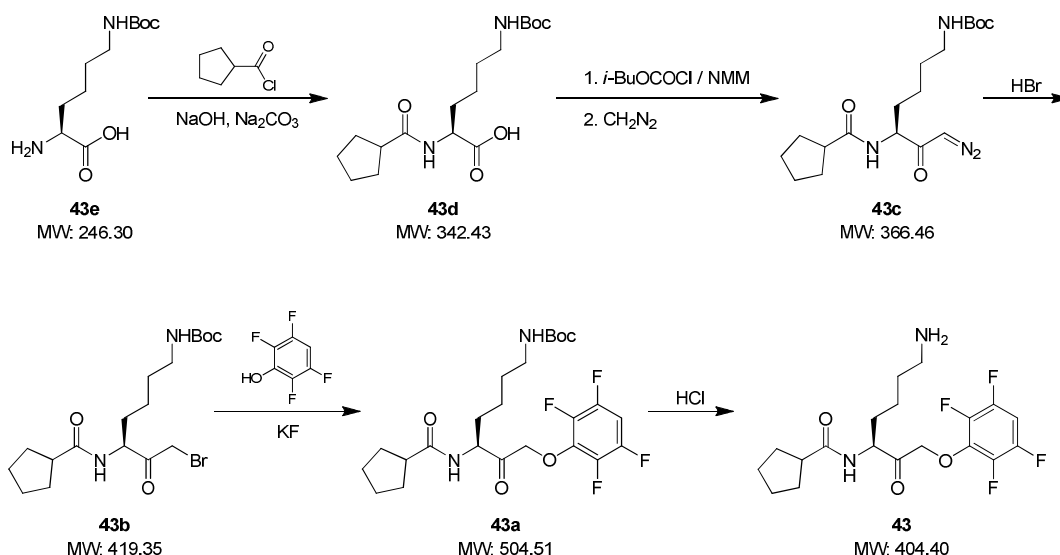
[0295] Benzil-*N*-[(5*S*)-5-amino-6-oxo-6-tiazol-2-il-hexil]carbamato (42b). A una solución de tert-butil-*N*-[(1*S*)-5-(benziloxycarbonilamino)-1-(tiazol-2-carbonil)pentil]carbamato (300 mg, 670.32 μ mol, 1.00 eq) en EA (10 mL) fue adicionado HCl/EA (4 M, 2 mL, 11.93 eq). La mezcla de reacción fue agitada a 10 °C por 14 hr. LC-MS que indica el material de partida permanecía y se detectó el producto deseado. HCl/EA (4 M, 2.00 mL, 11.93 eq) fue adicionado. Luego la mezcla de reacción fue agitada a 10 °C por otras 4 hr. TLC (PE: EA=3:1) indicó el material de partida fue consumido completamente. Fue concentrado para dar benzil-*N*-[(5*S*)-5-amino-6-oxo-6-tiazol-2-il-hexil]carbamato hidrocloreuro (310 mg, crudo, HCl) como un sólido café. Fue usado directamente en el siguiente paso sin futura purificación.

[0296] Benzil-*N*-[(5*S*)-5-amino-6-oxo-6-tiazol-2-il-hexil]carbamato (42a). A una solución de benzil-*N*-[(5*S*)-5-amino-6-oxo-6-tiazol-2-il-hexil]carbamato hidrocloreuro (300 mg, 781.47 μ mol, 1.00 eq, HCl) en DCM (10 mL) fue adicionado TEA (240 mg, 2.37 mmol, 3.04 eq) y cloruro de ciclopentanecarbonilo (130 mg, 980.47 μ mol, 1.25 eq). La mezcla de reacción fue agitada a 10 °C por 3 hr. LC-MS indicó el material de partida fue consumido y el mayor producto deseado. La solución fue lavada con H₂O (15 mL x 2). La capa acuosa fue extraída con DCM (20 mL x 2). Las capas orgánicas fueron combinadas, lavadas con salmuera (100 mL), secadas sobre Na₂SO₄, filtradas y concentradas para dar un crudo. El crudo fue purificado por cromatografía en columna (PE: EA=4: 1 to 2: 1) para dar benzil-*N*-[(5*S*)-5-(ciclopentanecarbonilamino)-6-oxo-6-tiazol-2-il-hexil]carbamato (230 mg, 482.23 μ mol, 61.7% rendimiento, 93% pureza) como un sólido amarillo.

[0297] N-[(1S)-5-amino-1-(tiazol-2-carbonil)pentil]ciclopentanecarboxamida

(42). A una solución de benzil-*N*-[(5S)-5-(ciclopentanecarbonilamino)-6-oxo-6-tiazol-2-il -hexil]carbamato (210 mg, 473.44 μ mol, 1.00 eq) en AcOH (5 mL) fue adicionado HBr/AcOH (2 mL, 33% pureza) bajo N₂. La mezcla de reacción fue agitada a 15°C por 1 hr. LC-MS indicó que el material de partida permanecía y se detectó el producto deseado. La mezcla fue agitada 15 °C por otra 1 hr. LC-MS indicó que el material de partida permanecía y se detectó el producto deseado. La mezcla fue agua desionizada (20 mL) y MeOH (2 mL), lavada con MTBE (20 mL x 2). La solución resultante fue diluida con agua desionizada (80 mL) y luego liofilizada para dar un residuo, que fue ajustado a pH=7-8 con solución acuosa saturada NaHCO₃. La solución resultante fue diluida con agua desionizada (80 mL) y luego liofilizada de nuevo para dar un residuo, el cual fue purificado por HPLC preparativo(CH₃CN/H₂O/TFA) para dar *N*-[(1S)-5-amino-1-(tiazol-2-carbonil)pentil]ciclopentanecarboxamida trifluoroacetato (53 mg) como un sólido amarillo. MS m/z = 304.2 (MH⁺).

Ejemplo 34. Preparación de *N*-[(1S)-5-amino-1-[2-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)acetil]pentil]ciclopentanecarboxamida (43).

Esquema 34**[0298] Ácido****(2S)-6-(tert-butoxycarbonilamino)-2-**

(ciclopentanecarbonilamino)hexanoic (43d). A una solución de ácido (2S)-2-amino-6-(tert-butoxycarbonilamino)hexanoic (5.00 g, 20.30 mmol, 1.00 eq) en H₂O (40 mL) fueron adicionados NaOH (820 mg, 20.50 mmol, 1.01 eq) y Na₂CO₃ (2.58 g, 24.36 mmol, 1.20 eq). Después de ser agitados por 10 min, fue enfriada a 0 °C y cloruro de ciclopentanecarbonil (2.96 g, 22.33 mmol, 1.10 eq) en EA (20 mL) fue adicionado bajo 0 °C. La mezcla de reacción fue agitada a 10 °C por 14 h. EA was

removed y luego solution fue enfriada a 0 °C, el pH fue ajustado a 6-7 con KHSO₄ sólido. La suspensión fue filtrado y la torta de filtrado fue lavada con PE (60 mL) y dried en *vacío* para dar ácido (2S)-6-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(ciclopentanecarbonilamino)hexanoic (4.50 g, crudo) como un sólido blanco.

[0299] Tert-butil-N-[(5S)-5-(ciclopentanecarbonilamino)-7-diazo-6-oxo-heptil] carbamato (43c). A una solución de ácido (2S)-6-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(ciclopentane-carbonilamino)hexanoic (2.00 g, 5.84 mmol, 1.00 eq) en THF (20 mL) fue adicionado Cloroformiato de isobutilo (798 mg, 5.84 mmol, 1.00 eq) y NMM (591 mg, 5.84 mmol, 1.00 eq). La mezcla fue agitada -20 °C por 2 h bajo N₂. Luego diazometane (491 mg, 11.68 mmol, 2.00 eq) fue adicionado. La mezcla fue agitada 0 °C por 10 h. La mezcla fue diluida con H₂O (20 mL), extraída con EA (20 mL x 3). Las capas orgánicas fueron combinadas, secado sobre Na₂SO₄, filtrado y concentrado bajo presión reducida para dar un residuo, el cual fue purificado por cromatografía silica gel (PE/EA= 1/1) para dar tert-butil-N-[(5S)-5-(ciclopentanecarbonilamino)-7-diazo-6-oxo-heptil]carbamato (2.00 g, 5.46 mmol, 93.4% rendimiento) como un sólido amarillo.

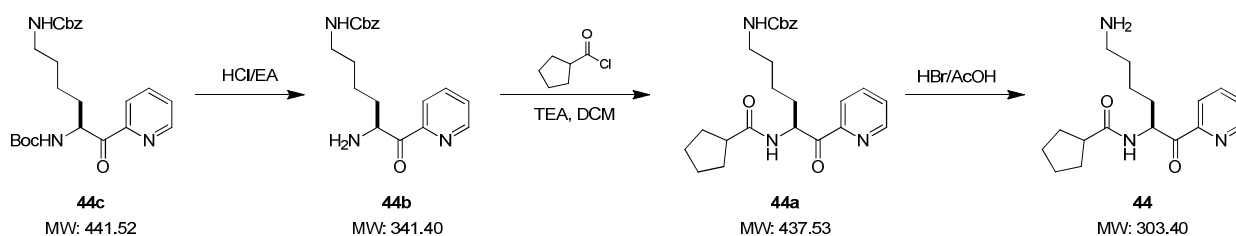
[0300] Tert-butil-N-[(5S)-7-bromo-5-(ciclopentanecarbonilamino)-6-oxoheptil]carbamato (43b). A una solución de tert-butil-N-[(5S)-5-(ciclopentanecarbonilamino)-7-diazo-6-oxo-heptil] carbamato (1.00 g, 2.73 mmol, 1.00 eq) en EA (20 mL) fue adicionado HBr/AcOH (Pureza: 33%, 1 mL). La mezcla fue agitada -20 °C por 10 min bajo N₂ y Luego basificada con NaHCO₃ saturada hasta pH = 8, extraída con EA (20 mL x 3). Las capas orgánicas fueron combinadas, secado sobre Na₂SO₄, filtrado y concentrado para dar tert-butil-N-[(5S)-7-bromo-5-(ciclopentanecarbonilamino)-6-oxoheptil]carbamato (1.10 g, 2.62 mmol, 96.08% rendimiento) como un sólido amarillo.

[0301] Tert-butil-N-[(5S)-5-(ciclopentanecarbonilamino)-6-oxo-7-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)heptil]carbamato (43a). A una solución de tert-butil-N-[(5S)-7-bromo-5-(ciclopentanecarbonilamino)-6-oxo-heptil] carbamato (1.10 g, 2.62 mmol, 1.00 eq) en DMF (20 mL) fue adicionado 2,3,5,6-tetrafluorofenol (523 mg, 3.15 mmol, 1.20 eq) y KF (457 mg, 7.87 mmol, 3.00 eq). La mezcla de reacción fue agitada a 20 °C por 3 h. La mezcla fue diluida con H₂O (50 mL) y extraída con EA (40 mL x 3). Las capas orgánicas fueron combinadas, lavada con salmuera (50 mL x 5), secado sobre Na₂SO₄, filtrado y concentrado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en silica gel (PE/EA = 4/1) para dar tert-butil-N-[(5S)-5-(ciclopentanecarbonilamino)-6-oxo-7-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)heptil]carbamato (1.10 g, 2.18 mmol, 83.2% rendimiento) como un sólido blanco.

[0302] N-[(1S)-5-amino-1-[2-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)acetil]pentil]ciclopentanecarboxamida (43). A una solución de tert-butil-N-[(5S)-5-(ciclopentanecarbonilamino)-6-oxo-7-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)heptil]carbamato (500 mg, 991.06 μ mol, 1.00 eq) en EA (10 mL) fue adicionado HCl/EA (4 M, 5 mL, 20.18 eq). La mezcla fue agitada 20 °C por 1 h. La mezcla fue diluida con H₂O (20 mL), la capa acuosa se separó y se liofilizó para dar N-[(1S)-5-amino-1-[2-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)acetil]pentil]ciclopentanecarboxamida hidrocloreto (280 mg, 635.12 μ mol, 64.1% rendimiento) como un sólido blanco. MS m/z = 405 (MH⁺). ¹H RMN ((CD₃)₂SO, 400 MHz) δ 8.38 (d, J = 7.2, 1H), 8.05 (bs, 3H), 7.58 (ddd, J = 4.5, J = 8.3, J = 15.5, 1H), 5.25 (d, J = 17.6, 1H), 5.18 (d, J = 17.6, 1H), 4.29 (ddd, J = 2.4, J = 4.6, J = 10.6, 1H), 2.77 – 2.64 (m, 3H), 1.78 – 1.24 (m, 14H).

Ejemplo 35. Preparación de N-[(1S)-5-amino-1-(piridina-2-carbonil)pentil]ciclopentane-carboxamida (44).

Esquema 35



[0303] Benzil-N-[(5S)-5-amino-6-oxo-6-(2-piridil)hexil]carbamato (44b). A una solución de tert-butil-N-[(1S)-5-(benziloxycarbonilamino)-1-(piridina-2-carbonil)pentil]carbamato (480 mg, 1.09 mmol, 1.00 eq) en EA (10 mL) fue adicionado HCl/EA (4 M, 4 mL, 14.68 eq). La mezcla de reacción fue agitada a 10 °C por 14 hr. LC-MS indicó el material de partida fue consumido completamente y el producto deseado fue detectado. Fue concentrado para dar benzil-N-[(5S)-5-amino-6-oxo-6-(2-piridil)hexil]carbamato hidrocloreto (400 mg, crudo) como un sólido amarillo. Fue usado directamente en el siguiente paso sin futura purificación.

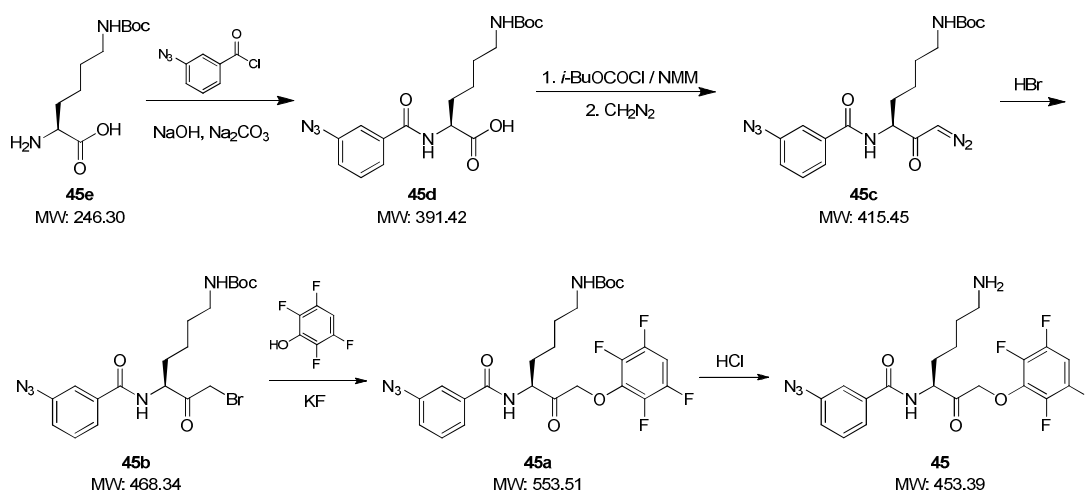
[0304] Benzil-N-[(5S)-5-(ciclopentanecarbonilamino)-6-oxo-6-(2-piridil)hexil]carbamato (44a). A una solución de benzil-N-[(5S)-5-amino-6-oxo-6-(2-piridil)hexil]carbamato hidrocloreto (400 mg, 1.06 mmol, 1.00 eq) en DCM (10 mL) fue adicionado TEA (320 mg, 3.16 mmol, 2.98 eq) y Cloruro de ciclopentanocarbonilo (160 mg, 1.21 mmol, 1.14 eq). La mezcla de reacción fue agitada a 10 °C por 3 hr. LC-MS indicó el material de partida fue consumido y el principal fue el producto deseado. La solución was lavada con H₂O (15 mL x 2). La capa acuosa fue extraída con DCM (20 mL x 2). Las capas orgánicas fueron combinadas, lavada con salmuera (100 mL), secado sobre Na₂SO₄, filtrado y concentrado para dar un crudo,

el cual fue purificado por cromatografía en columna (PE: EA=4: 1 to 2: 1) para dar benzil-*N*-[(5*S*)-5-(ciclopentanecarbonilamino)-6-oxo-6-(2-piridil)hexil]carbamato (250 mg, 571.39 μ mol, 53.9% rendimiento) como un sólido amarillo claro.

[0305] *N*-[(1*S*)-5-amino-1-(piridina-2-carbonil)pentil]ciclopentanecarboxamida (44). A una solución de benzil-*N*-[(5*S*)-5-(ciclopentanecarbonilamino)-6-oxo-6-(2-piridil) hexil]carbamato (230 mg, 525.68 μ mol, 1.00 eq) en AcOH (5 mL) fue adicionado HBr/AcOH (2 mL, 33% pureza) bajo N₂. La mezcla de reacción fue agitada a 15°C por 1 hr. LC-MS indicó que el material de partida todavía estaba y el producto deseado fue detectado. La mezcla de reacción fue agitada a 15 °C por otra 1 hr. LC-MS Indicó que el material de partida todavía estaba y el producto deseado fue detectado. La mezcla fue diluida con agua desionizada (20 mL) y MeOH (2 mL), lavada con MTBE (20 mL x 2). La solución resultante fue diluida con agua desionizada (80 mL) y luego liofilizada para dar un residuo, el cual fue ajustado a pH=7-8 con solución acuosa saturada NaHCO₃. La solución resultante fue diluida con agua desionizada (80 mL) y luego liofilizada de nuevo para dar un residuo. Una parte del crudo fue purificado por HPLC preparativo (CH₃CN/H₂O/NH₃·H₂O) para dar el producto deseado pero este contiene el producto ciclado. Otra parte del crudo fue purificado por HPLC preparativo (CH₃CN/H₂O/TFA) to *N*-[(1*S*)-5-amino-1-(piridina-2-carbonil)pentil]ciclopentanecarboxamida trifluoroacetato (56 mg) como un sólido amarillo. MS *m/z* = 304.2(MH⁺).

Ejemplo 36. Preparación de *N*-[(1*S*)-5-amino-1-[2-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)acetil]-pentil]-3-azido-benzamida (45).

Esquema 36



[0306] Ácido (2*S*)-2-[(3-azidobenzoyl)amino]-6-(tert-butoxicarbonilamino)hexanoic (45d). A una solución de ácido (2*S*)-2-amino-6-(tert-butoxicarbonilamino)hexanoic (10.00 g, 40.60 mmol, 1.00 eq) en EA/H₂O (1/1,

200 mL) fueron adicionados NaOH (1.62 g, 40.60 mmol, 1.00 eq), Na₂CO₃ (4.30 g, 40.60 mmol, 1.00 eq) y Cloruro de 3 - azidobenzilo (7.37 g, 40.60 mmol, 1.00 eq). La mezcla fue agitada 20 °C por 4 h. La mezcla fue acidificada con KHSO₄ till pH = 4, concentrado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en silica gel eluido con DCM/MeOH = 10/1 para dar ácido (2S)-2-[(3-azidobenzilo)amino]-6-(tert-butoxicarbonilamino) hexanoico (10.00 g, 25.55 mmol, 62.9% rendimiento) como un sólido amarillo.

[0307] Tert-butil-N-[(5S)-5-[(3-azidobenzilo)amino]-7-diazo-6-oxo-heptil]carbamato (45c). A una solución de ácido (2S)-2-[(3-azidobenzilo)amino]-6-(tert-butoxicarbonilamino)hexanoico (3.50 g, 8.94 mmol, 1.00 eq) en THF (50 mL) fue adicionado NMM (904 mg, 8.94 mmol, 1.00 eq) y Cloroformiato de isobutilo (1.22 g, 8.94 mmol, 1.00 eq). La mezcla fue agitada -20 °C por 1 h bajo N₂. Luego diazometano (376 mg, 8.94 mmol, 1.00 eq) fue adicionado. La mezcla fue agitada -20 °C por 4 h bajo N₂. La mezcla fue diluida con H₂O (50 mL), extraída con EA (50 mL x 3). Las capas orgánicas fueron combinadas, secado sobre Na₂SO₄, filtrado y concentrado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en silica gel eluido con PE/EA = 1/1 para dar tert-butil-N-[(5S)-5-[(3-azidobenzilo)amino]-7-diazo-6-oxo-heptil]carbamato (2.90 g, 6.98 mmol, 78.1% rendimiento) como un sólido amarillo.

[0308] Tert-butil-N-[(5S)-5-[(3-azidobenzilo)amino]-7-bromo-6-oxo-heptil]carbamato (45b). A una solución de (3-azidobenzilo)-[(1S)-5-(tert-butoxicarbonilamino)-1-(2-diazoacetil)pentil] ammonium (2.90 g, 6.96 mmol, 1.00 eq) en EA (50 mL) fue adicionado HBr/AcOH (2.56 g, 10.44 mmol, 1.50 eq, Pureza: 33%). La mezcla fue agitada -20 °C por 10 min. La mezcla fue diluida con H₂O (50 mL), extraída con EA (50 mL). La capa organica fue lavada con salmuera (50 mL x 3), secado sobre Na₂SO₄, filtrado y concentrado bajo presión reducida para dar tert-butil-N-[(5S)-5-[(3-azidobenzilo)amino]-7-bromo-6-oxo-heptil]carbamato (2.90 g, crudo, Pureza: 62.2%) como un sólido amarillo.

[0309] Tert-butil-N-[(5S)-5-[(3-azidobenzilo)amino]-6-oxo-7-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)heptil]carbamato (45a). A una solución de tert-butil-N-[(5S)-5-[(3-azidobenzilo)amino]-7-bromo-6-oxo-heptil]carbamato (2.90 g, 6.19 mmol, 1.00 eq) en DMF (20 mL) fueron adicionados 2,3,5,6-tetrafluorofenol (1.54 g, 9.29 mmol, 1.50 eq) y KF (1.80 g, 30.95 mmol, 5.00 eq). La mezcla fue agitada 20 °C por 12 h. La mezcla fue diluida con H₂O (100 mL), extraída con EA (100 mL). La capa orgánica fue lavada con salmuera (100 mL x 5), secado sobre Na₂SO₄, filtrado y concentrado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en silica gel eluido

con PE: EA = 4:1 para dar tert-butil-*N*-[(5*S*)-5-[(3-azidobenzoil)amino]-6-oxo-7-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)heptil]carbamato (2.80 g, 5.06 mmol, 81.7% rendimiento) como un sólido blanco.

[0310] *N*-[(1*S*)-5-amino-1-[2-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)acetil]pentil]-3-azido-benzamida (45). Una solución de tert-butil-*N*-[(5*S*)-5-[(3-azidobenzoil)amino]-6-oxo-7-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi) heptil]carbamato (2.20 g, 3.97 mmol, 1.00 eq) en HCl/EA (20 mL, 4 M) fue agitada a 20 °C por 30 min. La mezcla fue diluida con H₂O (20 mL), La capa acuosa fue liofilizada para dar *N*-[(1*S*)-5-amino-1-[2-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)acetil]pentil]-3-azido-benzamida como un sólido blanco. MS *m/z* = 454.1 (MH⁺).

Ejemplo 37. Inhibición de gingipaína de lisina por Compuestos de la invención.

[0311] Las capacidades de compuestos de la presente invención para inhibir la actividad de gingipaína de lisina se midieron en un ensayo fluorogénico similar al descrito en Barret *Biochemical Journal*. **1980**, 187(3), 909. Las condiciones de ensayo específicas fueron las siguientes. Buffer: pH = 7.5, 100 mM Tris-HCl, 75 mM NaCl, 2.5 mM CaCl₂, 10 mM cisteína, 1% DMSO después de todas las adiciones. Proteína: 0.1 nM Kgp, aislado de cultivo de *Porphyromonas gingivalis*, como se describe en Pike *et al. J. Biol. Chem.* **1994**, 269(1), 406, y Potempa y Nguyen. *Current Protocols en Protein Scienc.* **2007**, 21.20.1-21.20.27. Sustrato fluorogénico: 10 μM Z - His - Glu - Lys - MCA. Tiempo = 90 minutos. Temperatura = 37 °C. Cada compuesto: 10 concentraciones, comenzando a 100 μM o 100 nM, con concentraciones menores generadas por diluciones en serie de 3 veces. Mediante la prueba de un intervalo de concentraciones por cada compuesto, se determinó la concentración requerida para inhibir la actividad de gingipaína de lisina en un 50% (la "CI50"). Bajo las condiciones de ensayo descritas, la señal a ruido fue excelente, y el factor Z fue mayor que 0,6.

[0312] El inhibidor de la actividad de los compuestos descritos en este documento se probó frente a Kgp, RgpB, y tripsina. Kgp Los valores de Kgp CI₅₀ o diversos compuestos se establecen en la Table 2. El Compuesto 43 exhibió un valor CI₅₀ de RgpB por encima de 475 nM, y los compuestos restantes en la Table 2 exhibieron valores de CI50 de RgpB por encima de 2.5 μM. Todos los compuestos en la Table 2 exhibieron valores de CI₅₀ de tripsina por encima de 1 μM.

Table 2. Actividad inhibidora de gingipaína de lisina de compuestos de la invención.

Compuesto No.	Cl ₅₀ de Kgp promedio	Compuesto No.	Cl ₅₀ de Kgp promedio
1	+++	23	++
1	*	24	***
2	**	25	*
2	***	26	*
3	**	29	**
4	***	30	*
7	*	31	**
8	**	32	***
9	***	33	***
10	**	34	***
11	***	35	***
12	+++	38	**
13	*	39	+++
14	***	40	*
15	***	41	**
18	**	42	+++
19	**	43	****
22	**	44	+

**** Cl₅₀ ≤ 1 nM
*** 1 nM < Cl₅₀ ≤ 10 nM
** 10 nM < Cl₅₀ ≤ 25 nM
* 25 nM < Cl₅₀ ≤ 50 nM
+++ 50 nM < Cl₅₀ ≤ 100 nM
++ 100 nM < Cl₅₀ ≤ 250 nM
++ 250 nM < Cl₅₀

[0313] Aunque lo anterior se ha descrito con cierto detalle a modo de ilustración y por razones de claridad y reducción, un experto en la técnica apreciará que ciertos cambios y modificaciones pueden practicarse dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Además, cada referencia proporcionada en el presente documento se incorpora por referencia en su totalidad en la misma medida en que cada referencia fue incorporada individualmente por referencia.