

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 632**

51 Int. Cl.:

C07D 213/75 (2006.01)

A61K 31/4412 (2006.01)

A61K 31/4436 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 409/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05825102 .6**

96 Fecha de presentación: **21.11.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1833794**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.09.2007**

54 Título: **Derivados de ácido 3-(2-(3-ACILAMINO-2-OXO-2H-PIRIDIN)-ACETILAMINO)-4-OXO-PENTANOICO y su uso como inhibidores de caspasas**

30 Prioridad:
24.11.2004 US 630926 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.05.2012

73 Titular/es:
**VERTEX PHARMCEUTICALS INCORPORATED
130 WAVERLY STREET
CAMBRIDGE, MA 02139-4242, US**

72 Inventor/es:
**CHARRIER, Jean-Damien;
KNEGTEL, Ronald;
MORTIMORE, Michael y
STUDLEY, John, R.**

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

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

ES 2 380 632 T3

DESCRIPCIÓN

Derivados de ácido 3-[2-(3-acilamino-2-oxo-2H-piridin-1-il)-acetilamino]-4-oxo-pentanoico y su uso como inhibidores de caspasas

Campo de la invención

- 5 Esta invención está en el campo de la química médica y se refiere a compuestos y a composiciones farmacéuticas de los mismos, que inhiben las caspasas que median la apoptosis celular y la inflamación. La invención también se refiere a procedimientos para preparar estos compuestos. La invención se refiere además a los compuestos y las composiciones farmacéuticas de esta invención para uso en el tratamiento de enfermedades en las que está implicada la actividad de las caspasas.

10 Antecedentes de la invención

La apoptosis o muerte celular programada, es un mecanismo principal por el cual los organismos eliminan las células no deseadas. La desregulación de la apoptosis, tanto la apoptosis excesiva como la incapacidad de que tenga lugar, ha sido implicada en una serie de enfermedades, tales como el cáncer, trastornos inflamatorios agudos y autoinmunes, enfermedades isquémicas y ciertos trastornos neurodegenerativos (véase en general *Science*, 1998, 15 **281**, 1283-1312, Ellis y col., *Ann. Rev. Cell. Biol.*, 1991, **7**, 663).

- Las caspasas son una familia de enzimas proteasas de la cisteína que son mediadoras clave en las rutas de señalización para la apoptosis y el desensamblado celular (Thornberry, *Chem. Biol.*, 1998, **5**, R97-R103). Estas rutas de señalización varían dependiendo del tipo celular y del estímulo, pero todas las rutas de la apoptosis parecen converger en una ruta común efectora que conduce a la proteólisis de proteínas claves. Las caspasas están involucradas tanto en la fase efectora de la ruta de señalización como en una fase previa a su inicio. Las caspasas de una fase previa que participan en eventos de iniciación se activan y a su vez activan otras caspasas que están involucradas en las fases más tardías de la apoptosis.

- La caspasa-1, la primera caspasa identificada, también es conocida como enzima convertidora de interleucina o "ICE". La caspasa-1 convierte el precursor de interleucina-1 β ("pIL-1 β ") a la forma activa proinflamatoria, mediante la escisión específica de pIL-1 β entre Asp-116 y Ala-117. Además de la caspasa-1, también hay otras once caspasas humanas conocidas, todas ellas escinden específicamente en residuos aspartilo. También se ha observado que tienen unos requisitos estrictos para al menos cuatro residuos de aminoácidos en la parte N-terminal del sitio de corte.

- Las caspasas se clasifican en tres grupos, dependiendo de la secuencia de aminoácidos preferida o reconocida principalmente. El grupo de caspasas, que incluye las caspasas 1, 4, 5 y 13, ha mostrado que prefiere aminoácidos aromáticos hidrófobos en la posición 4, en el lado N-terminal del sitio de corte. Otro grupo que incluye las caspasas 2, 3 y 7, reconoce residuos aspartilo en las posiciones 1 y 4 en el lado N-terminal del sitio de corte y, preferiblemente, una secuencia de Asp-Glu-X-Asp. Un tercer grupo, que incluye las caspasas 6, 8, 9 y 10, tolera muchos aminoácidos en la secuencia de reconocimiento principal, pero parece preferir los residuos con cadenas laterales ramificadas y alifáticas tales como la valina y la leucina en la posición 4.

- Las caspasas también han sido agrupadas de acuerdo a su función percibida. La primera subfamilia consiste en las caspasas-1 (ICE), 4, 5 y 13. Se ha mostrado que estas caspasas están implicadas en el procesamiento de citocinas proinflamatorias y, por lo tanto, tienen un papel importante en la inflamación. La caspasa-1, la enzima más estudiada de esta clase, activa el precursor de la IL-1 β mediante escisión proteolítica. Esta enzima tiene por ello un papel clave en la respuesta inflamatoria. La caspasa-1 también participa en el procesamiento del factor inductor del interferón- γ (IGIF, también conocido como IL-18) que estimula la producción de interferón gamma, un inmunorregulador clave que modula la presentación del antígeno, la activación de linfocitos T y la adhesión celular.

- Las caspasas restantes conforman la segunda y la tercera subfamilias. Estas enzimas son de vital importancia en las rutas de señalización intracelular que conducen a la apoptosis. Una subfamilia consiste en las enzimas que intervienen en los eventos de iniciación en la ruta apoptótica, incluyendo la transducción de señales desde la membrana plasmática. Los miembros de esta subfamilia son las caspasas-2, 8, 9 y 10. La otra subfamilia, que consiste en las caspasas efectoras 3, 6 y 7, está involucrada en los eventos de escisión final aguas abajo, que dan como resultado la degradación sistemática y la muerte de la célula por apoptosis. Las caspasas que participan en la transducción de señales aguas arriba, activan las caspasas aguas abajo, que desactivan entonces los mecanismos de reparación del ADN, fragmentan el ADN, dismantelan el citoesqueleto de la célula y, por último, fragmentan la célula.

El conocimiento de las cuatro secuencias de aminoácidos reconocidas principalmente por las caspasas, se ha utilizado para diseñar inhibidores de caspasas. Los inhibidores reversibles tetrapéptidos se han preparado con la estructura

- 55 $\text{CH}_3\text{CO}-[\text{P4}]-[\text{P3}]-[\text{P2}]-\text{CH}(\text{R})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, en donde P2 a P4 representan una secuencia de reconocimiento óptima de aminoácidos y R es un aldehído, nitrilo o cetona capaz de unirse al sulfhidrilo de la cisteína de la caspasa. Rano y

Thornberry, *Chem. Biol.* **4**, 149-155 (1997); Mjalli y col., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **3**, 2689-2692 (1993), Nicholson y col., *Nature* **376**, 37-43 (1995). Se han preparado inhibidores irreversibles basados en la secuencia de reconocimiento de tetrapéptido análogos.

La utilidad de los inhibidores de caspasas para tratar una variedad de estados de enfermedad en mamíferos, asociados con un aumento en la apoptosis celular, se ha demostrado con el uso de inhibidores peptídicos de caspasas. Por ejemplo, en modelos de roedores, se ha mostrado que los inhibidores de caspasas reducen el tamaño del infarto e inhiben la apoptosis de cardiomiocitos tras un infarto de miocardio, reducen el volumen de la lesión y el déficit neurológico resultante de un accidente cerebrovascular, reducen la apoptosis post-traumática y el déficit neurológico en una lesión cerebral traumática, son eficaces en el tratamiento de la destrucción hepática fulminante, y mejoran la supervivencia después de un choque endotóxico. Yaoita y col., *Circulation*, **97**, 276 (1998); Endres y col., *J. Cerebral Blood Flow and Metabolism*, **18**, 238, (1998), Cheng y col., *J. Clin. Invest.*, **101**, 1992 (1998); Yakovlev y col., *J. Neuroscience*, **17**, 7415 (1997), Rodríguez y col., *J. Exp. Med.*, **184**, 2067 (1996); Grobmyer y col., *Mol. Med.*, **5**, 585 (1999).

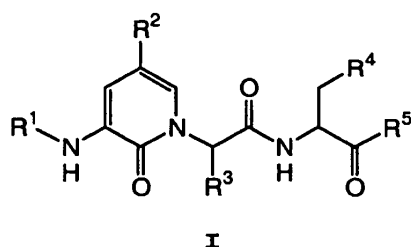
En general, los inhibidores peptídicos descritos anteriormente son muy potentes contra algunas de las enzimas caspasas. Sin embargo, esta potencia no siempre se ha reflejado en modelos celulares de apoptosis. Además, los inhibidores peptídicos se caracterizan típicamente por propiedades farmacológicas indeseables, tales como mala absorción oral, mala estabilidad y metabolismo rápido. Plattner y Norbeck, en *Drug Discovery Technologies*, Clark y Moos, compiladores (Ellis Horwood, Chichester, Inglaterra, 1990).

Como reconocimiento de la necesidad de mejora de las propiedades farmacológicas de los inhibidores peptídicos de la caspasa, se han descrito inhibidores peptidomiméticos. Entre éstos, se han descrito inhibidores, en los que se ha sustituido el aminoácido P3 mediante derivados de 3-aminopiridin-2-onas y 5-aminopirimidin-4-onas (documento de Patente de EE.UU. n° 5.756.466 (Bemis y col.); el documento de publicación PCT WO n° 95/35308 (Bemis y col.); Dolle y col., *J. Med. Chem.*, **39**, 2438, (1996); Golec y col., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **7**, 2181, (1997); Semple y col., *Biorg. Med. Chem. Lett.* **7**, 1337, (1997)). En el documento WO 01/42216 de Vertex Pharmaceuticals, se describen piridonas y pirimidonas sustituidas como inhibidores de la caspasa, para el tratamiento de la apoptosis celular y la inflamación. En el documento WO 2004/106304 también de Vertex Pharmaceuticals, se describen piridonas sustituidas como inhibidores de la enzima que convierte la IL-1 β (caspasa-1).

Debido a los problemas inherentes de los inhibidores peptídicos, sigue existiendo una necesidad de una molécula pequeña, inhibidora no peptídica de la caspasa que sea potente, estable y que penetre en las membranas para proporcionar una inhibición eficaz de la apoptosis *in vivo*. Tales compuestos, serían muy útiles en el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente, en las que las enzimas caspasas tienen un papel importante.

Resumen de la invención

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I:

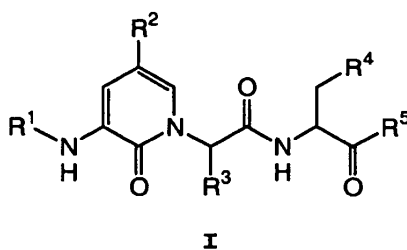


en la que: R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son tal y como se definen en esta memoria.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I y tales compuestos y composiciones se emplean en el tratamiento de enfermedades mediadas por las caspasas. La presente invención también proporciona procedimientos para preparar los compuestos de fórmula I.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I:



en la que:

R¹ es R⁶C(O)-, HC(O)-, R⁶SO₂-, R⁶OC(O)-, (R⁶)₂NC(O)-, (R⁶)(H)NC(O)-, R⁶C(O)C(O)-, (R⁶)₂NC(O)C(O)-, (R⁶)(H)NC(O)C(O)- o R⁶OC(O)C(O)-;

5 R² es hidrógeno, -CF₃, halo, -OR⁷, -NO₂, -OCF₃, -CN o R⁸;

R³ es -T-R⁹;

R⁴ es -COOH o -COOR⁸;

R⁵ es -CH₂F o CH₂O-2,3,5,6-tetrafluorofenilo;

10 R⁶ es R⁶ᵃ o R⁶ᵇ; dos grupos R⁶, junto con el mismo átomo al que están unidos, opcionalmente forman un anillo aromático o no aromático de 3-10 miembros; en donde cualquier anillo está fusionado opcionalmente con un grupo arilo (C6-C10), heteroarilo (C5-C10), cicloalquilo (C3-C10) o heterociclilo (C3-C10); en donde hasta 3 átomos de carbono alifático pueden estar sustituidos por un grupo seleccionado entre O, N, N(R⁷), S, SO y SO₂; y en donde cada R⁶ está sustituido independientemente con hasta 6 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de R;

15 R⁶ᵃ y R⁶ᵇ son cada uno independientemente un grupo

alifático (C1-C3)-,
alifático (C4-C12)-,
cicloalifático (C3-C10)-,
arilo (C6-C10)-,

20 heterociclilo (C3-C10),
heteroarilo (C5-C10)-,

cicloalifático (C3-C10)-alifático (C1-C12)-,

aril (C6-C10)-alifático (C1-C12)-,

heterociclil (C3-C10)-alifático (C1-C12)-,

25 heteroaril (C5-C10)-alifático (C1-C12)-;

R es halógeno, -OR⁷, -OC(O)N(R⁷)₂, -NO₂, -CN, -CF₃, -OCF₃, -R⁷, oxo, tioxo, =NR⁷, =N(OR⁷), 1,2-metilendioxi, 1,2-etilendioxi, -N(R⁷)₂, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₂N(R⁷)₂, -SO₃R⁷, -C(O)R⁷, -C(O)C(O)R⁷, -C(O)C(O)OR⁷, -C(O)C(O)N(R⁷)₂, -C(O)CH₂C(O)R⁷, -C(S)R⁷, -C(S)OR⁷, -C(O)OR⁷, -OC(O)R⁷, -C(O)N(R⁷)₂, -OC(O)N(R⁷)₂, -C(S)N(R⁷)₂, -(CH₂)₀-₂NHC(O)R⁷, -N(R⁷)N(R⁷)COR⁷, -N(R⁷)N(R⁷)C(O)OR⁷, -N(R⁷)N(R⁷)CON(R⁷)₂, -N(R⁷)SO₂R⁷, -N(R⁷)SO₂N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)OR⁷, -N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)C(S)R⁷, -N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(S)N(R⁷)₂, -N(COR⁷)COR⁷, -N(OR⁷)R⁷, -C(=NR⁷)N(R⁷)₂, -C(O)N(OR⁷)R⁷, -C(=NOR⁷)R⁷, -OP(O)(OR⁷)₂, -P(O)(R⁷)₂, -P(O)(OR⁷)₂ o -P(O)(H)(OR⁷);

35 dos grupos R⁷ junto con los átomos a los que están unidos, forman opcionalmente un anillo aromático o no aromático de 3 a 10 miembros, que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, N(R⁷), O, S, SO o SO₂, en donde el anillo está opcionalmente fusionado con un grupo arilo (C6-C10), heteroarilo (C5-C10), cicloalquilo (C3-C10) o heterociclilo (C3-C10), y en donde cualquier anillo tiene hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de J₂; o

cada R⁷ se selecciona independientemente a partir de:

hidrógeno-,

40 un grupo alifático (C1-C12)-,

cicloalifático (C3-C10)-,

cicloalifático (C3-C10)-alifático (C1-C12)-,

arilo (C6-C10),

aril (C6-C10)-alifático (C1-C12)-,

45 heterociclilo (C3-C10)-,

heterociclil (C6-C10)-alifático (C1-C12)-,

heteroarilo (C5-C10)-, o

heteroaril (C5-C10)-alifático (C1-C12)-; en donde R⁷ tiene hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente

a partir de J₂; y J₂ es halógeno, -OR⁷, -OC(O)N(R⁷)₂, -NO₂, -CN, -CF₃, -OCF₃, -R⁷, oxo, tioxo, =NR⁷, =NOR⁷, 1,2-metilendioxi, 1,2-etilendioxi, -N(R⁷)₂, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₂N(R⁷)₂, -SO₃R⁷, -C(O)R⁷, -C(O)C(O)R⁷, -C(O)C(O)OR⁷, -C(O)C(O)N(R⁷)₂, -C(O)CH₂C(O)R⁷, -C(S)R⁷, -C(S)OR⁷, -C(O)OR⁷, -OC(O)R⁷, -C(O)N(R⁷)₂, -OC(O)N(R⁷)₂, -C(S)N(R⁷)₂, -(CH₂)₀₋₂NHC(O)R⁷, -N(R⁷)N(R⁷)COR⁷, -N(R⁷)N(R⁷)C(O)OR⁷, -N(R⁷)N(R⁷)CON(R⁷)₂, -N(R⁷)SO₂R⁷, -N(R⁷)SO₂N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)OR⁷, -N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)C(S)R⁷, -N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(S)N(R⁷)₂, -N(COR⁷)COR⁷, -N(OR⁷)R⁷, -CN, -C(=NR⁷)N(R⁷)₂, -C(O)N(OR⁷)R⁷, -C(=NOR⁷)R⁷, -OP(O)(OR⁷)₂, -P(O)(R⁷)₂, -P(O)(OR⁷)₂ o -P(O)(H)(OR⁷); y

R⁸ es un grupo

alifático (C1-C12)-,

cicloalifático (C3-C10)-,

arilo (C6-C10)-,

heterociclilo (C3-C10)-,

heteroarilo (C5-C10)-,

cicloalifático (C3-C10)-alifático (C1-C12)-,

aril (C6-C10)-alifático (C1-C12)-,

heterocicilil (C3-C10)-alifático (C1-C12)-, o

heteroaril (C5-C10)-alifático (C1-C12)-, en donde hasta 3 átomos de carbono alifático pueden estar reemplazados por un grupo seleccionado entre O, N, N(R⁷), S, SO y SO₂; y en donde R⁸ está opcionalmente sustituido con hasta 6 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de R.

T es un enlace directo o un grupo alifático (C1-C6), en donde hasta dos átomos de carbono alifáticos en T pueden estar opcionalmente sustituidos por S, -SO-, SO₂, O, N(R⁷) o N, en una disposición químicamente estable; en donde cada T puede estar opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes R;

R⁹ es un grupo arilo (C6-C10) o heteroarilo (C5-C10) opcionalmente sustituido.

De acuerdo con una realización de esta invención, R¹ es R⁶C(O)-, (R⁶)₂NC(O)-, R⁶C(O)C(O)-, (R⁶)₂NC(O)C(O)-, (R⁶)(H)NC(O)C(O)- o R⁶OC(O)C(O)-. En algunas realizaciones, R⁶ es R^{6a}. En otras realizaciones, R⁶ es R^{6b}.

De acuerdo con otra realización, R¹ es HC(O)-, R⁶SO₂-, R⁶OC(O)- o (R⁶)(H)NC(O)-. En algunas realizaciones R⁶ es R^{6a}. En otras realizaciones, R⁶ es R^{6b}.

De acuerdo con otra realización, R¹ es R⁶C(O)- o R⁶SO₂-. En otra realización, R¹ es R⁶C(O)-. En otra realización, R¹ es R⁶SO₂-.

De acuerdo con otra realización de esta invención, R¹ es (R⁶)₂NC(O)-, (R⁶)(H)NC(O)- o (R⁶)OC(O)-. En una realización preferida, R¹ es (R⁶)₂NC(O)-. En otra realización preferida, R¹ es (R⁶)(H)NC(O)-. En aún otra realización preferida, R¹ es (R⁶)OC(O)-.

De acuerdo con una realización de esta invención, R⁶ es R^{6a}. De acuerdo con otra realización, R⁶ es R^{6b}. De acuerdo con una tercera realización, R⁶ es R^{6a} o R^{6b}.

En una realización de esta invención, R^{6a} es un grupo

alifático (C4-C12)-,

cicloalifático (C3-C10)-,

arilo (C6-C10),

heterociclilo (C3-C10)-,

heteroarilo (C5-C10)-,

cicloalifático (C3-C10)-alifático (C1-C12)-,

aril (C6-C10)-alifático (C1-C12),

heterocicilil (C3-C10)-alifático (C1-C12)-,

heteroaril (C5-C10)-alifático (C1-C12)- o dos grupos R^{6a}, junto con el átomo al que están unidos, opcionalmente forman un anillo aromático o no aromático de 3 a 10 miembros; en donde el anillo está opcionalmente fusionado con un grupo arilo (C6-C10), heteroarilo (C5-C10), cicloalquilo (C3-C10) o heterociclilo (C3-C10); en donde hasta 3 átomos de carbono alifático pueden estar sustituidos por un grupo seleccionado entre O, N, N(R⁷), S, SO y SO₂; y en donde R^{6a} está sustituido con hasta 6 sustituyentes seleccionados independientemente de R;

R^{6b} es R^{6a} o un grupo alifático (C1-C3).

En otra realización de esta invención, R^{6a} es un grupo

alifático (C1-C4),

cicloalifático (C3-C10),

heterociclilo (C3-C10),

heteroarilo (C5-C10),

arilo (C6-C10), o

aril (C6-C10)-alifático (C1-C12) (se entiende que, opcionalmente, hasta 3 átomos de carbono alifático pueden estar sustituidos por un grupo seleccionado entre O, N, N(R⁷), S, SO y SO₂; y en donde R^{6a} está opcionalmente sustituido

con hasta 6 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de R; o R^{6a} está sustituido tal y como se describe en cualquiera de las realizaciones en esta memoria).

En otra realización, cada R^{6a} es independientemente un grupo alifático (C4),

5 cicloalifático (C3-C10),

heterociclilo (C3-C10),

heteroarilo (C5-C10),

arilo (C6-C10) o

10 aril (C6-C10)-alifático-(C1-C12) (se entiende que, opcionalmente, hasta 3 átomos de carbono alifático pueden estar sustituidos por un grupo seleccionado entre O, N, N(R⁷), S, SO y SO₂; y en donde R^{6a} está opcionalmente sustituido con hasta 6 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de R; o R^{6a} está sustituido tal y como se describe en cualquiera de las realizaciones en esta memoria).

En una realización, cada R^{6a} es independientemente un grupo alifático (C4), cicloalifático (C3-C7), arilo (C6-C10) o heteroarilo (C5-C10); en donde el grupo heteroarilo y arilo están sustituidos de forma independiente y opcional, o

15 cada R⁶, junto con el átomo de N al que está unido, es un grupo cicloalifático (C3-C7).

De acuerdo con otra realización, cada R^{6a} es independientemente un grupo cicloalifático (C3-C7), arilo (C6-C10)- o heteroarilo (C5-C10), en donde el grupo heteroarilo y arilo están sustituidos de forma independiente y opcional, o

cada R⁶, junto con el átomo de N al que está unido, es un grupo cicloalifático (C3-C7).

En otra realización, cada R^{6a} es independientemente un grupo alifático (C4)-, heteroarilo (C5-C10)- o arilo (C6-C10)-; en donde el grupo heteroarilo o arilo está opcionalmente sustituido o en donde dos grupos R^{6a} junto con el átomo de N al cual están unidos, forman un grupo cicloalifático (C3-C7); en una realización preferida, cada R^{6a} es

20 independientemente un grupo heteroarilo (C5-C10)- o arilo (C6-C10)-.

En otra realización, cada R^{6a} es independientemente H, un grupo alifático (C4)- o arilo (C6-C10)-. En una realización preferida, cada R^{6a} es un grupo arilo (C6-C10)-; o cada R^{6a}, junto con el átomo de N al cual está unido, es un grupo

25 cicloalifático (C3-C7).

En otra realización, cada R^{6a} es independientemente un grupo alifático (C4)- o arilo (C6-C10)-; en donde el grupo arilo está opcionalmente sustituido, o en donde dos grupos R⁶, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo cicloalifático (C3-C7). En otra realización, cada R^{6a} es independientemente un grupo arilo (C6-C10)-.

De acuerdo con ciertas realizaciones, cada R^{6b} es independientemente R^{6a} o un grupo alifático (C1-C3)-.

30 De acuerdo con una realización de esta invención, R² es hidrógeno, un grupo alquilo C1-, C2-, C3- o C4-, -CF₃, -Cl, -OR⁷, -NO₂, -OCF₃ o -CN. Más preferiblemente, R² es hidrógeno, un grupo alquilo C1-, alquilo C2- o CF₃. Más preferiblemente, R² es hidrógeno o CF₃.

De acuerdo con una realización, T es un grupo alifático (C1-C4) en donde hasta un átomo de carbono alifático puede estar sustituido por un grupo seleccionado entre O, N, N(R⁷) y S.

35 De acuerdo con otra realización, T es un grupo alifático (C1-C4) en donde ningún átomo de carbono alifático se sustituye con un grupo seleccionado entre O, N, N(R⁷) y S.

En aún otra realización, T es un enlace directo, -CH₂-, -CH(Me)-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -CH(Me)-O-CH₂- o -CH₂-CH₂-O-CH₂-.

En una realización T es -CH₂- o -CH₂-CH₂-. En otra realización T es -CH₂-.

40 De acuerdo con otra realización, R⁹ es un grupo arilo C6 o heteroarilo C5 sustituido opcionalmente.

De acuerdo con una realización, R⁹ es fenilo sustituido. Ejemplos de sustituyentes de fenilo preferidos para R⁹ incluyen halógeno, -OR⁷, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, -R⁷, -O-bencilo, -O-fenilo, 1,2-metilendioxi, 1,2-etilendioxi, -N(R⁷)₂, -C(O)R⁷, -COOR⁷ y -CON(R⁷)₂, en donde R⁷ se define tal y como se ha definido anteriormente.

De acuerdo con otra realización, R⁹ es fenilo no sustituido.

45 De acuerdo con una realización, R⁵ es -CH₂O-2,3,5,6-tetrafluorofenilo.

De acuerdo con otra realización, R⁵ es -CH₂F.

De acuerdo con otra realización, R⁸ es un grupo alquilo (C1-C12). Más preferiblemente, R⁸ es un grupo alquilo (C1-C4).

50 De acuerdo con una realización preferida, cada R y J₂ son independientemente halógeno, -OR⁷, -OC(O)N(R⁷)₂, -NO₂, -CN, -CF₃, -OCF₃, -R⁷, oxo, 1,2-metilendioxi, 1,2-etilendioxi, -N(R⁷)₂, -C(O)R⁷, -C(O)C(O)R⁷, -C(O)OR⁷, -

OC(O)R^7 , $-\text{C(O)N(R}^7)_2$ o $-\text{OC(O)N(R}^7)_2$.

Tal y como se emplea en la presente memoria, las designaciones de los átomos de carbono pueden tener el número entero indicado y cualquier número entero implicado. Por ejemplo, el número de átomos de carbono en un grupo alquilo (C1-C4) es de 1, 2, 3 o 4. Se debe entender que esta designación se refiere al número total de átomos en el grupo apropiado. Por ejemplo, en un heterociclilo (C3-C10), el número total de átomos de carbono y de heteroátomos es 3 (como en la aziridina), 4, 5, 6 (como en la morfolina), 7, 8, 9 o 10.

Tal y como se emplea en esta memoria, un grupo alifático incluye grupos de cadena lineal y ramificada que tienen un número específico de átomos. Si el número de átomos no se especifica, el grupo alifático tiene de 1 a 12 átomos de carbono. Como es de entender, los grupos alifáticos alqueno y/o alquino, tienen un mínimo de 2 átomos de carbono. Grupos alifáticos preferidos son los grupos alquilo (preferentemente con 1 a 6 átomos).

Por consiguiente, a menos que se especifique lo contrario, los grupos alifáticos preferidos de esta invención son los grupos alquilo y tienen 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo más preferidos tienen 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono. Los grupos alqueno y alquino preferidos de esta invención tienen 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono y más preferiblemente, 2, 3 o 4 átomos de carbono.

Los grupos cicloalquilo y cicloalqueno tienen entre 3 y 10 átomos de carbono y son monocíclicos o bicíclicos, incluyendo los fusionados linealmente, con un puente o espirocíclicos. Un grupo cicloalifático, preferentemente, es un cicloalquilo o un cicloalqueno. Los grupos cicloalifáticos más preferidos son anillos con 3, 4, 5, 6 o 7 miembros que son, con mayor preferencia, anillos de cicloalquilo.

Tal y como se emplea en esta memoria, un "grupo aromático" o "arilo" se refiere a un sistema de anillos de 6 a 10 miembros que contiene al menos un anillo aromático. Ejemplos de anillos aromáticos incluyen fenilo y naftilo.

Tal y como se emplea en esta memoria, un grupo "heteroarilo" se refiere al sistema de anillos que tiene 5-10 miembros y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, N(R⁷), O, S, SO y SO₂, en donde al menos un anillo es heteroaromático (por ejemplo, piridilo, tiofeno o tiazol). Los grupos heteroarilo preferidos son anillos con 5 o 6 miembros que tienen 1 o 2 heteroátomos. En ciertas realizaciones de esta invención, los grupos heteroarilo más preferidos son aquellos que contienen un grupo "=N".

Ejemplos de anillos de heteroarilo incluyen 2-furanilo, 3-furanilo, N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, bencimidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, N-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, piridazinilo (por ejemplo, 3-piridazinilo), 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, tetrazolilo (por ejemplo, 5-tetrazolilo), triazolilo (por ejemplo, 2-triazolilo y 5-triazolilo), 2-tienilo, 3-tienilo, benzofurilo, benzotiofenilo, indolilo (por ejemplo, 2-indolilo), pirazolilo (por ejemplo, 2-pirazolilo), isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, purinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazinilo, quinolinilo (por ejemplo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo) e isoquinolinilo (por ejemplo, 1-isoquinolinilo, 3-isoquinolinilo o 4-isoquinolinilo).

Tal y como se emplea en esta memoria, un "heterociclo" se refiere al sistema de anillos que tiene 3-10 miembros y 1, 2 o 3 heteroátomos, seleccionados independientemente entre N, N(R⁷), O, S, SO y SO₂, en donde ningún anillo es aromático (por ejemplo, piperidina y morfolina). Los grupos heterociclilo preferidos son anillos con 5 o 6 miembros que tienen 1 o 2 heteroátomos.

Ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen 3-1H-benzimidazol-2-ona, 3-(1-alquil)-bencimidazol-2-ona, 2-tetrahidrofuranilo, 3-tetrahidrofuranilo, 2-tetrahidrotiofenilo, 3-tetrahidrotiofenilo, 2-morfolino, 3-morfolino, 4-morfolino, 2-tiomorfolino, 3-tiomorfolino, 4-tiomorfolino, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-tetrahidropiperazinilo, 2-tetrahidropiperazinilo, 3-tetrahidropiperazinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 1-pirazolinilo, 3-pirazolinilo, 4-pirazolinilo, 5-pirazolinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 2-tiazolidinilo, 3-tiazolidinilo, 4-tiazolidinilo, 1-imidazolidinilo, 2-imidazolidinilo, 4-imidazolidinilo, 5-imidazolidinilo, indolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, benzotiolano, benzoditiano y 1,3-dihidro-imidazol-2-ona.

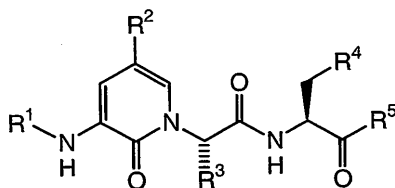
Cualquiera de estos grupos cicloalifático, heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente fusionado con un anillo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros. Además, cada uno de cualquiera de los grupos alifático, arilo, cicloalifático, heteroarilo y heterociclilo puede contener sustituyentes apropiados (preferentemente hasta 5, más preferiblemente hasta 3, y aún más preferiblemente, 0 o 1) seleccionados de forma independiente a partir de, por ejemplo, carbonilo y R. Los sustituyentes preferidos (incluidos R y J₂) son halógeno, -OR⁷, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, -R⁷, oxo, -OR⁷, -O-bencilo, -O-fenilo, 1,2-metilendioxi, 1,2-etilendioxi, -N(R⁷)₂, -C(O)R⁷, -COOR⁷ o -CON(R⁷)₂, en donde R⁷ es tal y como se ha definido en esta memoria (y es preferiblemente H, alquilo (C1-C6) o alqueno y alquino (C2-C6), siendo alquilo (C1-C6) el más preferido). Se debe entender que esta definición incluye un grupo alquilo perfluorado.

En realizaciones de esta invención en donde R es un sustituyente sobre un átomo de nitrógeno, los grupos R preferidos se seleccionan a partir del grupo consistente en -R⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₂N(R⁷)₂, -SO₃R⁷, -C(O)R⁷, -C(O)C(O)R⁷, -C(O)C(O)OR⁷, -C(O)C(O)N(R⁷)₂, -C(O)CH₂C(O)R⁷, -C(S)R⁷, -C(S)OR⁷, -C(O)OR⁷, -C(O)N(R⁷)₂, -C(S)N(R⁷)₂, -(CH₂)₀₋₂NHC(O)R⁷, -N(R⁷)N(R⁷)COR⁷, -N(R⁷)N(R⁷)C(O)OR⁷, -N(R⁷)N(R⁷)CON(R⁷)₂, -N(R⁷)SO₂R⁷, -N(R⁷)SO₂N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)OR⁷, -N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)C(S)R⁷, -N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(S)N(R⁷)₂, -

$N(COR^7)COR^7$, $-N(OR^7)R^7$, $-C(=NR^7)N(R^7)_2$, $-C(O)N(OR^7)R^7$, $-C(=NOR^7)R^7$, $-OP(O)(OR^7)_2$, $-P(O)(R^7)_2$, $-P(O)(OR^7)_2$, y $-P(O)(H)(OR^7)$, en donde R^7 se define en esta memoria (y es preferiblemente H, alquilo (C1-C6) o alquénilo y alquinilo (C2-C6)), siendo alquilo (C1-C6) el más preferido). Más preferiblemente, estos grupos R se seleccionan a partir del grupo formado consistente en $-R^7$ y $-C(O)R^7$.

- 5 Se debe entender que como moléculas pequeñas, los inhibidores no peptídicos de caspasas, los compuestos de esta invención podrían tener un número razonable de sustituyentes, en particular en las variables que son ellas mismas sustituyentes. En consecuencia, si un primer grupo R^7 comprende un sustituyente J_2 , que comprende un segundo grupo R^7 , el segundo grupo R^7 preferentemente no estará sustituido con otro grupo J_2 .

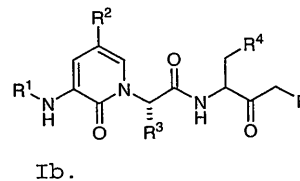
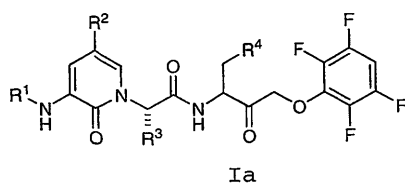
En compuestos preferidos de esta invención, la estereoquímica es tal y como se muestra a continuación:



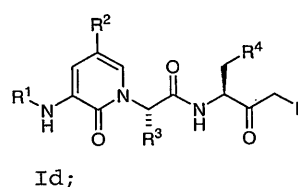
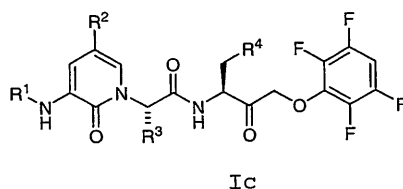
Cualquiera de las realizaciones descritas en esta memoria se puede combinar para ofrecer realizaciones alternativas de esta invención. Realizaciones específicas de esta invención se pueden seleccionar a partir de los sustituyentes descritos en los compuestos de la Tabla 1.

15 Los compuestos de la presente invención son inhibidores amplios de la caspasa y tienen una mayor capacidad para inhibir la apoptosis que compuestos descritos.

De acuerdo con una realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula Ia o Ib:



De acuerdo con otra realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula Ic o Id:



20 en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son tal y como se han definido en cualquiera de las realizaciones en esta memoria.

De acuerdo con una realización más preferida, esta invención proporciona un compuesto de fórmula II, seleccionado a partir de la Tabla 1 a continuación:

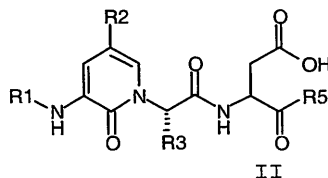


Tabla 1. Compuestos de la invención.

En la siguiente tabla, se utilizan las siguientes definiciones: "Ph" es fenilo, "Bn" es bencil[CH ₂ -Ph], "Et" es etil[-CH ₂ -CH ₃] e "i-Pr" es isopropil[-CH(CH ₃) ₂].				
Ej.	R ¹	R ²	R ³	R ⁵
II.1	Ph(C=O)-	H	Bn	CH ₂ F
II.2	Ph(C=O)-	H	CH ₂ CH ₂ Ph	CH ₂ F
II.3	Ph(C=O)-	CH ₃	Bn	CH ₂ F
II.4	2,6-dimetilfenil(C=O)-	H	Bn	CH ₂ F
II.5	2,6-diclorofenil(C=O)-	H	Bn	CH ₂ F
II.6	(Et) ₂ N(C=O)-	H	Bn	CH ₂ F
II.7	Bn(C=O)-	H	Bn	CH ₂ F
II.8	2,6-diclorofenil(C=O)-	H	Bn	CH ₂ O-2,3,4,5-tetrafluorofenilo
II.9	PhNH(C=O)-	H	Bn	CH ₂ F
II.10	Ph(C=O)	CF ₃	Bn	CH ₂ F
II.11	i-Pr(C=O)-	H	Bn	CH ₂ F
II.12	Ph(C=O)-	H	3-tienilmetilo	CH ₂ F
II.13	Et(C=O)-	H	Bn	CH ₂ F
II.14	Ph(C=O)-	H	2-tienilmetilo	CH ₂ F
II.15	Ph(C=O)-	H	3-indolilmetilo	CH ₂ F
II.16	Et(SO ₂)-	H	Bn	CH ₂ F
II.17	Et(C=O)-	H	(CH) ₂ -OBn	CH ₂ F
II.18	Et(C=O)-	H	CH(Me)-OBn	CH ₂ F
II.19	Et(C=O)-	H	Ph	CH ₂ F
II.20	Et(C=O)-	H	(CH) ₂ -OBn	CH ₂ F

De acuerdo con otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende:

a) un compuesto de fórmula I, tal y como se define en esta memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

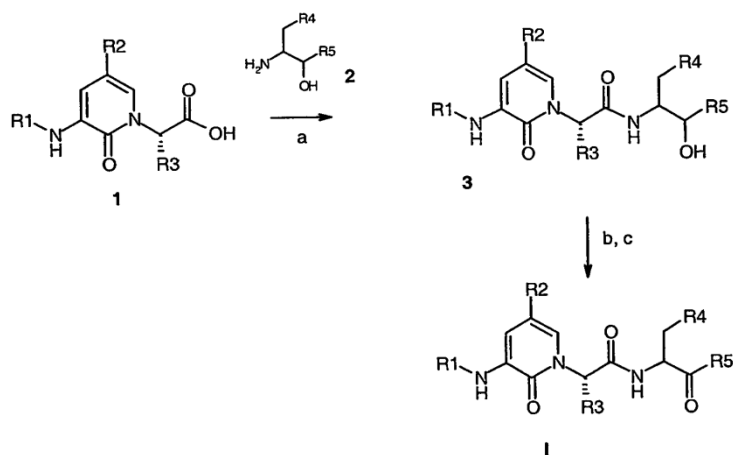
5 b) un soporte, un adyuvante o un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Es evidente para un experto en la técnica que algunos compuestos de esta invención pueden existir en formas tautómeras o en formas hidratadas, estando todas esas formas de los compuestos dentro del alcance de la invención. A menos que se indique lo contrario, las estructuras descritas en esta memoria también incluyen todas las formas estereoquímicas de la estructura; es decir, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico. Por lo tanto, isómeros estereoquímicos aislados, así como mezclas de enantiómeros y diastereoisómeros de los presentes compuestos, se encuentran dentro del alcance de la invención. A menos que se indique lo contrario, las estructuras descritas en esta memoria también incluyen compuestos que sólo se diferencian por la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las estructuras presentes, a excepción de la sustitución de un hidrógeno por un deuterio o un tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido, ¹³C o ¹⁴C, se encuentran dentro del alcance de esta invención.

Los compuestos de esta invención se pueden preparar en general por métodos conocidos por los expertos en la materia, para compuestos análogos y por los ejemplos de preparación que siguen. Véase, por ejemplo, el documento WO 2004/106304. Con fines ilustrativos, se proporcionan los siguientes esquemas I-III para la síntesis de los compuestos de la presente invención. Se debe entender que cualquier grupo protector descrito en los esquemas, se puede variar según el caso, en vista de la compatibilidad con otros sustituyentes.

Varios grupos protectores se pueden utilizar en los métodos de esta invención (véase, por ejemplo, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, John Wiley & Sons, Inc. (1999) y las ediciones anteriores de este libro). Los grupos funcionales típicos que se deben proteger son las aminas. Cualquier amina y otros grupos funcionales pueden estar protegidos de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica. Los compuestos, incluyendo las aminas, se pueden utilizar con o sin aislamiento desde las mezclas de reacción.

Esquema I



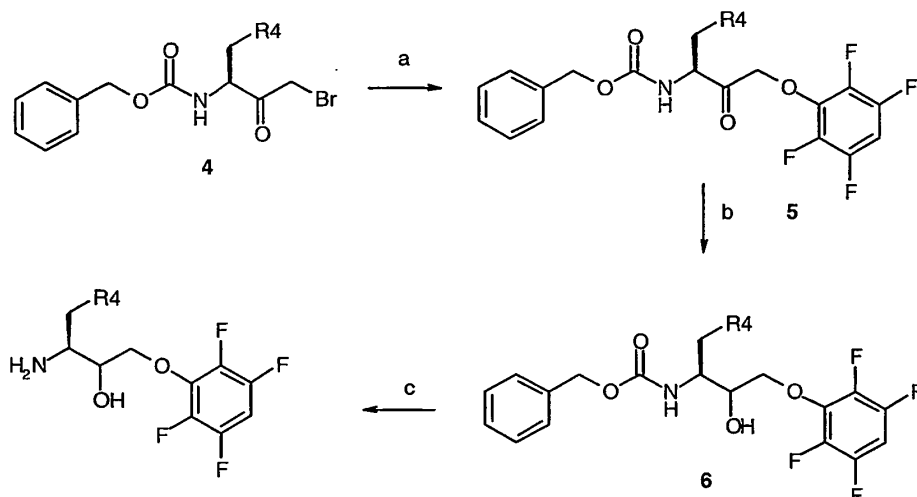
Esquema I (a) EDC/DMAP/HOBt/THF; (b) peryodinato de Dess-Martin; (c) TFA/DCM

En el Esquema I anterior, se emplean las siguientes abreviaturas: EDC es 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; HOBt es 1-hidroxibenzotriazol; THF es tetrahidrofurano; TFA es ácido trifluoroacético; DCM es diclorometano; DMAP es 4-dimetilaminopiridina. El ácido 1 está acoplado con el amino alcohol 2. Aquí se representa el acoplamiento utilizando EDC/DMAP/HOBt/THF, sin embargo, se pueden utilizar también otras condiciones adecuadas. Dependiendo de la naturaleza de R⁴ y R⁵ se puede utilizar una aminocetona, en lugar del aminoalcohol, evitando así la siguiente etapa de oxidación. En el caso de fluorometilcetonas en donde R⁵ es CH₂F, el aminoalcohol 2 se puede obtener de acuerdo con el método de Revesz y col., *Tetrahedron Lett.* 1994, **35**, 9693. En el caso de tetrafluorofenoxicetonas, en donde R⁵ es -CH₂O-2,3,5,6-tetrafluorofenilo, el aminoalcohol 2 se puede obtener por métodos análogos a los de Semple y col., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 1997, **7**, 1337 (Esquema II).

Por último, el grupo hidroxilo en el compuesto 3 se oxida (por ejemplo, con peryodinato de Dess-Martin) y el compuesto resultante se trata adecuadamente de acuerdo a la naturaleza de R⁴. Por ejemplo, en el producto I, si R⁴ es un ácido carboxílico, entonces R⁴ en 3 es preferentemente un éster que se hidroliza en la etapa final del esquema. Si ese éster es un éster t-butilico (es decir, si R⁴ CO₂tBu), el tratamiento con ácido trifluoroacético proporcionará el ácido. El éster es preferiblemente un éster *terc*-butilico, cuando los otros sustituyentes en I son compatibles con las condiciones ácidas.

Si R⁴ en el producto I es un éster, el éster deseado se puede preparar por esterificación del ácido correspondiente o teniendo el grupo éster deseado ya presente en el compuesto 2.

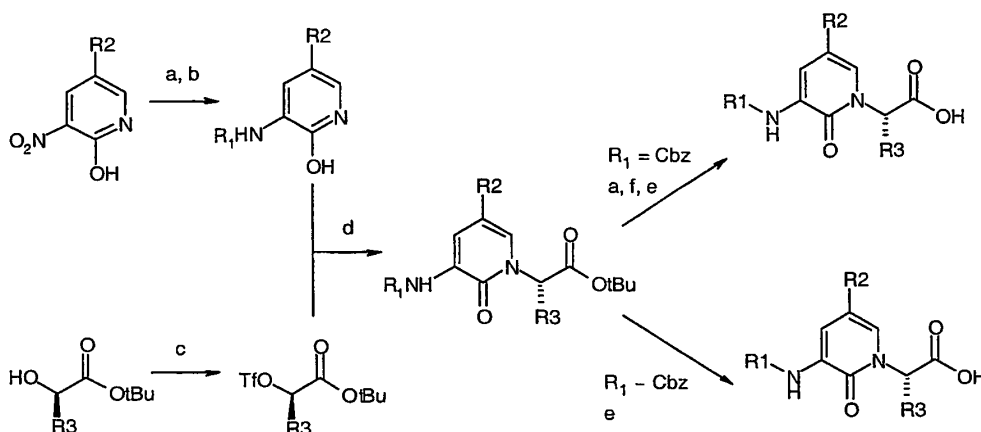
Esquema II



Esquema II (a) KF/DMF/ArOH; (b) NaBH₄/THF; (c) H₂/Pd/C/MeOH

En el esquema II anterior, se utilizan las siguientes abreviaturas: KF es fluoruro de potasio; DMF es N,N-dimetilformamida; ArOH es 2,3,5,6-tetrafluorofenol; THF es tetrahidrofurano; MeOH es metanol. Bromocetona 4 disponible en el mercado (R⁴ = CO₂tBu) se hace reaccionar con 2,3,5,6-tetrafluorofenol y fluoruro de potasio para obtener fenoxicetona 5. La cetona se reduce a continuación con un agente reductor adecuado, por ejemplo, borohidruro de sodio, para dar el alcohol 6, que se hidrogena empleando gas hidrógeno y un catalizador adecuado, por ejemplo, paladio sobre carbono, para dar el aminoalcohol 2 (R⁴ = CO₂tBu, R⁵ = CH₂O-2,3,5,6-tetrafluorofenilo).

Esquema III

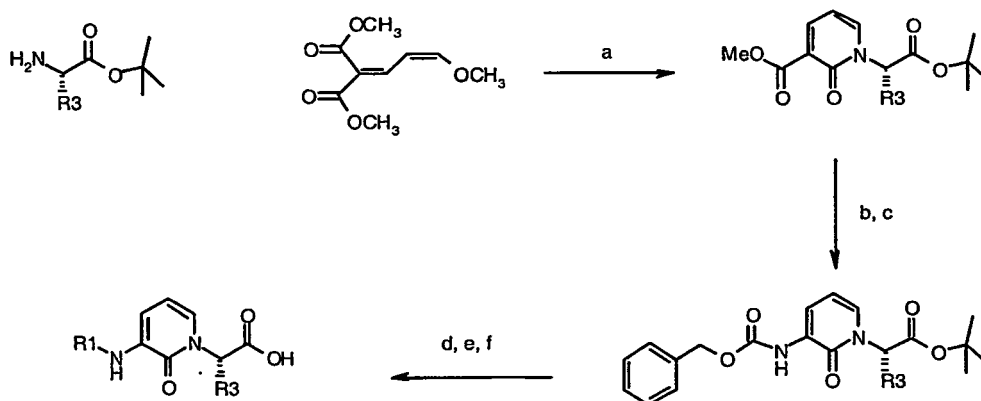


Esquema III (a) H₂ Pd/C MeOH; (b) R¹-Cl, Na₂CO₃, H₂O/THF; (c) (CF₃SO₂)₂O, 2,6-lutidina, DCM; (d) NaH, THF; (e) TFA/DCM; (f) R¹-Cl, Et₃N, DMAP, DCM.

En el esquema III se utilizan las siguientes abreviaturas: Cbz es un grupo protector benciloxycarbonilo; MeOH es metanol, DCM es diclorometano; TFA es ácido trifluoroacético, DMAP es 4-dimetilaminopiridina; THF es tetrahidrofurano. Los derivados ácidos de piridona 1 se puede preparar en forma quiral, usando la secuencia sintética mostrada en el Esquema III. La nitropiridona disponible en el mercado se reduce a la amina con hidrógeno y paladio/carbono. El grupo amino se funcionaliza a continuación con el electrófilo apropiado: en el caso de R¹ = Cbz, la amina protegida con benciloxycarbonilo se prepara utilizando un procedimiento similar al descrito por Warner y col., *J. Med. Chem.* 1994, **37**(19), 3090-3099. En los demás casos, la amina se derivatiza mediante métodos convencionales. El (R)-terc-butil-2-hidroxi éster se trata con anhídrido trifluorometanosulfónico y 2,6-lutidina en DCM, para dar el triflato correspondiente. La reacción del triflato con el anión de la 2-hidroxipiridina funcionalizada (preparada por desprotonación con hidruro sódico en THF), proporciona la piridona N-alquilada. Cuando R¹ es un grupo protector benciloxycarbonilo, se puede eliminar en esta etapa usando hidrógeno y paladio sobre carbono para proporcionar la amina; ésta se hace reaccionar a continuación con un electrófilo apropiado, trietilamina y DMAP en DCM. Por ejemplo, si se requiere que R¹ sea R⁶C=O (una amida), entonces se puede utilizar un cloruro de ácido adecuadamente sustituido. Si se requiere que R¹ sea R⁶S(=O)₂ (sulfonamida), entonces se puede utilizar un cloruro de sulfonilo sustituido apropiadamente. Si R¹ es (R⁶)₂N(C=O) (urea), entonces se puede utilizar un cloruro de

carbamoilo o isocianato apropiadamente sustituido. Los otros grupos R^1 se pueden preparar en consecuencia. El ácido **1** se prepara a continuación mediante la desprotección del éster, por ejemplo, empleando ácido trifluoroacético. El ácido se acopla a continuación con el aminoalcohol **2** (Esquema I).

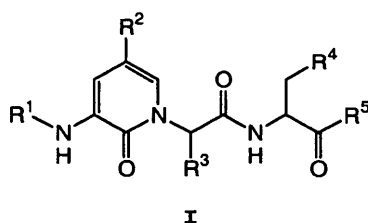
Esquema IV



Esquema IV (a) NaOMe, MeOH; b) LiOH/H₂O/dioxano; c) DPPA, TEA, BnOH, dioxano; d) H₂ Pd/C MeOH; (e) R^1 -Cl, Et₃N, DMAP, DCM; (f) TFA/DCM.

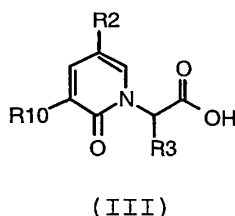
En el esquema IV se utilizan las siguientes abreviaturas: MeOH es metanol; DPPA es difenilfosforilazida; BnOH es alcohol bencílico; TEA es trietilamina; DCM es diclorometano; TFA es ácido trifluoroacético; THF es tetrahidrofurano. Los derivados ácidos de piridona **1** se pueden preparar en forma quiral usando una ruta alternativa, representada en el Esquema IV. La reacción del éster dimetilílico de ácido 2-(3-metoxi-aliliden)-malónico y ésteres *tert*-butílicos de aminoácidos en presencia de metóxido, da el producto de piridona ciclada. La hidrólisis del éster metílico en el ácido, seguida por el tratamiento del ácido en condiciones de transposición de Curtius, en presencia de alcohol bencílico, proporciona la aminopiridona protegida con benciloxycarbonilo. El grupo protector benciloxycarbonilo se elimina en condiciones de hidrogenolisis y la amina resultante se hace reaccionar entonces con un electrófilo apropiado, trietilamina y DMAP en DCM. Por ejemplo, si se requiere que R^1 sea $R^6C=O$ (una amida), se puede utilizar a continuación un cloruro de ácido adecuadamente sustituido. Si se requiere que R^1 sea $R^6S(=O)_2$ (sulfonamida), entonces se puede utilizar un cloruro de sulfonilo sustituido apropiadamente. Si R^1 es $(R^6)_2N(C=O)$ (urea), entonces se puede utilizar un cloruro de carbamoilo o un isocianato apropiadamente sustituido. Los otros grupos R^1 se pueden preparar en consecuencia. El ácido **1** se prepara a continuación mediante la desprotección del éster, por ejemplo, empleando ácido trifluoroacético. El ácido se acopla entonces con el aminoalcohol **2** (Esquema I).

Por lo tanto, otra realización de esta invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I:



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 , son tal y como se han definido en cualquiera de las realizaciones de esta memoria, que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III):



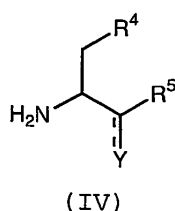
en donde:

R^{10} es $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $\text{R}^6\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$, $\text{R}^6\text{SO}_2\text{N}(\text{H})-$, $\text{R}^6\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$, $(\text{R}^6)_2\text{NC}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$, $\text{R}^6\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$, $(\text{R}^6)_2\text{NC}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$ o $\text{R}^6\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$;

R^{11} es independientemente hidrógeno, un grupo alifático (C1-C12)-, cicloalifático (C3-C10)-, arilo (C6-C10)-, heterociclilo (C3-C10)-, heteroarilo (C5-C10)-, cicloalifático (C3-C10)-alifático (C1-C12)-, aril (C6-C10)-alifático (C1-C12)-, heterociclil (C3-C10)-alifático (C1-C12)-, heteroaril (C5-C10)-alifático (C1-C12)-, en donde hasta 3 átomos de carbono alifático pueden estar reemplazados con un grupo seleccionado entre O, N(H), N(R^7), S, SO y SO_2 ; y en donde R^{11} está sustituido opcionalmente con hasta 6 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de R; y

R, R^2 , R^3 y R^6 son tal y como se han definido en cualquiera de las realizaciones de la fórmula (I) en esta memoria,

con un compuesto de fórmula (IV):



en donde Y es un grupo carbonilo o un grupo OH; y R^4 y R^5 son tal y como se han definido en cualquiera de las realizaciones de la fórmula (I) en esta memoria;

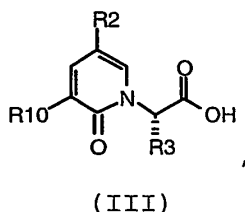
en presencia de condiciones para el acoplamiento de péptidos y un disolvente;

con la condición de que si Y es un grupo OH, entonces el procedimiento comprende, además, (b) la oxidación del grupo OH para proporcionar el compuesto de fórmula (I); y

con la condición de que si R^{10} es $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ o $-\text{CN}$, el procedimiento comprende la etapa adicional de convertir $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ o $-\text{CN}$ en $\text{R}^6\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$, $\text{R}^6\text{SO}_2\text{N}(\text{H})-$, $\text{R}^6\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$, $(\text{R}^6)_2\text{NC}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$, $\text{R}^6\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$, $(\text{R}^6)_2\text{NC}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$ o $\text{R}^6\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$.

Las condiciones del acoplamiento pueden ser cualquiera conocida por los profesionales cualificados para la formación de enlaces peptídicos. Las condiciones de acoplamiento preferidas son EDC/DMAP/HOBt. Un disolvente preferido en la realización anterior es THF.

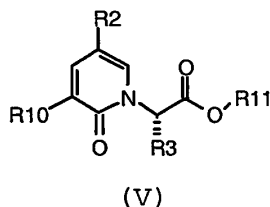
En una realización preferida, el compuesto de fórmula (III):



en donde R^2 , R^3 y R^9 son tal y como se han definido en esta memoria;

se prepara según un procedimiento que comprende:

(c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V):



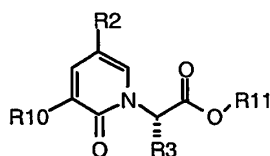
en donde R, R^2 , R^3 y R^{10} son tal y como se han definido en esta memoria;

en un disolvente en presencia de condiciones de desprotección.

Las condiciones de desprotección dependerán del grupo protector específico (es decir, R^{11}). Por ejemplo, si R^{11} es t-

butilo, entonces las condiciones de desprotección preferidas incluirán la hidrólisis ácida. Un ácido preferido es TFA. Un disolvente preferido es DCM. Más preferiblemente, el disolvente y las condiciones de hidrólisis comprenden TFA y DCM. Si R^{11} es metilo o etilo, entonces las condiciones de desprotección preferidas serán básicas (por ejemplo, NaOH acuoso). Si R^{11} es bencilo, entonces el grupo bencilo se puede eliminar por hidrogenólisis.

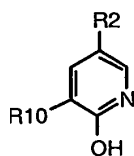
- 5 En una realización preferida, el compuesto de fórmula (V):



(V)

en donde R^2 , R^3 , R^{10} y R^{11} son tal y como se han definido en esta memoria, se prepara según un procedimiento que comprende:

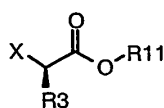
- (d) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI):



(VI)

10

en donde R^2 y R^{10} son tal y como se han definido en esta memoria; con un compuesto de fórmula (VII):



(VII)

en donde X es un grupo saliente adecuado; y

- 15 R^3 y R^{11} son tal y como se han definido en esta memoria;

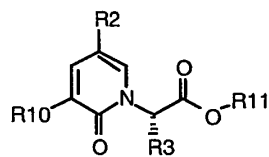
en presencia de un disolvente y una base.

- Preferiblemente, X es -I, -Br, -Cl, -OH, un alquilsulfonato o un arilsulfonato. Cuando X es -OH, se puede generar *in situ* un grupo saliente adecuado (por ejemplo, como en la reacción de Mitsunobu). Los sulfonatos preferidos incluyen -O-trifluorometanosulfonato, -O-metanosulfonato, -O-bencenosulfonato, -O-p-toluensulfonato, O-m-nitrobencenosulfonato y -O-p-nitrobencenosulfonato. Los grupos salientes adecuados útiles en los métodos de esta invención son bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, "March's Advanced Organic Chemistry", 5ª ed., compiladores: Smith, M.B. y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York (2001).

- Se puede utilizar cualquier disolvente que sea compatible con la generación de aniones. Los disolventes preferidos incluyen DMF, tolueno y THF.

- 25 Las bases adecuadas incluyen cualquiera que pueda retirar un protón del grupo hidroxilo en (V). Estas bases incluyen BuLi, LDA, LHMDs y NaH. Preferiblemente, la base es NaH.

Otra realización de esta invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (VIII):



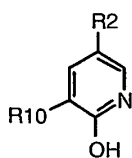
(VIII)

en la que:

R^2 es $-\text{CF}_3$, $-\text{Cl}$, $-\text{OR}^7$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CN}$ o R^8 ; y

R^3 , R^8 , R^{10} y R^{11} son tal y como se han definido en esta memoria;

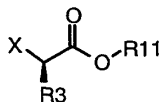
- 5 comprendiendo la etapa (e) de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IX):



(IX)

en la que R^2 y R^{10} son tal y como se han definido en esta memoria;

con un compuesto de fórmula (VII):



(VII)

- 10 en donde R^3 y R^{11} son tal y como se han definido en esta memoria; y

X es un grupo saliente adecuado;

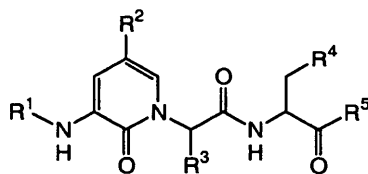
en presencia de un disolvente y una base.

- 15 Preferiblemente, X es $-\text{I}$, $-\text{Br}$, $-\text{Cl}$, $-\text{OH}$, un alquilsulfonato o un arilsulfonato. Cuando X es $-\text{OH}$, se puede generar un grupo saliente adecuado *in situ* (por ejemplo, como en la reacción de Mitsunobu). Los sulfonatos preferidos incluyen $-\text{O}$ -trifluorometanosulfonato, $-\text{O}$ -metanosulfonato, $-\text{O}$ -bencenosulfonato, $-\text{O}$ -p-toluensulfonato, O -m-nitrobencenosulfonato y $-\text{O}$ -p-nitrobencenosulfonato.

Se puede utilizar cualquier disolvente compatible con la generación de aniones. Tales disolventes incluyen DMF, tolueno y THF. Preferiblemente, el disolvente es THF.

- 20 Las bases adecuadas incluyen cualquiera que pueda eliminar un protón del grupo hidroxilo en (V). Tales bases incluyen BuLi, LDA, LHMDS y NaH. Preferiblemente, la base es NaH.

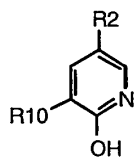
Otra realización de esta invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I):



I

en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 , son tal y como se han definido en cualquiera de las realizaciones de esta memoria, que comprende:

- 25 (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI o IX):



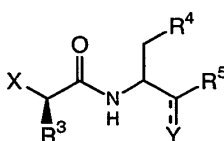
(VI o IX)

en donde:

5 R^{10} es $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{CN}$, $\text{R}^6\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$, $\text{R}^6\text{SO}_2\text{N}(\text{H})-$, $\text{R}^6\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$, $(\text{R}^6)_2\text{NC}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$, $\text{R}^6\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$, $(\text{R}^6)_2\text{NC}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$ o $\text{R}^6\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$; y

R^2 , R^3 y R^6 son tal y como se han definido en esta memoria;

con un compuesto de fórmula (X):



(X)

en donde Y es un grupo carbonilo o un grupo OH; y R^4 y R^5 son tal y como se han definido en esta memoria;

10 en presencia de cualquiera de las condiciones de acoplamiento definidas en esta memoria y un disolvente;

con la condición de que si Y es un grupo OH, entonces el procedimiento comprende, además, (b) la oxidación del grupo OH para proporcionar el compuesto de fórmula (I); y

15 con la condición de que si R^{10} es $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ o $-\text{CN}$, el procedimiento comprende la etapa adicional de convertir el $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ o $-\text{CN}$ en $\text{R}^{6b}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$, $\text{R}^{6a}\text{SO}_2\text{N}(\text{H})-$, $\text{R}^{6b}\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$, $(\text{R}^{6b})_2\text{NC}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$, $\text{R}^{6b}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$, $(\text{R}^{6b})_2\text{NC}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$ o $\text{R}^{6b}\text{CO}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$.

Si se utilizan sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención en estas composiciones, las sales se obtienen preferentemente a partir de ácidos y bases inorgánicas u orgánicas. Entre tales sales de ácido se incluyen las siguientes: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, camforato, camforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenil-propionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato. Las sales de bases incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio y de potasio, sales de metales alcalinotérreos, tales como calcio y magnesio, sales con bases orgánicas, tales como sales de dicalohexilamina, N-metil-D-glucamina y sales con aminoácidos, tales como arginina, lisina, y así sucesivamente.

Además, los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden estar cuaternizados con agentes tales como haluros de alquilo inferior, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo, tales como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo, haluros de cadena larga, tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo, tales como bromuros de bencilo y fenetilo y otros. De este modo se obtiene agua o productos solubles en aceite o dispersables.

Los compuestos también se pueden modificar añadiendo funcionalidades apropiadas para mejorar las propiedades biológicas selectivas. Estas modificaciones son conocidas en la técnica e incluyen las que incrementan la penetración biológica en un sistema biológico dado (por ejemplo, sangre, sistema linfático, sistema nervioso central), incrementan la disponibilidad oral, incrementan la solubilidad para permitir la administración mediante inyección, alteran el metabolismo y alteran la tasa de excreción.

Por ejemplo, un grupo de ácido carboxílico en un compuesto de esta invención se puede derivatizar como, por ejemplo, un éster. Los ésteres preferidos serían los derivados de:

40 alquilo, alquienilo o alquinilo C_{1-6} de cadena lineal o ramificada, en donde el alquilo, el alquienilo o el alquinilo están opcionalmente sustituidos con arilo CF_3 , Cl, F, OMe, OEt, OCF_3 , CN o NMe_2 ;

un cicloalquilo C_{1-6} , en donde 1-2 átomos de carbono en el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con $-\text{O}-$ o $-\text{NR}^9-$.

Los compuestos de esta invención que tienen un grupo carbonilo, pueden estar igualmente derivatizados como, por ejemplo, un acetal, cetal, oxima ($=\text{NOR}^9$), hidrazina ($=\text{NN}(\text{R}^9)_2$), tioacetal o tiocetal.

Derivados adecuados de aminas son conocidos en la técnica y se incluyen también dentro del alcance de esta invención.

- 5 Algunos de los derivados mencionados anteriormente incluyen grupos protectores conocidos por los profesionales especializados (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wutz, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, John Wiley & Sons, Inc. (1999)). Los grupos funcionales típicos que tienen que estar protegidos, son las aminas. Cualquier amina y cualquier otro grupo funcional pueden estar protegidos de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica. Los compuestos, incluyendo las aminas, se pueden utilizar con o sin aislamiento a partir de las mezclas de reacción. Como reconocerá un experto en la técnica, estos grupos protectores también se pueden emplear en los procedimientos de esta invención.

- 10 Sin pretender imponer ninguna teoría, se cree que los compuestos de acetal cíclico de los solicitantes son profármacos. Es decir, la parte acetal se escinde *in vivo* para proporcionar el correspondiente compuesto ácido-aldehído. Como reconocerá un experto en la técnica, los compuestos químicos se pueden metabolizar *in vivo*, por ejemplo, en un sitio distinto del sitio de corte del profármaco.

- 15 Los compuestos de esta invención se pueden someter a ensayo para estudiar su capacidad para inhibir la apoptosis, la liberación de IL-1 β o la actividad caspasa directamente. Los ensayos para cada una de las actividades, se conocen en la técnica. Sin embargo, tal y como puede reconocer un experto en la técnica, un compuesto profármaco de esta invención debe estar activo sólo en ensayos en los que se vaya a escindir el resto del profármaco, por lo general en ensayos *in vivo*. Los ensayos seleccionados se describen a continuación.

- 20 Los vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden utilizar en estas composiciones incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como la albúmina de suero humano, sustancias tampón, tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina.

Las composiciones de esta invención se formulan para la administración farmacéutica a un mamífero, preferentemente a un ser humano.

- 30 Tales composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por vía oral, parenteral, por inhalación en aerosol, tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o a través de un reservorio implantado. El término "parenteral", tal y como se utiliza en esta memoria, incluye técnicas de inyección o de infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal. Preferiblemente, las composiciones se administran por vía oral o intravenosa.

- 35 Formas estériles inyectables de las composiciones de esta invención pueden ser una suspensión acuosa u oleaginosa. Estas suspensiones pueden formularse de acuerdo con métodos conocidos en la técnica, utilizando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril, en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo como una solución en 1, 3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos estériles como medio disolvente o de suspensión. Para ello, se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluyendo mono o diglicéridos. Ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, como son los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones de aceite también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se utilizan comúnmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables, incluyendo las emulsiones y las suspensiones. Otros agentes tensioactivos de uso común, tales como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que se utilizan comúnmente en la fabricación de sólidos, líquidos u otras formas de dosificación farmacéuticamente aceptables, también se pueden utilizar para los fines de la formulación.

- 50 Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar por vía oral en cualquier forma aceptable de dosificación oral, incluyendo pero sin estar limitadas a las mismas, cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los vehículos que se utilizan comúnmente incluyen la lactosa y el almidón de maíz. Agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, también se suelen añadir. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y agentes de suspensión. Si se desea, también se pueden añadir ciertos agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes.

Por otra parte, las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar en forma de supositorios para la administración rectal. Estos se pueden preparar mezclando el agente con un soporte adecuado, no irritante que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura rectal y, por lo tanto, se ablandará en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

- 5 Las composiciones farmacéuticas de esta invención también se pueden administrar por vía tópica, especialmente cuando el objetivo del tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles mediante la aplicación tópica, incluidas enfermedades de los ojos, de la piel o del tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.

- 10 La presente invención también proporciona un método *in vitro* para conservar células, comprendiendo dicho método la etapa de bañar las células en una solución del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-27.

En una realización preferida, dichas células están en:

a) un órgano que se va a trasplantar; o

b) un producto sanguíneo.

- 15 La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior se puede realizar en una formulación para supositorio rectal (ver más arriba) o en una formulación adecuada para enema. Los parches transdérmicos de forma tópica, también se pueden utilizar.

- 20 Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en una pomada adecuada que contiene el componente activo, suspendido o disuelto en uno o más vehículos. Los vehículos para la administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, compuesto de aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Por otra parte, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en una loción o crema adecuada que contiene los componentes activos, suspendidos o disueltos en uno o en varios vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Para el uso oftálmico, las composiciones farmacéuticas se pueden formular como suspensiones micronizadas en solución salina isotónica, estéril con pH ajustado o, preferiblemente, en forma de soluciones salinas isotónicas, estériles con el pH ajustado, ya sea con o sin un agente conservante, tal como cloruro de benzalconio. Por otra parte, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en una pomada tal como vaselina.

- 30 Las composiciones farmacéuticas de esta invención también se pueden administrar mediante aerosol nasal o inhalación. Estas composiciones se preparan de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

- 35 Las composiciones descritas anteriormente son particularmente útiles en aplicaciones terapéuticas, en relación con una enfermedad mediada por IL-1, una enfermedad mediada por apoptosis, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmune, un trastorno óseo destructivo, un trastorno proliferativo, una enfermedad infecciosa, una enfermedad degenerativa, una enfermedad asociada con la muerte celular o diversas formas de enfermedad hepática. Estas enfermedades incluyen las relacionadas con la reumatología y la autoinmunidad, como artritis reumatoide, osteoartritis, osteoporosis, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, miastenia grave, neutropenia autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia, artritis reumatoide juvenil, gota, síndrome de Behcet, síndrome de Still, síndrome de activación de macrófagos y sarcoidosis; síndromes autoinflamatorios, como los síndromes periódicos asociados con criopirina (a veces conocidos como síndromes de fiebre autoinflamatorios), (que incluyen el síndrome de Muckle-Wells, urticaria familiar por frío (también conocido como síndrome autoinflamatorio por frío familiar), síndrome neurológico infantil cutáneo y articular crónico (también conocido como enfermedad inflamatoria multisistema de inicio neonatal)), fiebre mediterránea familiar, síndrome de fiebre periódica asociada a TNFR1 (TRAPS), síndrome de fiebre periódica con hiper-IgD (HIDS), y síndrome de Blau, así como artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (también conocida como enfermedad de Still), y síndrome de activación de macrófagos; dermatología, tal como psoriasis, dermatitis atópica, cicatrización, alopecia, acné vulgar y pénfigo, así como necrólisis epidérmica tóxica; vías respiratorias, tales como asma, síndrome de malestar respiratorio del adulto, fibrosis quística, enfisema, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y fibrosis pulmonar idiopática; medicina interna, tales como peritonitis inflamatoria, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, gastritis autoinmune, enfermedad ulcerosa gástrica y duodenal asociada a *H. pylori*, diabetes, pancreatitis, glomerulonefritis, hepatitis crónica activa, enfermedad por exceso de ingesta de alcohol en la dieta, enfermedad renal, enfermedad renal poliquística, quemaduras, apoptosis orgánica después de lesiones por quemadura, choque hemorrágico, insuficiencia orgánica (por ejemplo, insuficiencia hepática, insuficiencia renal aguda e insuficiencia respiratoria aguda), y endometriosis; trasplantes, tales como la enfermedad de injerto contra hospedador (EICH) y rechazo de trasplante de órganos;

oncología, tales como leucemias y trastornos relacionados, síndrome mielodisplásico, trastorno óseo relacionado con mieloma múltiple, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi y mieloma múltiple; cardiovascular, tales como enfermedad cardíaca crónica, enfermedad cardíaca aguda, infarto de miocardio, isquemia de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, aterosclerosis, cirugía de revascularización coronaria (CABG) y síndrome coronario agudo; sistemas nerviosos central y periférico, tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Kennedy, enfermedad priónica, isquemia cerebral, epilepsia, atrofia muscular espinal, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, encefalitis asociada al VIH, lesión traumática cerebral, lesión de médula espinal, daño neurológico debido a accidente cerebrovascular, neuropatía diabética y dolor agudo y crónico, así como trastorno convulsivo, síndrome epiléptico y convulsiones; oftalmología, tales como uveítis, trastornos de retina, retinopatía diabética, glaucoma y queratitis, así como infecciones oculares, lesiones, alergias, irritaciones químicas, quemaduras, sequedad ocular, síndrome de Sjögren y envejecimiento del ojo (véase, por ejemplo, el documento WO 2005/053665); enfermedades infecciosas, tales como enfermedad vírica, septicemia, choque séptico, shigelosis, hepatitis B, hepatitis C, hepatitis G, fiebre amarilla, dengue, encefalitis japonesa, infección por VIH, tuberculosis, meningitis, infección por *Pseudomonas* e infección por *Acinetobacter*, así como otras infecciones bacterianas, víricas, parasitarias o fúngicas, especialmente infecciones oculares; y otras enfermedades, tales como el envejecimiento. Los compuestos y las composiciones también son útiles en el tratamiento de complicaciones asociadas con la revascularización coronaria. La cantidad de compuesto presente en las composiciones descritas anteriormente debe ser suficiente para causar una disminución detectable de la gravedad de la enfermedad o de la actividad caspasa y/o de la apoptosis celular, tal y como se mide por cualquiera de los ensayos conocidos en la técnica.

De acuerdo con otra realización, las composiciones de esta invención pueden comprender además otro agente terapéutico. Tales agentes incluyen, pero no se limitan a, agentes trombolíticos tales como el activador tisular de plasminógeno y la estreptocinasa. Cuando se emplea un segundo agente, el segundo agente se puede administrar como una forma de dosificación por separado o como parte de una sola forma de dosificación con los compuestos o las composiciones de esta invención. Por lo tanto, esta invención proporciona una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial.

Niveles de dosificación de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día, preferiblemente entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 75 mg de peso corporal/kg por día, de los compuestos inhibidores de la proteasa, descritos en esta memoria, son útiles en una monoterapia para la prevención y el tratamiento de una enfermedad que implica la actividad de caspasas y/o la apoptosis.

Por lo general, las composiciones farmacéuticas de esta invención se administrarán desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 5 veces al día o, alternativamente, como una infusión continua. Dicha administración se puede utilizar como una terapia crónica o aguda. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con los materiales portadores para producir una forma de dosificación individual, variará dependiendo del hospedador tratado y del modo de administración particular. Una preparación típica contendrá desde aproximadamente 5% hasta aproximadamente 95% de compuesto activo (p/p). Preferiblemente, tales preparaciones contienen desde aproximadamente 20% hasta aproximadamente 80% de compuesto activo.

Cuando las composiciones de esta invención comprenden una combinación de un compuesto de fórmula I y uno o varios agentes adicionales terapéuticos o profilácticos, tanto el compuesto como el agente adicional deben estar presentes en niveles de dosificación de entre aproximadamente 10 a aproximadamente 100%, y más preferiblemente entre aproximadamente 10 a 80% de la dosificación que se administra normalmente en un régimen de monoterapia.

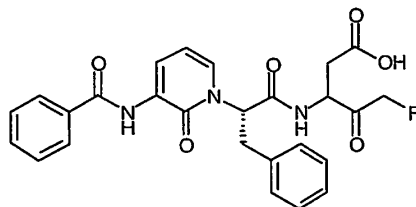
También debe entenderse que una dosificación específica y un régimen de tratamiento para cualquier paciente particular, dependerá de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos y el criterio del médico encargado y la gravedad de la enfermedad particular que se trata. La cantidad de ingredientes activos también dependerá del compuesto particular y de otro agente terapéutico, si está presente, en la composición.

En una realización preferida, la invención proporciona una composición farmacéuticamente aceptable descrita anteriormente para el uso en el tratamiento de un mamífero, que tiene una de las enfermedades mencionadas anteriormente. En esta realización, si al paciente también se administra otro agente terapéutico o inhibidor de caspasa, se puede entregar junto con el compuesto de esta invención en forma de una dosis única o como una forma de dosificación diferente. Cuando se administra como una forma de dosificación separada, el otro inhibidor de la caspasa o el otro agente se puede administrar antes, al mismo tiempo o después de la administración de una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de esta invención.

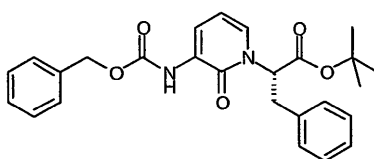
Con el fin de que esta invención se comprenda con mayor detalle, se describen los siguientes ejemplos de preparación y de ensayo. Estos ejemplos tienen solamente fines ilustrativos y no se deben interpretar de ningún modo como una limitación del alcance de la invención. Los espectros ¹H-RMN se registraron a 400 MHz empleando un instrumento Bruker DPX 400. Las muestras para espectrometría de masas, se analizaron en un espectrómetro de masas Micromass Quattro Micro, manejado en modo MS simple, con ionización por electroaspiración.

Ejemplo II.1

Ácido 3(R,S)-[2(S)-(3-benzoilamino-2-oxo-2H-piridin-1-il)-3-fenil-propionilamino]-5-fluoro-4-oxo-pentanoico

**Método A:**

5 Éster *terc*-butílico de ácido (S)-2-(3-benciloxycarbonilamino-2-oxo-2H-piridin-1-il)-3-fenil-propiónico

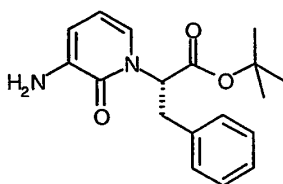


10 A una solución enfriada (0°C) de éster *terc*-butílico de ácido (R)-2-hidroxi-3-fenil-propiónico (2,50 g, 15,6 mmol) en diclorometano (50 ml), se añadió lentamente 2,6-lutidina (3,3 g, 30,8 mmol) y a continuación anhídrido trifluorometanosulfónico (8,25 g, 29,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 hora, después se repartió entre éter *terc*-butilmetílico (200 ml) y una solución acuosa de HCl 1 M (60 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (60 mL), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró para dar el triflato como un aceite de color marrón claro.

15 A una solución de éster bencilico de ácido (2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-carbámico (P. Warner y col., J. Med. Chem., 37, 19, 1994, 3090-3099) (4,34 g, 17,8 mmol) en THF seco (100 mL), se añadió hidruro sódico (60% de dispersión, 711 mg, 17,8 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla de reacción se transfirió luego, lentamente, con una cánula, sobre una solución del triflato preparado anteriormente en THF (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos y se enfrió rápidamente con cloruro amónico acuoso (20 ml). La mayor parte del disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre EtOAc y NH₄Cl acuoso saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera (30 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna rápida (10% de acetato de etilo/hexano), para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (5,1 g, 76%); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,48 (9H, s), 3,35 (1H, dd), 3,65 (1H, dd), 5,23 (2H, s), 5,53 (1H, m), 6,18 (1H, t), 6,85 (1H, d), 7,12 (2H, m), 7,20-7,48 (8H, m), 7,82 (1H, s), 7,98 (1H, m).

Método B:

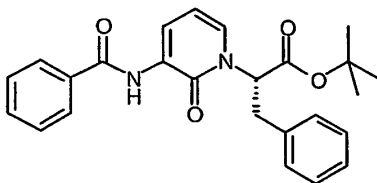
Éster *terc*-butílico de ácido (S)-2-(3-amino-2-oxo-2H-piridin-1-il)-3-fenil-propiónico



25 A una solución de éster *terc*-butílico de ácido (S)-2-(3-benciloxycarbonilamino-2-oxo-2H-piridin-1-il)-3-fenil-propiónico (4 g, 8,92 mmol) en una mezcla de MeOH (40 ml) y EtOAc (10 ml), se añadió un 10% de Pd/C (500 mg). La mezcla fue desgasificada y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, en una atmósfera de hidrógeno (presión de balón). La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla corta de celite que se lavó después con MeOH. Los materiales filtrados combinados se evaporaron a presión reducida, para dar el compuesto del título como un sólido blanco (2,6 g, 92%); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,48 (9H, s), 3,32 (1H, dd), 3,52 (1H, dd), 3,95 (2H, br s), 5,55 (1H, dd), 6,00 (1H, t), 6,55 (1H, d), 6,72 (1H, d), 7,18-7,35 (5H, m).

Método C:

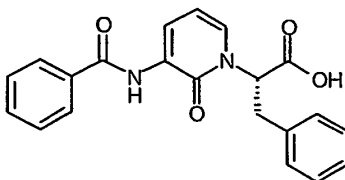
Éster *terc*-butílico de ácido (S)-2-(3-benzoilamino-2-oxo-2H-piridin-1-il)-3-fenil-propiónico



A una solución enfriada (0°C) de éster *tert*-butilico de ácido (S)-2-(3-amino-2-oxo-2H-piridin-1-il)-3-fenil-propiónico (2,6 g, 8,26 mmol) en diclorometano (50 mL), se añadió trietilamina (918 mg, 9,09 mmol) y DMAP (20 mg), seguido por la adición gota a gota de cloruro de benzoilo (1,27 g, 9,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y después se repartió entre EtOAc y NH₄Cl acuoso saturado. La capa orgánica se lavó con agua (30 ml), salmuera (30 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna rápida (10-25% de acetato de etilo/éter de petróleo), para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (2,07 g, 60%); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,48 (9H, s), 3,35 (1H, dd), 3,55 (1H, dd), 5,5 (1H, m), 6,26 (1H, t), 6,90 (1H, d), 7,15 (2H, m), 7,28 (3H, m), 7,52 (3H, m), 7,95 (2H, m), 8,52 (1H, d), 9,22 (1H, br s).

Método D:

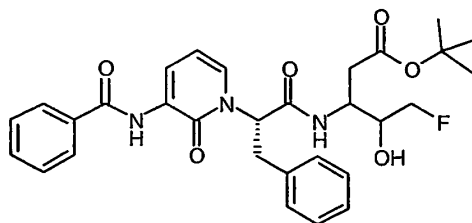
Acido (S)-2-(3-benzoylamino-2-oxo-2H-piridin-1-il)-3-fenil-propiónico



Una solución de éster *tert*-butilico de ácido (S)-2-(3-benzoylamino-2-oxo-2H-piridin-1-il)-3-fenil-propiónico (2,07 g, 4,95 mmol) en diclorometano (25 mL), se enfrió a 0°C. Se añadió ácido trifluoroacético (25 ml) y la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. La mezcla se concentró a continuación a presión reducida y el residuo se disolvió de nuevo en diclorometano. Este proceso se repitió varias veces para eliminar el exceso de ácido trifluoroacético. El sólido resultante se suspendió en éter dietílico, se filtró y se lavó con más éter dietílico. El sólido se secó después hasta tener un peso constante al vacío. Esto proporcionó el producto del título como un sólido blanco (1,61 g, 90%); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,48 (1H, dd), 3,65 (1H, dd), 5,32 (1H, m), 6,35 (1H, t), 6,80 (1H, m), 7,08 (2H, d), 7,27-7,35 (3H, m), 7,56-7,65 (3H, m), 7,92 (2H, d), 8,65 (1H, d), 9,18 (1H, br s).

Método E:

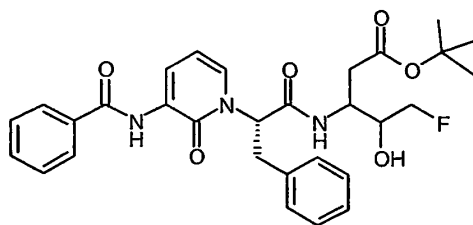
Éster *tert*-butilico de ácido 3(R,S)-[2(S)-(3-benzoylamino-2-oxo-2H-piridin-1-il)-3-fenil-propionilamino]-5-fluoro-4(R,S)-hidroxi-pentanoico



Una mezcla agitada de ácido (S)-2-(3-benzoylamino-2-oxo-2H-piridin-1-il)-3-fenil-propiónico (2,20 g, 6,07 mmol), éster *tert*-butilico de ácido 3(R,S)-amino-5-fluoro-4(R,S)-hidroxi-pentanoico (1,39 g, 6,68 mmol), HOBt (902 mg, 6,68 mmol), DMAP (853 mg, 6,98 mmol) y THF (20 mL), se enfrió a 0°C, después se añadió EDC (1,28 mg, 6,68 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 16 horas, después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna rápida (30-70 a 55-45% de acetato de etilo/hexano), para dar el compuesto del título como una espuma blanca (1,23 g, 32%); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,88-0,93 (3H, m), 1,35-1,42 (9H, 2s), 2,50-2,65 (2H, m), 3,20-3,35 (2H, m), 3,60 (1H, m), 3,98 (1H, m), 4,10-4,32 (3H, m), 5,62-5,70 (1H, m), 6,44 (1H, m), 6,80-6,98 (1H, m), 7,21-7,41 (5H, m), 7,55-7,62 (3H, m), 7,95 (2H, m), 8,58 (1H, t), 9,18 (1H, br s).

Método F:

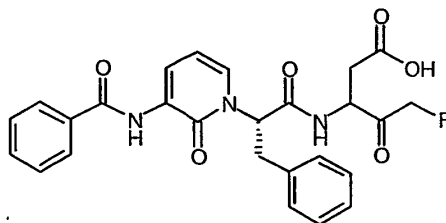
Éster *tert*-butilico de ácido 3(R,S)-[2(S)-(3-benzoylamino-2-oxo-2H-piridin-1-il)-3-fenil-propionilamino]-5-fluoro-4-oxo-pentanoico



Una solución agitada de éster *terc*-butílico de ácido 3(R,S)-[2(S)-(3-benzoilamino-2-oxo-2H-piridin-1-il)-3-fenil-propionilamino]-5-fluoro-4(R,S)-hidroxi-pentanoico (1,23 g, 2,23 mmol) en DCM anhidro (25 mL), se trató con 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benciodoxol-3(1H)-ona (periyodinano de Dess-Martin) (1,13 g, 2,67 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se mantuvo a 0°C durante 2 horas, se diluyó con acetato de etilo, luego se vertió en una mezcla 1:1 de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado y tiosulfato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna rápida (40-60% de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título como una goma de color rojo (776 mg, 64%); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,32-1,40 (3H, s), 2,60 (1H, m), 2,92 (1H, m), 3,27 (1H, m), 3,61 (1H, m), 4,78-4,88 (1H, m), 4,97-5,05 (2H, m), 5,77 (1H, m), 6,43 (1H, m), 7,22-7,38 (7H, m), 7,54-7,65 (3H, m), 7,95 (2H, m), 8,62 (1H, m), 9,22 (1H, m).

Método G:

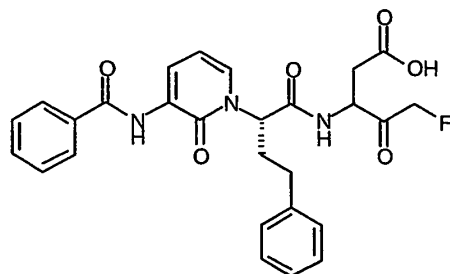
Ácido 3(R,S)-[2(S)-(3-benzoilamino-2-oxo-2H-piridin-1-il)-3-fenil-propionilamino]-5-fluoro-4-oxo-pentanoico



Una solución de éster *terc*-butílico de ácido 3(R,S)-[2(S)-(3-benzoilamino-2-oxo-2H-piridin-1-il)-3-fenil-propionilamino]-5-fluoro-4-oxo-pentanoico (776 mg, 1,41 mmol) en diclorometano (6 ml), se enfrió a 0°C. Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) y la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La mezcla se concentró a continuación a presión reducida y el residuo se disolvió de nuevo en diclorometano. Este proceso se repitió varias veces para eliminar el exceso de ácido trifluoroacético. El sólido se secó después hasta tener un peso constante al vacío. Esto proporcionó el producto del título como un sólido de color rosa (627 mg, 90%); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,59-2,95 (2H, m), 3,34-3,47 (2H, m), 4,30-4,81 (2H, m), 5,15-5,33 (2H, m), 5,87-6,09 (1H, m), 6,38 (1H, t), 7,15-7,32 (5H, m), 7,60-7,78 (4H, m), 7,92 (2H, d), 8,17-8,21 (1H, m), 9,01-9,11 (1H, m), 9,28 (1H, m), 12,51 (1H, br s); ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-d₆, desacoplamiento protónico) δ -226,8, -232,6; M+H 494,4, M-H 492,4.

Ejemplo II.2

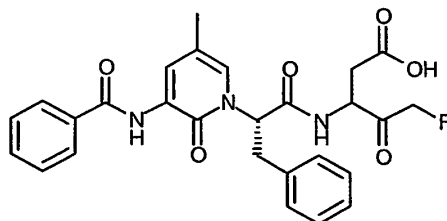
Ácido 3(R,S)-[2(S)-(3-benzoilamino-2-oxo-2H-piridin-1-il)-4-fenil-butirilamino]-5-fluoro-4-oxo-pentanoico



Preparado de acuerdo con los métodos A y D-G empleando *N*-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-benzamida y éster *terc*-butílico de ácido (R)-2-hidroxi-4-fenil-butírico (preparado usando un método similar al descrito por Lei y col., J. Carbohydrate Chemistry, 15, 4, 1996, 485-500) en el método A; sólido blanco; RI (sólido) 1643, 1578, 1521, 1490, 1213, 753 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,3-2,9 (6H, m), 3,5-3,7 (2H, m), 4,3-4,7 (3H, m), 5,1-5,35 (1,5H, m), 5,6-5,8 (1H, m), 6,4-6,45 (1H, m), 7,2-7,35 (5H, m), 7,6-7,8 (4H, m), 7,9- 8,0 (2H, m), 8,3-8,35 (1H, m), 8,9-9,0 (1H, m), 9,35-9,4 (1H, m); M+H 508,4, M-H 506,4.

Ejemplo II.3

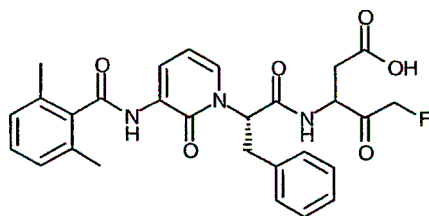
Ácido 3(R,S)-[2(S)-(3-benzoilamino-5-metil-2-oxo-2H-piridin-1-il)-3-fenil-propionilamino]-5-fluoro-4-oxo-pentanoico



Preparado de acuerdo con los métodos A y D-G empleando *N*-(5-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-benzamida y éster *terc*-butilico de ácido (R)-2-hidroxi-3-fenil-propiónico en la etapa A; sólido blanco; RI (sólido) 1650, 1516, 1224, 692 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 0,83-0,86 (3H, m), 2,30-2,67 (4H, m), 4,32-4,95 (2H, m), 5,12-5,24 (1H, m), 5,83-6,04 (1H, m), 7,15-7,61 (9H, m), 7,86-7,88 (2H, m), 8,11-8,12 (1H, m), 8,70-9,02 (1H, m), 9,21 (1H, d), 12,41 (1H, br s), M+H 508,4, M-H 506,4.

Ejemplo II.4

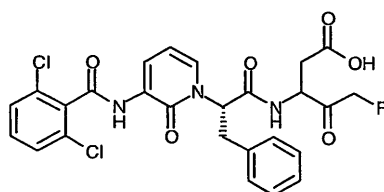
Ácido 3(R,S)-[2(S)-[3-(2,6-dimetil-benzoilamino)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-3-fenil-propionilamino]-5-fluoro-4-oxo-pentanoico



Preparado de acuerdo con los métodos A-G empleando cloruro de 2,6-dimetil-benzoilo en el método C; sólido blanquecino; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,50 (6H, s), 2,51-2,98 (2H, m), 3,15-3,45 (2H, m), 4,15-3,30 (3H, m), 5,61-6,00 (1H, m), 6,25 (1H, m), 7,00-7,25 (8H, m), 7,45-7,70 (1H, m), 8,12 (1H, m), 8,65-9,10 (2H, m); ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆, desacoplamiento protónico) δ -226,8, -226,8, -227,5, -230,8, -231,8, -232,7, -232,8, -232,8, -232,9, -233,4; M+H 522,5, M-H 520,5.

Ejemplo II.5

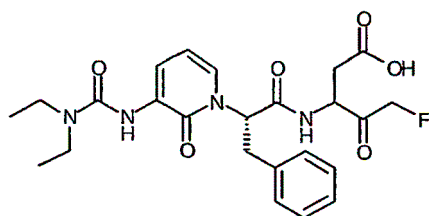
Ácido 3(R,S)-[2(S)-[3-(2,6-dicloro-benzoilamino)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-3-fenil-propionilamino]-5-fluoro-4-oxo-pentanoico



Preparado de acuerdo con los métodos A-G empleando cloruro de 2,6-dicloro-benzoilo en el método C; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,35-2,99 (2H, m), 3,05-3,50 (2H, m), 4,15-5,35 (3H, m), 5,66-6,05 (1H, m), 6,29 (1H, m), 7,10-7,30 (5H, m), 7,37-7,52 (3H, m), 7,51-7,70 (1H, m), 8,25 (1H, m), 8,70-9,11 (1H, m), 10,00-10,15 (1H, m); ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆, desacoplamiento protónico) δ -226,7, -226,8, -230,7, -231,4, -232,6, -232,7, -232,9; M+H 562,28, M-H 560,28.

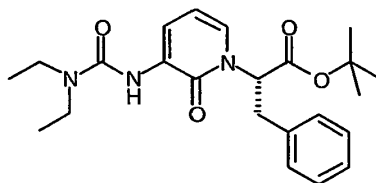
Ejemplo II.6

Ácido 3(R,S)-[2(S)-[3-(3,3-dietil-ureido)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-3-fenil-propionilamino]-5-fluoro-4-oxo-pentanoico



Método H:

Éster *tert*-butilico de ácido (S)-2-[3-(3,3-dietil-ureido)-2-oxo-2*H*-piridin-1-il]-3-fenil-propiónico



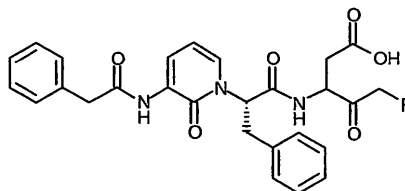
- 5 A una solución enfriada (0°C) de éster *tert*-butilico de ácido (S)-2-[3-amino-2-oxo-2*H*-piridin-1-il]-3-fenil-propiónico (500 mg, 1,59 mmol) en dicloroetano (3 ml), se añadió trietilamina (0,254 ml, 1,82 mmol). Esta solución se añadió gota a gota a una solución de difosgeno (0,11 ml, 0,91 mmol) en dicloroetano (7 ml) a 0°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos y después se repartió entre EtOAc y HCl 1 M acuoso. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para proporcionar el isocianato como un aceite marrón.
- 10 A una solución enfriada (0°C) del isocianato preparado anteriormente (541 mg, 1,59 mmol) en dicloroetano (8 ml), se añadió trietilamina (0,24 ml, 1,75 mmol), seguido de dietilamina (0,16 ml, 1,59 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se repartió entre EtOAc y HCl 1 M acuoso. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar un residuo pardo aceitoso que se purificó por cromatografía en columna rápida (25-75% de acetato de etilo/hexano) para dar la dietilurea, como un aceite de color rosa claro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,48 (9H, s), 3,35 (1H, dd), 3,55 (1H, dd), 5,5 (1H, m), 6,26 (1H, t), 6,90 (1H, d), 7,15 (2H, m), 7,28 (3H, m), 7,52 (3H, m), 7,95 (2H, m), 8,52 (1H, d), 9,22 (1H, br s).
- 15

Este producto intermedio se involucró en la secuencia descrita en los métodos D-G para proporcionar el ejemplo II.6 como un sólido de color rosa pálido; RI (sólido) 1794, 1737, 1664, 1640, 1588, 1515, 1458, 1414, 1382, 1353, 1220, 1066 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,08-1,12 (6H, m), 2,50-2,90 (2H, m), 3,20-3,55 (6H, m), 4,30-5,30 (3H, m), 5,85 (1H, m), 6,19 (1H, m), 7,15-7,37 (6H, m), 7,64 (1H, m), 7,86 (1H, m), 9,00 (1H, m); ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆, desacoplamiento protónico) δ -226,8, -226,8, -230,8, -231,6, -232,9, -233,0; M+H 489,4, M-H 487,4.

20

Ejemplo II.7

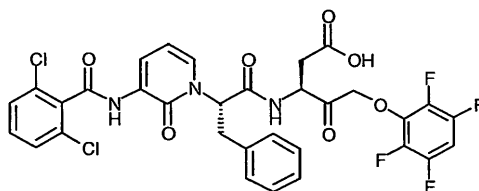
Ácido 5-fluoro-4-oxo-3(R,S)-[2(S)-(2-oxo-3-fenilacetilamino-2*H*-piridin-1-il)-3-fenil-propionilamino]-pentanoico



- 25 Preparado de acuerdo con los métodos A-G, empleando cloruro de fenil acetilo en el método C; sólido color rosa pálido; RI (sólido) 1789, 1742, 1685, 1643, 1587, 1516, 1451 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,50-2,90 (2H, m), 3,27-3,41 (2H, m), 3,76 (2H, s), 4,30-5,30 (3H, m), 5,90 (1H, m), 6,17 (1H, m), 7,15-7,31 (10H, m), 7,50 (1H, m), 8,00 (1H, m), 8,85 (1H, m), 9,25 (1H, m); ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆, desacoplamiento protónico) δ -222,0, -222,1, -226,0, -226,5, -227,9, -228,0; M+H 508,5, M-H 506,5.

Ejemplo II.8

Ácido 3(S)-[2(S)-[3-(2,6-dicloro-benzoilamino)-2-oxo-2*H*-piridin-1-il]-3-fenil-propionilamino]-4-oxo-5-(2,3,5,6-tetrafluoro-fenoxi)-pentanoico

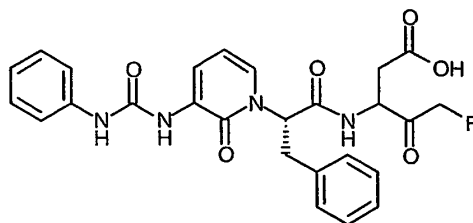


- 35 Preparado de acuerdo con los métodos A-G empleando cloruro de 2,6-dicloro-benzoilo en el método C y éster *tert*-butilico de ácido 3(S)-amino-4(R,S)-hidroxi-5-(2,3,5,6-tetrafluoro-fenoxi)-pentanoico en la etapa E; sólido rosa; RI (sólido) 1675, 1634, 1511, 1429 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,61-2,80 (2H, m), 3,29-3,52 (2H, m), 4,67-

4,73 (1H, m), 5,22 (2H, dd), 5,87-5,93 (1H, m), 6,26-6,31 (1H, m), 7,12-7,28 (5H, m), 7,41-7,72 (5H, m), 8,26 (1H, d), 9,12 (1H, d), 10,05 (1H, s); ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6 , desacoplamiento protónico) δ -140,5, -140,6, -140,6, -141,0, -141,0, -141,0, -141,1, -156,9, -156,9, -156,9, -156,9, -157,0; M+H 708,1, M-H 706,0.

Ejemplo II.9

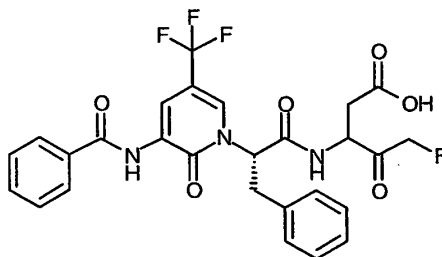
5 Ácido 5-fluoro-4-oxo-3(R,S)-[2(S)-[2-oxo-3-(3-fenil-ureido)-2H-piridin-1-il]-3-fenil-propionilamino]-pentanoico



Preparado de acuerdo con los métodos A-G empleando isocianato de fenilo en el método C; sólido blanquecino; RI (sólido) 1780, 1737, 1671, 1638, 1601, 1544, 1498 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,50-2,90 (2H, m), 3,20-3,55 (2H, m), 4,30-5,30 (3H, m), 5,90 (1H, m), 6,20 (1H, m), 6,85 (1H, m), 7,10-7,45 (11H, m), 8,00 (1H, m), 8,50 (1H, m), 9,00 (1H, m), 9,50 (1H, m), 12,50 (1H, br s); ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6 , desacoplamiento protónico) δ -226,8, -226,8, -227,5, -230,9, -231,3, -232,7, -232,8, -233,4; M+H 509,5, M-H 507,45.

Ejemplo II.10

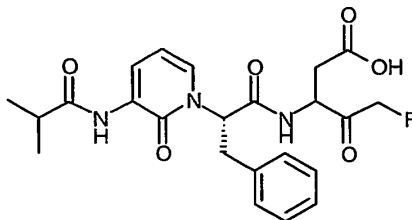
Ácido 3(R,S)-[2(S)-(3-benzoylamino-2-oxo-5-trifluorometil-2H-piridin-1-il)-3-fenil-propionilamino]-5-fluoro-4-oxo-pentanoico



Elaborado a partir de éster bencílico de ácido N-(2-oxo-5-trifluorometil-1,2-dihidro-piridin-3-il)-carbámico, de acuerdo con los métodos A-G; RI sólido 1655, 1521, 1450, 1322, 1173, 1127 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,60-2,91 (2H, m), 3,45-3,64 (2H, m), 4,65 (1H, m), 5,18-5,37 (2H, m), 5,81-5,97 (1H, m), 7,16-7,25 (5H, m), 7,52-7,63 (3H, m), 7,89-7,91 (2H, m), 8,02-8,14 (1H, m), 8,35 (1H, s), 9,10-9,19 (1H, m), 9,41 (1H, br s), 12,69 (1H, br s); ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6 , desacoplamiento protónico) δ -61,3 -61,3, -226,7, -226,9, -232,6, -232,7; M+H 562,4, M-H 560,4.

Ejemplo II.11

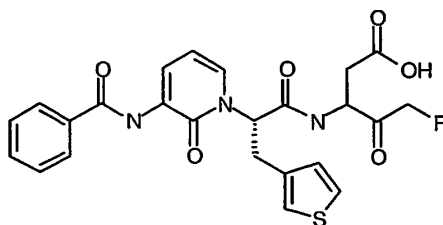
Ácido 5-fluoro-3(R,S)-[2(S)-(3-isobutirilamino-2-oxo-2H-piridin-1-il)-3-fenil-propionilamino]-4-oxo-pentanoico



Preparado de acuerdo con los métodos A-G, empleando cloruro de isobutirilo en el método C, sólido blanquecino; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,05 (6H, m), 2,50-2,99 (3H, m), 3,11-3,50 (2H, m), 4,20-5,35 (3H, m), 5,70-6,10 (1H, m), 6,21 (1H, m), 7,07-7,28 (5H, m), 7,40-7,60 (1H, m), 7,85-8,15 (1H, m), 8,65-9,10 (2H, m); ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6 , desacoplamiento protónico) δ -226,7, -226,8, -230,7, -231,3, -232,7, -232,7; M+H 460,2, M-H 458,2.

Ejemplo II.12

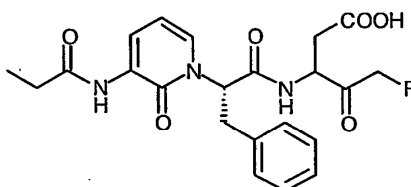
Ácido 3(R,S)-[2(S)-(3-benzoylamino-2-oxo-2H-piridin-1-il)-3-tiofen-3-il-propionilamino]-5-fluoro-4-oxo-pentanoico



Preparado de acuerdo con los métodos A y D-G, empleando *N*-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-benzamida y éster *terc*-butílico de ácido 2-hidroxi-3-tiofen-3-il-propiónico (preparado usando un método similar al descrito por Lei y col., J. Carbohydrate Chemistry, 15, 4, 1996, 485-500) en el método A; RI (sólido) 1675, 1644, 1578, 1521, 705 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,6-2,9 (2H, m), 3,5-3,7 (2H, m), 4,3-4,7 (3H, m), 5,1-5,35 (2H, m), 5,7-5,9 (1H, m), 6,3-6,4 (1H, m), 6,8-6,9 (2H, m), 7,15-7,2 (1H, m), 7,3-7,35 (1H, m), 7,4-7,6 (4H, m), 7,9-7,9 (2H, m), 8,2-8,25 (1H, m), 9,0-9,1 (1H, m), 9,25-9,3 (1H, m); M+H 500,4, M-H 498,4.

Ejemplo II.13

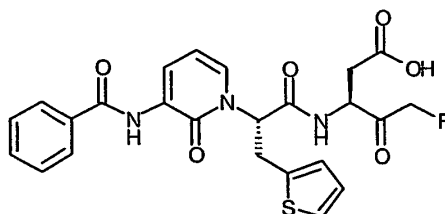
Ácido 5-fluoro-4-oxo-3(R,S)-[2(S)-(2-oxo-3-propionilamino-2H-piridin-1-il)-3-fenil-propionilamino]-pentanoico



Preparado de acuerdo con los métodos A-G, empleando cloruro de propionilo en el método C; sólido beis; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,99-1,02 (3H, m), 2,36-2,42 (2H, m), 2,53-2,94 (2H, m), 3,21-3,45 (3H, m), 4,33-5,29 (3H, m), 5,80-6,02 (1H, m), 6,16-6,21 (1H, m), 7,11-7,23 (5H, m), 7,43-7,53 (1H, m), 8,08-8,13 (1H, m), 8,68-9,05 (2H, m), 12,50 (1H, br s); M+H 446,4, M-H 444,4.

Ejemplo II.14

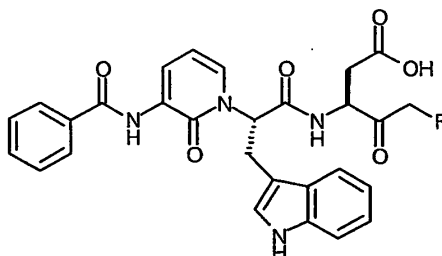
Ácido 3(R,S)-[2(S)-(3-benzoilamino-2-oxo-2H-piridin-1-il)-3-tiofen-2-il-propionilamino]-5-fluoro-4-oxo-pentanoico



Preparado de acuerdo con los métodos A y D-G, empleando *N*-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-benzamida y éster *terc*-butílico de ácido 2-hidroxi-3-tiofen-2-il-propiónico (preparado usando un método similar al descrito por Lei y col., J. Carbohydrate Chemistry, 15, 4, 1996, 485-500), en el método A; RI (sólido) 1644, 1521, 705 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,6-2,9 (2H, m), 3,5-3,7 (2H, m), 4,3-4,7 (3H, m), 5,1-5,35 (1,5H, m), 5,7-5,9 (1H, m), 6,3-6,4 (1H, m), 6,8-6,9 (2H, m), 7,3-7,35 (1H, m), 7,4-7,7 (4H, m), 7,9-8,0 (3H, m), 8,2-8,25 (1H, m), 9,0-9,1 (1H, m), 9,25-9,3 (1H, m); M+H 500,4, M-H 498,4.

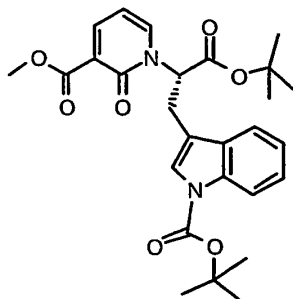
Ejemplo II.15

Ácido 3(R,S)-[2(S)-(3-benzoilamino-2-oxo-2H-piridin-1-il)-3-(1H-indol-3-il)-propionilamino]-5-fluoro-4-oxo-pentanoico



Método I

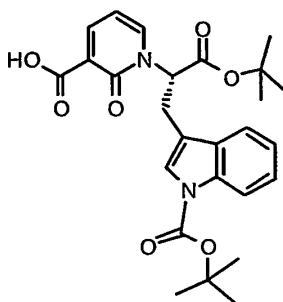
Éster *tert*-butílico de ácido (S)-3-[2-*tert*-butoxicarbonil-2-(3-metoxycarbonil-2-oxo-2*H*-piridin-1-il)-etil]-indol-1-carboxílico



- 5 A una solución de éster *tert*-butílico de ácido (S)-3-(2-amino-2-*tert*-butoxicarbonil-etil)-indol-1-carboxílico (2,5 g, 7 mmol) en metanol (15 ml), se añadió éster dimetílico de ácido 2-(3-metoxi-aliliden)-malónico (1,5 g, 7 mmol) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió metóxido de sodio (78 mg, 1,4 mmol) y se agitó durante tres horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (60 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar el producto
- 10 crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna rápida (30-70% de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título, como un sólido blanco (2,3 g, 57%); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,43 (9H, s), 1,72 (9H, s), 3,50 (2H, m), 3,91 (3H, m), 5,68 (1H, br s), 6,08 (1H, t), 7,2-7,5 (5H, m), 8,15 (2H, m), M+H 497,5, M-H 495,5.

Método J

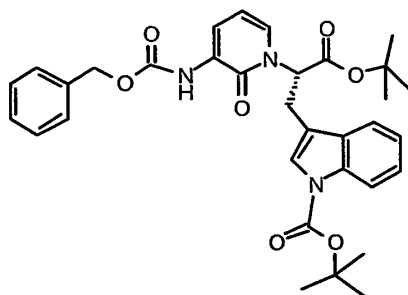
Éster *tert*-butílico de ácido (S)-3-[2-*tert*-butoxicarbonil-2-(3-carboxi-2-oxo-2*H*-piridin-1-il)-etil]-indol-1-carboxílico



- 15 A una solución de éster *tert*-butílico de ácido (S)-3-[2-*tert*-butoxicarbonil-2-(3-metoxycarbonil-2-oxo-2*H*-piridin-1-il)-etil]-indol-1-carboxílico (2,3 g, 4,7 mmol) en dioxano (60 ml), se añadió una solución de hidróxido de litio (115 mg, 4,7 mmol) en agua (30 ml). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua, se acidificó a pH 3 con HCl 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar el producto bruto, como un sólido blanco que se utilizó en la etapa
- 20 siguiente sin purificación adicional (1,9 g, 85%); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,45 (9H, s), 1,74 (9H, s), 3,50 (2H, m), 5,65 (1H, br s), 6,08 (1H, t), 7,2-7,5 (5H, m), 8,15 (2H, m);

Método K

- 25 Éster *tert*-butílico de ácido 3-[2-(3-benciloxycarbonilamino-2-oxo-2*H*-piridin-1-il)-2-*tert*-butoxicarbonil-etil]-indol-1-carboxílico

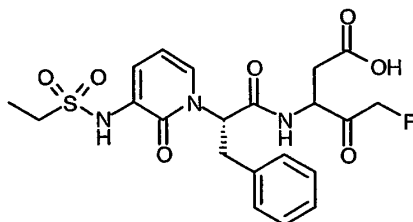


A una solución agitada de éster *terc*-butilico de ácido (S)-3-[2-*terc*-butoxicarbonil-2-(3-carboxi-2-oxo-2*H*-piridin-1-il)-etil]-indol-1-carboxílico (1,8 g, 3,7 mmol) en dioxano, se añadió trietilamina (580 mg, 5,9 mmol), difenilfosforilazida (91,5 g, 5,6 mmol) y alcohol bencilico (680 mg, 6,3 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo a 100°C durante 18 horas. La mezcla se concentró y se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna rápida (30-70% de acetato de etilo/éter de petróleo), para dar el compuesto del título como un sólido blanco (1,3 g, 59%); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,48 (9H, s), 1,73 (9H, s), 3,45 (1H, m), 3,65 (1H, m), 5,2-5,25 (2H, m), 5,60 (1H, m), 6,15 (1H, t), 6,85 (1H, m), 7,25-7,55 (9H, m), 7,95 (1H, m), 8,02-8,18 (2H, m).

El producto del método K estaba involucrado en la secuencia de reacciones B-G para dar el compuesto del título, como un sólido blanquecino; RI (sólido) 1669, 1643, 1578, 1522, 1490, 1212 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,5-2,8 (2H, m), 3,4-3,6 (2H, m), 4,35-4,6 (1H, m), 4,65-4,8 (1H, m), 5,15-5,3 (1H, m), 5,85-6,0 (1H, m), 6,3-6,35 (1H, m), 6,9-7,1 (3H, m), 7,25-7,3 (1H, m), 7,5-7,9 (8H, m), 8,2-8,25 (1H, m), 9,1-9,3 (2H, m), 10,8-10,9 (1H, br s); 7,40-7,60 (1H, m), 7,85-8,15 (1H, m), 8,65-9,10 (2H, m); ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆, desacoplamiento protónico) δ -226,3, -226,7, -232,5, -232,6; M+H 533,0, M-H 530,9.

Ejemplo II.16

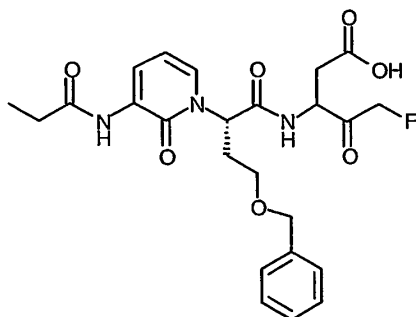
Ácido 3(R,S)-[2(S)-(3-etanosulfonilamino-2-oxo-2*H*-piridin-1-il)-3-fenil-propionilamino]-5-fluoro-4-oxo-pentanoico



Preparado de acuerdo con los métodos A-G, empleando cloruro de etanosulfonilo en el método C; sólido azul claro; RI (sólido) 1787, 1742, 1685, 1643, 1590, 1551, 1456 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,03-1,14 (3H, m), 2,51-2,94 (4H, m), 3,30-3,41 (2H, m), 4,30-5,30 (3H, m), 5,90 (1H, m), 6,20 (1H, m), 7,14-7,26 (7H, m), 7,58 (1H, m), 8,80 (1H, m); ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆, desacoplamiento protónico) δ -226,8, -230,8, -232,8, -232,9; M+H 482,4, M-H 480,4.

Ejemplo II.17

Ácido 3(R,S)-[4-benciloxi-2(S)-(2-oxo-3-propionilamino-2*H*-piridin-1-il)-butirilamino]-5-fluoro-4-oxo-pentanoico

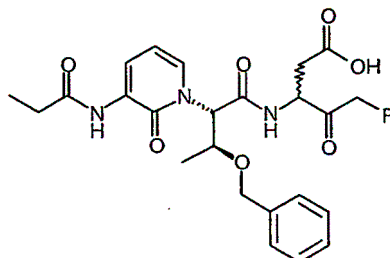


Preparado de acuerdo con los métodos A y D-G, utilizando éster *terc*-butilico de ácido (R)-4-benciloxi-2-hidroxi-butírico (preparado usando un método similar al descrito por Lei y col., J. Carbohydrate Chemistry, 15, 4, 1996, 485-500) en el método A; sólido color rosa pálido; RI (sólido) 1784, 1740, 1675, 1589, 1515, 1451, 1368 cm⁻¹; ¹H RMN

(400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,23-1,27 (3H, t), 2,20 (1H, m), 2,46-2,48 (2H, m), 2,50 (1H, m), 2,75-3,09 (2H, m), 3,39 (1H, m), 3,55 (1H, m), 4,42-4,50 (3H, m), 4,70-5,01 (2H, m), 5,47-5,87 (1H, m), 6,40 (1H, m), 6,98 (1H, m), 7,02-7,06 (5H, m), 7,68 (1H, m), 8,26 (1H, m), 8,48 (1H, m); ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃, desacoplamiento protónico) δ -230,2, -230,46, -231,9, -232,4; M+H 490,4, M-H 488,4.

5 Ejemplo II.18

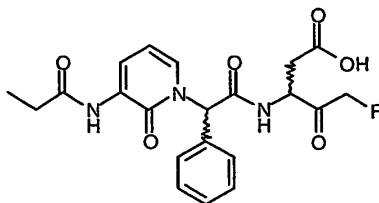
Ácido 3(R,S)-[3(S)-benciloxi-2(S)-(2-oxo-3-propionilamino-2H-piridin-1-il)-butirilamino]-5-fluoro-4-oxo-pentanoico



Preparado de acuerdo con los métodos A y D-G, empleando éster *tert*-butílico de ácido 3(S)-benciloxi-2-(R)-hidroxibutírico (preparado usando un método similar al descrito por Lei y col., J. Carbohydrate Chemistry, 15, 4, 1996, 485-500) en el método A; RI (sólido) 1738, 1644, 1518, 1371, 1205 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,13-1,25 (3H, m), 1,25-1,35 (3H, m), 2,40-2,5 (2H, m), 2,7-3,2 (2H, m), 4,3-5,2 (6H, m), 6,40-6,5 (1H, m), 7,3-7,55 (5H, m), 7,68 (1H, m), 8,3-8,4 (1H, m), 8,5-8,6 (1H, m); M+H 490,4, M-H 488,4.

Ejemplo II.19

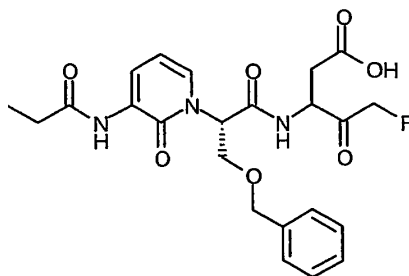
Ácido 5-fluoro-4-oxo-3(R,S)-[2(R,S)-(2-oxo-3-propionilamino-2H-piridin-1-il)-2-fenil-acetilamino]-pentanoico



Preparado de acuerdo con los métodos A y D-G, empleando éster metílico de ácido bromo-fenil-acético en la etapa A; RI (sólido) 1671, 1643, 1581, 1520 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,0-1,08 (3H, m), 2,4-2,5 (2H, m), 2,6-2,9 (2H, m), 4,3-4,8 (2H, m), 5,2-5,4 (2H, m), 6,15-6,25 (1H, m), 6,7-6,8 (1H, m), 7,3-7,4 (2H, m), 7,4-7,5 (3H, m), 8,2-8,25 (1H, m), 9,1-9,3 (1H, m); M+H 432,4, M-H 430,4.

20 Ejemplo II.20

Ácido 3(R,S)-[3-benciloxi-2(S)-(2-oxo-3-propionilamino-2H-piridin-1-il)-propionilamino]-5-fluoro-4-oxo-pentanoico



Preparado de acuerdo con los métodos A y D-G, utilizando éster *tert*-butílico de ácido (R)-3-benciloxi-2-hidroxipropiónico (preparado usando un método similar al descrito por Lei y col., J. Carbohydrate Chemistry, 15, 4, 1996, 485-500) en el método A; sólido blanquecino; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,05 (3H, t), 2,30-2,90 (4H, m), 3,95-4,15 (2H, m), 4,20-4,80 (4H, m), 5,05-5,40 (2H, m), 5,70 (1H, m), 6,35 (1H, m), 7,30 (5H, m), 7,40-7,55 (1H, m), 8,25 (1H, m), 8,95 (1H, m), 9,15 (1H, m); ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃, desacoplamiento protónico) δ -226,9, -232,9; M+H 476,3.

Ejemplo II.21

Análisis enzimáticos

Los ensayos para la inhibición de las caspasas se basan en la escisión de un sustrato fluorogénico mediante las caspasas-1, 3 u 8 humanas recombinantes, purificadas. Los ensayos se realizan esencialmente de la misma forma que los descritos por García-Calvo y col., (*J. Biol. Chem.* 273 (1998), 32608-32613), empleando un sustrato específico para cada enzima. El sustrato de la caspasa-1 es acetil-Tyr-Val-Ala-Asp-amino-4-metilcumarina. El sustrato para las caspasas-3 y 8 es acetil-Asp-Glu-Val-Asp-amino-4-metilcumarina. Ambos sustratos son conocidos en la técnica.

La tasa de inactivación de la enzima observada, con una concentración particular del inhibidor, k_{obs} , se calcula mediante ajustes directos de los datos con la ecuación obtenida por Thornberry y col. (*Biochemistry* 33 (1994), 3943-3939) empleando un programa informático de análisis no lineal de mínimos cuadrados (PRISM 2.0; programa GraphPad). Para obtener la constante de la tasa de segundo orden, se representan gráficamente los valores k_{inact} , k_{obs} en sus respectivas concentraciones inhibitoras y los valores de k_{inact} se calculan posteriormente mediante regresión lineal automatizada.

La inhibición de la actividad de las caspasas-1, 3 y 8 para compuestos seleccionados de esta invención, se determinó por el método anterior. Los compuestos II.1-II.20 inhibían la caspasa-1 con una $k_{inact} > 60.000 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, la caspasa-3 con una k_{inact} entre 0 y $300.000 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ y la caspasa-8 con una $k_{inact} > 35.000 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$.

Ejemplo II.22

Ensayo con células PBMC

Ensayo de IL-1 β con una población mixta de células mononucleares humanas de sangre periférica (CMSP) o células mononucleares adherentes enriquecidas

El tratamiento de pre-IL-1 β mediante ICE se puede medir en un cultivo celular, usando una variedad de fuentes celulares. Las PBMC humanas procedentes de donantes sanos, proporcionan una población mixta de subtipos de linfocitos y de células mononucleares que producen un espectro de interleucinas y citocinas como respuesta a muchas clases de estimuladores fisiológicos. Las células mononucleares adherentes procedentes de PBMC proporcionan una fuente enriquecida de monocitos normales para los estudios selectivos de la producción de citocinas a través de células activadas.

Procedimiento experimental:

Se prepara una serie de diluciones iniciales del compuesto del ensayo en DMSO o etanol, con una dilución posterior en medio RPMI-10% de FBS (con L-glutamina 2 mM, HEPES 10 mM, 50 U y 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de penicilina/estreptomicina), respectivamente, para producir fármacos con una concentración final del ensayo de 4x que contienen 0,4% de DMSO o 0,4% de etanol. La concentración final de DMSO es 0,1% para todas las diluciones de los fármacos. Una valoración de la concentración que pone entre paréntesis la K_i aparente para un compuesto del ensayo determinado, en un ensayo de inhibición ICE, se utiliza generalmente para el escrutinio principal del compuesto.

Generalmente se someten a ensayo 5-6 diluciones del compuesto y el componente celular del ensayo se realiza por duplicado, con determinaciones por duplicado con ELISA de cada material sobrenadante del cultivo celular.

Aislamiento de PBMC y ensayo de IL-1:

Las células de la capa leucocitaria aisladas a partir 470 ml de sangre humana (que proporciona 40-45 ml de volumen de plasma final más células) se diluyen con medio hasta 80 ml y los tubos de separación de LeukoPREP (Becton Dickinson) se rellenan cada uno con 10 ml de suspensión celular. Después de centrifugar durante 15 minutos a 1500 a 1800 x g, la capa de plasma/medio se aspira y luego se recoge la capa de células mononucleares con una pipeta Pasteur y se transfiere a un tubo cónico para centrifuga de 15 ml (Corning). Se añade medio para llevar el volumen a 15 ml, se mezclan suavemente las células por inversión y se centrifuga a 300 x g durante 15 min. El sedimento de PBMC se resuspende en un pequeño volumen de medio, las células se cuentan y se ajustan a 6×10^6 células/ml.

Para el ensayo celular, se añade 1,0 ml de la suspensión celular a cada pocillo de una placa de 24 pocillos de fondo plano para cultivo de tejido (Corning), 0,5 ml de dilución del compuesto del ensayo y 0,5 ml de solución LPS (Sigma n° L-3012, 20 ng/ml de solución preparada en medio RPMI completo; concentración final de LPS 5 ng/ml). Las adiciones de 0,5 ml del compuesto del ensayo y de LPS son generalmente suficientes para mezclar el contenido de los pocillos. Tres mezclas testigo se dejan correr en cada experimento, ya sea solo con LPS, testigo del vehículo disolvente y/o medios adicionales para ajustar el volumen del cultivo final a 2,0 ml. Los cultivos celulares se incuban durante 16-18 horas a 37°C en presencia de 5% de CO₂.

Al final del periodo de incubación, las células se recogen y se transfieren a tubos cónicos para centrifuga de 15 ml. Después de la centrifugación durante 10 minutos a 200 x g, el material sobrenadante se recoge y se transfiere a tubos Eppendorf de 1,5 ml. Cabe señalar que el sedimento celular se puede utilizar para una evaluación bioquímica del contenido en pre-IL-1 β y/o IL-1 β madura, en extractos de citosol, mediante transferencia de tipo Western o ELISA con antisueros específicos para pre-IL-1 β .

Aislamiento de las células mononucleares adherentes:

- Las PBMC se aíslan y se preparan tal y como se ha descrito anteriormente. El medio (1,0 ml) se agrega primero a los pocillos, seguido de 0,5 ml de la suspensión de PBMC. Después de una hora de incubación, las placas se agitan suavemente y las células no adherentes se aspiran de cada pocillo. Los pocillos se lavan tres veces con suavidad, con 1,0 ml de medio y finalmente se resuspenden en 1,0 ml de medio. El enriquecimiento en células adherentes proporciona en general, $2,5$ a $3,0 \times 10^5$ células por pocillo. La adición de los compuestos del ensayo, LPS, las condiciones de la incubación celular y el procesamiento del material sobrenadante se realiza tal y como se describió anteriormente.

ELISA:

- Los equipo de reactivos de Quantikine (R&D Systems) se pueden utilizar para medir la IL-1 β madura. Los ensayos se realizan de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se observan niveles de IL-1 β madura de aproximadamente 1-3 ng/ml en las PBMC y en los testigos positivos de células mononucleares. Los ensayos de ELISA se realizan en diluciones de 1:5, 1:10 y 1:20 del material sobrenadante procedente de los testigos positivos para LPS, para seleccionar la dilución óptima para el material sobrenadante en el panel del ensayo.
- La potencia inhibidora de los compuestos se puede representar por un valor de CI_{50} , que es la concentración de inhibidor con la que se detecta el 50% de IL-1 β madura en el material sobrenadante, en comparación con los testigos positivos.

El experto en la materia reconocerá que los valores obtenidos en los ensayos celulares, pueden depender de múltiples factores. Los valores pueden no representar resultados cuantitativos certeros.

- Los compuestos seleccionados de esta invención se han sometido a ensayo para estudiar la inhibición de la liberación de IL-1 β desde PBMCs, con valores de CI_{50} entre 300 nM y 10 μ M.

Ensayo de la apoptosis inducida con anti-Fas

- La apoptosis celular se puede inducir por la unión del ligando Fas (FasL) a su receptor, CD95 (Fas). CD95 es un receptor de una familia de receptores relacionados, conocidos como receptores de la muerte, que pueden desencadenar la apoptosis en células a través de la activación de la cascada enzimática de las caspasas. El proceso se inicia por la unión de la molécula adaptadora FADD/MORT-1 al dominio citoplásmico del complejo receptor CD-95-ligando. La caspasa-8 se une entonces a FADD y se activa, iniciando una cascada de eventos que involucran la activación de caspasas aguas abajo y la posterior apoptosis celular. La apoptosis también se puede inducir en células que expresan CD95, por ejemplo, la línea celular de linfoma de linfocitos T Jurkat E6.1, utilizando un anticuerpo, en lugar de FasL, para entrecruzar el CD95 de la superficie celular. La apoptosis inducida con anti-Fas también se desencadena a través de la activación de la caspasa-8. Esto proporciona la base de un ensayo basado en células para escrutar compuestos para la inhibición de la ruta apoptótica mediada por la caspasa-8.

Procedimiento experimental

- Las células Jurkat E6.1 se cultivan en medio completo que consiste en RPMI-1640 (Sigma n°) + 10% de suero fetal bovino (Gibco BRL n° 10099 -141) + L-glutamina 2 mM (Sigma n° G-7513). Se recogen las células en fase logarítmica de crecimiento. Se transfieren 100 ml de células con $5-8 \times 10^5$ células/ml a tubos de centrifuga de 50 ml estériles de Falcon y se centrifugan durante 5 minutos a 100 x g, a temperatura ambiente. Se elimina el material sobrenadante y los sedimentos celulares combinados se resuspenden en 25 ml de medio completo. Se hace un recuento de las células y la densidad se ajusta a 2×10^6 células/ml con medio completo.

- El compuesto del ensayo se disuelve en dimetilsulfóxido (DMSO) (Sigma n° D-2650) para dar una solución madre 100 mM. Esta se diluye hasta 400 μ M en medio completo, y luego se diluye en serie en una placa de 96 pocillos, antes de añadir a la placa del ensayo celular.

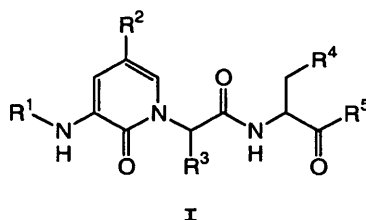
- Se añaden 100 μ l de la suspensión celular (2×10^6 células) a cada pocillo de una placa de agrupamiento estéril de 96 pocillos de fondo redondo (Costar n° 3790). Se añaden a los pocillos 50 μ l de solución del compuesto en la dilución adecuada y 50 μ l de anticuerpo anti-Fas, clon CH-11 (Upstate, n° de cat. 1544675) con una concentración final de 10 ng/ml. Los pocillos testigo se establecen sin anticuerpo y sin compuesto, pero con una dilución en serie de DMSO como testigo del vehículo. Las placas se incuban durante 16-18 h a 37°C en 5% de CO $_2$ y 95% de humedad.

- La apoptosis de las células se mide por la cuantificación de la fragmentación del ADN, utilizando un "ensayo de detección de la muerte celular" de Roche Diagnostics, n° 1544 675. Después de incubar durante 16-18 h, las placas del ensayo se centrifugan a 100 x g a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se retiran 150 μ l del material sobrenadante y se sustituye por 150 μ l de medio completo de nuevo aporte. Las células se recogen a continuación y se suministra a cada pocillo 200 μ l de tampón de lisis, en el equipo de reactivos del ensayo. Las células se trituran para asegurar la lisis completa y se incuban durante 30 minutos a 4°C. Las placas se centrifugan a continuación a 1900 x g durante 10 minutos y el material sobrenadante se diluye 1:20 en el tampón de incubación proporcionado. A

- 5 continuación, se someten a ensayo 100 µl de esta solución, de acuerdo con las instrucciones del fabricante suministradas con el equipo de reactivos. Se mide la DO a 405 nm, 20 minutos después de la adición del sustrato final, en un lector de placas SPECTRAMax Plus (Molecular Devices). La DO405nm se representa gráficamente frente a la concentración del compuesto y se calculan los valores de CI_{50} de los compuestos, utilizando el programa de ajuste de curvas SOFTmax Pro (Molecular Devices), utilizando la opción de ajuste de cuatro parámetros. Los compuestos seleccionados han sido sometidos a este ensayo y han mostrado que inhiben la apoptosis inducida por Fas de células Jurkat, con valores de CI_{50} entre 0,013 µM y 8 µM.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



en la que:

5 R^1 es $R^6C(O)-$, $HC(O)-$, R^6SO_2- , $R^6OC(O)-$, $(R^6)_2NC(O)-$, $(R^6)(H)NC(O)-$, $R^6C(O)C(O)-$, $(R^6)_2NC(O)C(O)-$, $(R^6)(H)NC(O)C(O)-$ o $R^6OC(O)C(O)-$;

R^2 es hidrógeno, $-CF_3$, halo, $-OR^7$, $-NO_2$, $-OCF_3$, $-CN$ o R^8 ;

R^3 es $-T-R^9$;

R^4 es $-COOH$ o $-COOR^8$;

10 R^5 es $-CH_2F$ o $CH_2O-2,3,5,6$ -tetrafluorofenilo;

R^6 es R^{6a} o R^{6b} ; dos grupos R^6 , junto con el átomo al que están unidos, forman opcionalmente un anillo aromático o no aromático de 3-10 miembros; en donde cualquier anillo está fusionado opcionalmente con un grupo arilo (C6-C10), heteroarilo (C5-C10), cicloalquilo (C3-C10) o heterociclilo (C3-C10); en donde hasta 3 átomos de carbono alifático pueden estar sustituidos por un grupo seleccionado entre O, N, $N(R^7)$, S, SO y SO_2 ; y en donde cada R^6 está sustituido independientemente con hasta 6 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de R;

R^{6a} y R^{6b} son cada uno independientemente un grupo

alifático (C1-C3)-,

alifático (C4-C12)-,

cicloalifático (C3-C10)-,

20 arilo (C6-C10)-,

heterociclilo (C3-C10),

heteroarilo (C5-C10)-,

cicloalifático (C3-C10)-alifático (C1-C12)-,

aril (C6-C10)-alifático (C1-C12)-,

25 heterociclil (C3-C10)-alifático (C1-C12)-,

heteroaril (C5-C10)-alifático (C1-C12)-;

R es halógeno, $-OR^7$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-R^7$, oxo, tioxo, $=NR^7$, $=N(OR^7)$, 1,2-metilendioxi, 1,2-etilendioxi, $-N(R^7)_2$, $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, $-SO_2N(R^7)_2$, $-SO_3R^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)C(O)R^7$, $-C(O)C(O)OR^7$, $-C(O)C(O)N(R^7)_2$, $-C(O)CH_2C(O)R^7$, $-C(S)R^7$, $-C(S)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-C(S)N(R^7)_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R^7$, $-N(R^7)N(R^7)COR^7$, $-N(R^7)N(R^7)C(O)OR^7$, $-N(R^7)N(R^7)CON(R^7)_2$, $-N(R^7)SO_2R^7$, $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(S)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(S)N(R^7)_2$, $-N(COR^7)COR^7$, $-N(OR^7)R^7$, $-C(=NR^7)N(R^7)_2$, $-C(O)N(OR^7)R^7$, $-C(=NOR^7)R^7$, $-OP(O)(OR^7)_2$, $-P(O)(R^7)_2$, $-P(O)(OR^7)_2$ o $-P(O)(H)(OR^7)$;

dos grupos R^7 junto con los átomos a los que están unidos forman opcionalmente un anillo aromático o no aromático de 3 a 10 miembros, que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, $N(R^7)$, O, S, SO o SO_2 , en donde el anillo está opcionalmente fusionado con un grupo arilo (C6-C10), heteroarilo (C5-C10), cicloalquilo (C3-C10) o heterociclilo (C3-C10), y en donde cualquier anillo tiene hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre J_2 ; o

cada R^7 se selecciona independientemente a partir de:

40 hidrógeno-,

un grupo alifático (C1-C12)-,

cicloalifático (C3-C10)-,

cicloalifático (C3-C10)-alifático (C1-C12)-,

arilo (C6-C10),

45 aril (C6-C10)-alifático (C1-C12)-,

heterociclilo (C3-C10)-,

heterociclil (C6-C10)-alifático (C1-C12)-,

heteroarilo (C5-C10)-, o

heteroaril (C5-C10)-alifático (C1-C12)-; en donde R^7 tiene hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de J_2 ; y

J_2 es halógeno, $-OR^7$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-R^7$, oxo, tioxo, $=NR^7$, $=NO(R^7)$, 1,2-metilendioxi, 1,2-etilendioxi, $-N(R^7)_2$, $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, $-SO_2N(R^7)_2$, $-SO_3R^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)C(O)R^7$, $-C(O)C(O)OR^7$, $-C(O)C(O)N(R^7)_2$, $-C(O)CH_2C(O)R^7$, $-C(S)R^7$, $-C(S)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-C(S)N(R^7)_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R^7$, $-N(R^7)N(R^7)COR^7$, $-N(R^7)N(R^7)C(O)OR^7$, $-N(R^7)N(R^7)CON(R^7)_2$, $-N(R^7)SO_2R^7$, $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(S)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(S)N(R^7)_2$, $-N(COR^7)COR^7$, $-N(OR^7)R^7$, $-CN$, $-C(=NR^7)N(R^7)_2$, $-C(O)N(OR^7)R^7$, $-C(=NOR^7)R^7$, $-OP(O)(OR^7)_2$, $-P(O)(R^7)_2$, $-P(O)(OR^7)_2$ o $-P(O)(H)(OR^7)$ y

R^8 es un grupo alifático (C1-C12)-, cicloalifático (C3-C10)-, arilo (C6-C10)-, heterociclilo (C3-C10)-,

heteroarilo (C5-C10)-, cicloalifático (C3-C10)-alifático (C1-C12)-, aril (C6-C10)-alifático (C1-C12)-, heterocicilil (C3-C10)-alifático (C1-C12)-, o heteroaril (C5-C10)-alifático (C1-C12)-; en donde hasta 3 átomos de carbono alifático pueden estar reemplazados por un grupo seleccionado entre O, N, $N(R^7)$, S, SO y SO_2 ; y en donde R^8 está opcionalmente sustituido con hasta 6 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de R;

T es un enlace directo o un grupo alifático (C1-C6), en donde hasta dos átomos de carbono alifático en T pueden estar opcionalmente sustituidos por S, SO, SO_2 , O, $N(R^7)$ o N, en una disposición químicamente estable; en donde cada T puede estar opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes R;

R^9 es opcionalmente un grupo arilo (C6-C10) o heteroarilo (C5-C10) sustituido.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^5 es $-CH_2O-2,3,5,6$ -tetrafluorofenilo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^5 es $-CH_2F$.

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R^1 es $R^6C(O)-$, $(R^6)_2NC(O)-$, $R^6C(O)C(O)-$, $(R^6)_2NC(O)C(O)-$, $(R^6)(H)NC(O)C(O)-$ o $R^6OC(O)C(O)-$ en donde R^6 es R^{6b} .

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R^1 es $HC(O)-$, R^6SO_2- , $R^6OC(O)-$ o $(R^6)(H)NC(O)-$, en donde R^6 es R^{6a} .

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 o la reivindicación 5.

7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R^1 es $R^6C(O)-$.

8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R^1 es R^6SO_2- .

9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R^1 es $(R^6)_2NC(O)-$.

10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R^1 es $(R^6)(H)NC(O)-$.

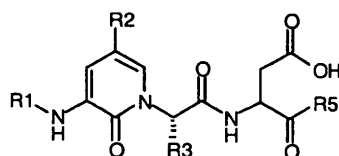
11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R^1 es $R^6OC(O)-$.

12. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, 5-11, en donde R^{6a} es un grupo alifático (C4-C12)-, cicloalifático (C3-C10)-, arilo (C6-C10), heterociclilo (C3-C10)-, heteroarilo (C5-C10)-, cicloalifático (C3-C10)-alifático (C1-C12)-, aril (C6-C10)-alifático (C1-C12)-, heterocicilil (C3-C10)-alifático (C1-C12)-,

heteroaril (C5-C10)-alifático (C1-C12)- o dos grupos R^{6a} , junto con el mismo átomo al que están unidos, forman independientemente junto con ese átomo, un anillo aromático o no aromático de 3 a 10 miembros; en donde cualquier anillo está opcionalmente fusionado con un grupo arilo (C6-C10), heteroarilo (C5-C10), cicloalquilo (C3-C10) o heterociclilo (C3-C10); en donde hasta 3 átomos de carbono alifático pueden estar sustituidos por un grupo seleccionado entre O, N, $N(R^7)$, S, SO y SO_2 ; y en donde R^{6a} está sustituido independientemente con hasta 6 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de R;

R^{6b} es R^{6a} o un grupo alifático (C1-C3).

13. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde R^{6a} es un grupo alifático (C1-C4),
cicloalifático (C3-C10),
heterociclilo (C3-C10),
5 heteroarilo (C5-C10),
arilo (C6-C10), o
aril (C6-C10)-alquilo (C1-C12); en donde hasta 3 átomos de carbono alifático pueden estar sustituidos por un grupo seleccionado entre O, N, $N(R^7)$, S, SO y SO_2 ; y en donde R^{6a} está opcionalmente sustituido.
14. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde R^{6a} es un grupo heteroarilo (C5-C10)- o arilo (C6-C10)-; en donde el grupo heteroarilo o arilo está opcionalmente sustituido o en donde cada R^{6a} , junto con el átomo de N al cual está unido, es un grupo cicloalifático (C3-C7).
15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en donde cada R^{6a} es independientemente un grupo heteroarilo (C5-C10) o arilo (C6-C10), en donde el arilo está opcionalmente sustituido.
16. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13-15, en donde cada R^{6b} es R^{6a} o un grupo alifático (C1-C-3).
17. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde R^2 es hidrógeno, CF_3 o CH_3 .
18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en donde R^2 es hidrógeno o CF_3 .
19. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en donde T es un enlace o un grupo alifático (C1-C4), en donde hasta un átomo de carbono alifático puede estar sustituido por un grupo seleccionado entre O, N, $N(R^7)$ y S.
20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 19, en donde T es un enlace directo, $-CH_2-$, $-CH(Me)-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-CH(Me)-O-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-O-CH_2-$.
21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 19, en donde T es un grupo alifático (C1-C4) en donde ningún átomo de carbono está sustituido con un grupo seleccionado entre O, N, $N(R^7)$ y S.
22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, en donde T es $-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-$.
23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 22, en donde T es $-CH_2-$.
24. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde R^9 es un grupo arilo C6 o heteroarilo C5 sustituido opcionalmente.
25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 24, en donde R^9 es fenilo opcionalmente sustituido.
26. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 25, en donde R^9 es un fenilo no sustituido.
27. El compuesto de Fórmula II, de acuerdo con la reivindicación 1,



(II)

en donde las variables son

Ej.	R^1	R^2	R^3	R^5
II.1	Ph(C=O)-	H	Bn	CH_2F
II.2	Ph(C=O)-	H	CH_2CH_2Ph	CH_2F
II.3	Ph(C=O)-	CH_3	Bn	CH_2F
II.4	2,6-dimetilfenil(C=O)-	H	Bn	CH_2F
II.5	2,6-diclorofenil(C=O)-	H	Bn	CH_2F
II.6	$(Et)_2N(C=O)-$	H	Bn	CH_2F
II.7	Bn(C=O)-	H	Bn	CH_2F
II.8	2,6-diclorofenil(C=O)-	H	Bn	$CH_2O-2,3,4,5$ -tetrafluorofenilo
II.9	PhNH(C=O)-	H	Bn	CH_2F
II.10	Ph(C=O)	CF_3	Bn	CH_2F

Ej.	R ¹	R ²	R ³	R ⁵
II.11	i-Pr(C=O)-	H	Bn	CH ₂ F
II.12	Ph(C=O)-	H	3-tienilmetilo	CH ₂ F
II.13	Et(C=O)-	H	Bn	CH ₂ F
II.14	Ph(C=O)-	H	2-tienilmetilo	CH ₂ F
II.15	Ph(C=O)-	H	3-indolilmetilo	CH ₂ F
II.16	Et(SO ₂)-	H	Bn	CH ₂ F
II.17	Et(C=O)-	H	(CH) ₂ -OBn	CH ₂ F
II.18	Et(C=O)-	H	CH(Me)-OBn	CH ₂ F
II.19	Et(C=O)-	H	Ph	CH ₂ F
II.20	Et(C=O)-	H	(CH) ₂ -OBn	CH ₂ F

28. Una composición farmacéutica que comprende:

- a) un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-27; y
- b) un soporte, un adyuvante o un vehículo farmacéuticamente aceptable.

29. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-27 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 28, para uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por IL-1, una enfermedad mediada por apoptosis, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmune, un trastorno óseo destructivo, un trastorno proliferativo, una enfermedad infecciosa, una enfermedad degenerativa, una enfermedad asociada con muerte celular, una enfermedad mediada por virus o una enfermedad hepática, en un paciente.

30. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-27 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 28, para uso en el tratamiento de artritis reumatoide, osteoartritis, osteoporosis, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, miastenia grave, neutropenia autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia, artritis reumatoide juvenil, gota, síndrome de Behcet, síndrome de Still, síndrome de activación de macrófagos, sarcoidosis, síndrome de Muckle-Wells, urticaria familiar por frío, síndrome neurológico infantil cutáneo y articular crónico, fiebre mediterránea familiar, síndrome de fiebre periódica asociada a TNFR1 (TRAPS), síndrome de fiebre periódica con hiper-IgD (HIDS), síndrome de Blau, así como artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (también conocida como enfermedad de Still), psoriasis, dermatitis atópica, cicatrización, alopecia, acné vulgar, pénfigo, asma, síndrome de malestar respiratorio del adulto, fibrosis quística, enfisema, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar idiopática, peritonitis inflamatoria, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, gastritis autoinmune, enfermedad ulcerosa gástrica y duodenal asociada a *H. pylori*, diabetes, pancreatitis, glomerulonefritis, hepatitis crónica activa, enfermedad por exceso de ingesta de alcohol en la dieta, enfermedad renal, enfermedad renal poliquística, quemaduras, apoptosis orgánica después de lesiones por quemadura, choque hemorrágico, insuficiencia orgánica, endometriosis, enfermedad de injerto contra hospedador, rechazo de trasplante de órganos, leucemia, síndrome mielodisplásico, trastorno óseo relacionado con mieloma múltiple, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, enfermedad cardíaca crónica, enfermedad cardíaca aguda, infarto de miocardio, isquemia de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, aterosclerosis, cirugía de revascularización coronaria (CABG), una complicación asociada con una revascularización coronaria, síndrome coronario agudo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Kennedy, enfermedad priónica, isquemia cerebral, epilepsia, atrofia muscular espinal, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, encefalitis asociada al VIH, lesión traumática cerebral, lesión de médula espinal, daño neurológico debido a accidente cerebrovascular, neuropatía diabética, dolor agudo y crónico, uveítis, trastornos de retina, retinopatía diabética, glaucoma, queratitis, enfermedad vírica, septicemia, choque séptico, shigelosis, hepatitis B, hepatitis C, hepatitis G, fiebre amarilla, dengue, encefalitis japonesa, infección por VIH, tuberculosis, meningitis, infección por *Pseudomonas*, infección por *Acinetobacter* o envejecimiento en un paciente.

31. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 30, en donde la enfermedad es osteoartritis, pancreatitis, asma, síndrome de malestar respiratorio del adulto, glomerulonefritis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, gastritis autoinmune, diabetes mellitus dependiente de insulina (tipo I), anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, hepatitis activa crónica, miastenia grave, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad de injerto contra hospedador, osteoporosis, trastorno óseo relacionado con mieloma múltiple, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, septicemia, choque séptico, shigelosis, isquemia cerebral, isquemia miocárdica, atrofia muscular espinal o daño neurológico debido a accidente cerebrovascular.

32. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 30, en donde la enfermedad es una complicación asociada con una revascularización coronaria.

33. Un método *in vitro* para conservar células en una muestra, comprendiendo dicho método la etapa de bañar las células en una solución del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-27.

34. El método de acuerdo con la reivindicación 33, en donde dichas células están en:

- a) un órgano que se pretende trasplantar; o
- b) un producto sanguíneo.

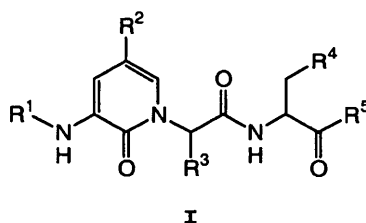
35. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-27, para uso en el tratamiento del cáncer empleando inmunoterapia.

36. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-27 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 28, para uso en el tratamiento de una infección, sequedad ocular, síndrome de Sjögren, envejecimiento del ojo, necrólisis epidérmica tóxica, trastorno convulsivo, síndrome epiléptico y convulsiones, síndrome de activación de macrófagos o lesión, alergia, irritación química o quemadura del ojo, en un paciente.

37. El compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 29-32 y 35-36, en donde se debe administrar un agente terapéutico adicional.

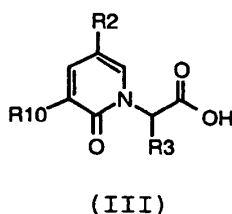
38. El método de acuerdo con la reivindicación 33 o 34, en donde el método comprende la administración de un agente adicional.

39. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I):



en donde R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁶ᵃ, R⁶ᵇ, R⁷, R⁸, J₂, T y R⁹ son tal y como se han definido en la reivindicación 1 que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III):



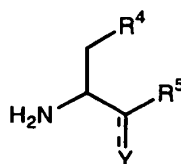
en donde:

R¹⁰ es -NO₂, -C(O)OR¹¹, R⁶C(O)N(H)-, -CN, R⁶SO₂N(H)-, R⁶OC(O)N(H)-, (R⁶)₂NC(O)N(H)-, R⁶C(O)C(O)N(H)-, (R⁶)₂NC(O)C(O)N(H)- o R⁶OC(O)C(O)N(H)-;

R¹¹ es independientemente hidrógeno, un grupo alifático (C1-C12)-, cicloalifático (C3-C10)-, arilo (C6-C10)-, heterociclilo (C3-C10)-, heteroarilo (C5-C10)-, cicloalifático (C3-C10)-alifático (C1-C12)-, aril (C6-C10)-alifático (C1-C12)-, heterociclil (C3-C10)-alifático (C1-C12)-, heteroaril (C5-C10)-alifático (C1-C12)-, en donde hasta 3 átomos de carbono alifático pueden estar reemplazados con un grupo seleccionado entre O, N, N(R⁷), S, SO y SO₂; y en donde R¹¹ está sustituido opcionalmente con hasta 6 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de R; y

R, R², R³ y R⁶ son tal y como se han definido anteriormente;

con un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

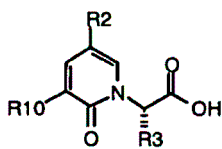
en donde Y es un grupo carbonilo o un grupo OH; y R^4 y R^5 son tal y como se han definido anteriormente;

en presencia de condiciones de acoplamiento y un disolvente;

5 con la condición de que si Y es un grupo OH, entonces el procedimiento comprende además, (b) la oxidación del grupo OH para proporcionar el compuesto de fórmula (I); y

con la condición de que si R^{10} es $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ o $-\text{CN}$, el procedimiento comprende la etapa adicional de convertir NO_2 , $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ o $-\text{CN}$ en $\text{R}^6\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$, $\text{R}^6\text{SO}_2\text{N}(\text{H})-$, $\text{R}^6\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$, $(\text{R}^6)_2\text{NC}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$, $\text{R}^6\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$, $(\text{R}^6)_2\text{NC}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$ o $\text{R}^6\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$.

40. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 39, en donde el compuesto de fórmula (III):



(III)

en donde

R^2 es hidrógeno, $-\text{CF}_3$, halo, $-\text{OR}^7$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CN}$ o R^8 ;

R^3 es $-\text{T-R}^9$;

15 R^{10} es $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{CN}$, $\text{R}^6\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$, $\text{R}^6\text{SO}_2\text{N}(\text{H})-$, $\text{R}^6\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$, $(\text{R}^6)_2\text{NC}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$, $\text{R}^6\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$, $(\text{R}^6)_2\text{NC}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$ o $\text{R}^6\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$;

20 R^6 es R^{6a} o R^{6b} ; dos grupos R^6 , junto con el átomo al que están unidos, forman opcionalmente un anillo aromático o no aromático de 3-10 miembros; en donde cualquier anillo está fusionado opcionalmente con un grupo arilo (C6-C10), heteroarilo (C5-C10), cicloalquilo (C3-C10) o heterociclilo (C3-C10); en donde hasta 3 átomos de carbono alifático pueden estar sustituidos por un grupo seleccionado entre O, N, N(R), S, SO y SO_2 ; y en donde cada R^6 está sustituido independientemente con hasta 6 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de R;

R^{6a} y R^{6b} son cada uno independientemente un grupo

alifático (C1-C3)-,

alifático (C4-C12)-,

25 cicloalifático (C3-C10)-,

arilo (C6-C10)-,

heterociclilo (C3-C10),

heteroarilo (C5-C10)-,

cicloalifático (C3-C10)-alifático (C1-C12)-,

aril (C6-C10)-alifático (C1-C12)-,

30 heterociclil (C3-C10)-alifático (C1-C12)-,

heteroaril (C5-C10)-alifático (C1-C12)-;

35 R es halógeno, $-\text{OR}^7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{R}^7$, oxo, tioxo, $=\text{NR}^7$, $=\text{N}(\text{OR}^7)$, 1,2-metilendioxi, 1,2-etilendioxi, $-\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{SR}^7$, $-\text{SOR}^7$, $-\text{SO}_2\text{R}^7$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{SO}_3\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-(\text{CH}_2)_0$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{N}(\text{R}^7)\text{COR}^7$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{N}(\text{R}^7)\text{CON}(\text{R}^7)_2$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{SO}_2\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{S})\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{N}(\text{COR}^7)\text{COR}^7$, $-\text{N}(\text{OR}^7)\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{N}(\text{R}^7))\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^7)\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{N}(\text{OR}^7))\text{R}^7$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^7)_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^7)_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^7)_2$ o $-\text{P}(\text{O})(\text{H})(\text{OR}^7)$;

40 dos grupos R^7 junto con los átomos a los que están unidos, forman opcionalmente un anillo aromático o no aromático de 3 a 10 miembros, que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, N(R^7), O, S, SO o SO_2 , en donde el anillo está opcionalmente fusionado con un grupo arilo (C6-C10), heteroarilo (C5-C10),

cicloalquilo (C3-C10) o heterociclilo (C3-C10), y en donde cualquier anillo tiene hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre J₂; o

cada R⁷ se selecciona independientemente a partir de:

- 5 hidrógeno-,
un grupo alifático (C1-C12)-,
cicloalifático (C3-C10)-,
cicloalifático (C3-C10)-alifático (C1-C12)-,
arilo (C6-C10),
10 aril (C6-C10)-alifático (C1-C12)-,
heterociclilo (C3-C10)-,
heterocicliil (C6-C10)-alifático (C1-C12)-,
heteroarilo (C5-C10)-, o
heteroaril (C5-C10)-alifático (C1-C12)-;

en donde R⁷ tiene hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de J₂; y

- 15 J₂ es halógeno, -OR⁷, -OC(O)N(R⁷)₂, -NO₂, -CN, -CF₃, -OCF₃, -R⁷, oxo, tioxo, =NR⁷, =N(OR)⁷, 1,2-metilendioxi, 1,2-etilendioxi, -N(R⁷)₂, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₂N(R⁷)₂, -SO₃R⁷, -C(O)R⁷, -C(O)C(O)R⁷, -C(O)C(O)OR⁷, -C(O)C(O)N(R⁷)₂, -C(O)CH₂C(O)R⁷, -C(S)R⁷, -C(S)OR⁷, -C(O)OR⁷, -OC(O)R⁷, -C(O)N(R⁷)₂, -OC(O)N(R⁷)₂, -C(S)N(R⁷)₂, -(CH₂)₀₋₂NHC(O)R⁷, -N(R⁷)N(R⁷)COR⁷, -N(R⁷)N(R⁷)C(O)OR⁷, -N(R⁷)N(R⁷)CON(R⁷)₂, -N(R⁷)SO₂R⁷, -N(R⁷)SO₂N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)OR⁷, -N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)C(S)R⁷, -N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(S)N(R⁷)₂, -N(COR⁷)COR⁷, -N(OR⁷)R⁷, -CN, -C(=NR⁷)N(R⁷)₂, -C(O)N(OR⁷)R⁷, -C(=NOR⁷)R⁷, -OP(O)(OR⁷)₂, -P(O)(R⁷)₂, -P(O)(OR⁷)₂ o -P(O)(H)(OR⁷); y

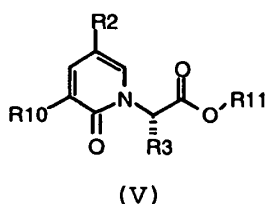
- R⁸ es un grupo alifático (C1-C12)-cicloalifático (C3-C10)-, arilo (C6-C10)-, heterociclilo (C3-C10)-, heteroarilo (C5-C10)-, cicloalifático (C3-C10)-alifático (C1-C12)-, aril (C6-C10)-alifático (C1-C12)-, heterocicliil (C3-C10)-alifático (C1-C12)- o heteroaril (C5-C10)-alifático (C1-C12)-; en donde hasta 3 átomos de carbono alifático pueden estar reemplazados por un grupo seleccionado entre O, N, N(R⁷), S, SO y SO₂; y en donde R⁸ está opcionalmente sustituido con hasta 6 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de R;

T es un enlace directo, un grupo alifático (C1-C6), en donde hasta dos átomos de carbono alifático en T pueden estar opcionalmente sustituidos por S, SO, SO₂, O, N o N(R⁷) en una disposición químicamente estable; en donde cada T puede estar opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes R;

- 30 R⁹ es un grupo arilo (C6-C10) o heteroarilo (C5-C10) opcionalmente sustituido;

se prepara mediante un procedimiento que comprende:

(c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V):

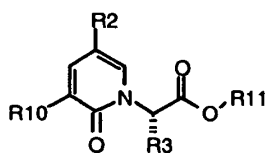


en donde:

- 35 R¹¹ es independientemente hidrógeno,
un grupo alifático (C1-C12)-cicloalifático (C3-C10)-,
arilo (C6-C10)-,
heterociclilo (C3-C10)-,
heteroarilo (C5-C10)-,
40 cicloalifático (C3-C10)-alifático (C1-C12)-,
aril (C6-C10)-alifático (C1-C12)-,
heterocicliil (C3-C10)-alifático (C1-C12)-,
heteroaril (C5-C10)-alifático (C1-C12)-, en donde hasta 3 átomos de carbono alifático pueden estar reemplazados con un grupo seleccionado entre O, N, N(R⁷), S, SO y SO₂; y
- 45 R, R², R³, R⁷ y R¹⁰ son tal y como se han definido anteriormente;

en un disolvente en presencia de condiciones desprotectoras.

41. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 40, en donde el compuesto de fórmula (V):

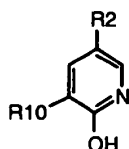


(V)

en donde R^2 , R^3 , R^{10} y R^{11} son tal y como se han definido en la reivindicación 40;

se prepara mediante un procedimiento que comprende:

(d) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI):

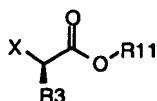


(VI)

5

en donde R^2 y R^{10} son tal y como se han definido en la reivindicación 40;

con un compuesto de fórmula (VII):



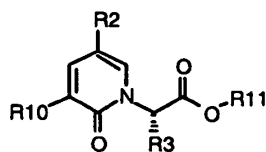
(VII)

en donde X es un grupo saliente adecuado; y

10 R^3 y R^{11} son tal y como se han definido anteriormente;

en presencia de un disolvente y una base.

42. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (VIII):



(VIII)

en donde:

15 R^2 es $-CF_3$, $-Cl$, $-OR^7$, $-NO_2$, $-OCF_3$, $-CN$ o R^8 ;

R^3 es $-T-R^9$;

R^{10} es $-NO_2$, $-C(OR^{11})$, $-CN$, $R^6C(O)N(H)-$, $R^6SO_2N(H)-$, $R^6OC(O)N(H)-$, $(R^6)_2NC(O)N(H)-$, $R^6C(O)C(O)N(H)-$, $(R^6)_2NC(O)C(O)N(H)-$ o $R^6OC(O)C(O)N(H)-$;

20 R^{11} es independientemente hidrógeno,

un grupo alifático (C1-C12)-,

cicloalifático (C3-C10)-,

arilo (C6-C10)-,

heterociclilo (C3-C10)-,

heteroarilo (C5-C10)-,

25 cicloalifático (C3-C10)-alifático (C1-C12)-,

aril (C6-C10)-alifático (C1-C12)-,

heterociclil (C3-C10)-alifático (C1-C12)-,
heteroaril (C5-C10)-alifático (C1-C12)-, en donde hasta 3 átomos de carbono alifático pueden estar reemplazados por un grupo seleccionado entre O, N(H), N(R), S, SO y SO₂; y en donde R¹¹ está sustituido opcionalmente con hasta 6 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de R;

- 5 R⁶ es R^{6a} o R^{6b}; dos grupos R⁶, junto con el átomo al que están unidos, forman opcionalmente un anillo aromático o no aromático de 3-10 miembros; en donde cualquier anillo está fusionado opcionalmente con un grupo arilo (C6-C10), heteroarilo (C5-C10), cicloalquilo (C3-C10) o heterociclilo (C3-C10); en donde hasta 3 átomos de carbono alifático pueden estar sustituidos por un grupo seleccionado entre O, N, N(R'), S, SO y SO₂; y en donde cada R⁶ está sustituido independientemente con hasta 6 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de R;
- 10 R^{6a} y R^{6b} son cada uno independientemente un grupo
alifático (C1-C3)-,
alifático (C4-C12)-,
cicloalifático (C3-C10)-,
arilo (C6-C10)-,
15 heterociclilo (C3-C10),
heteroarilo (C5-C10)-,
cicloalifático (C3-C10)-alifático (C1-C12)-,
aril (C6-C10)-alifático (C1-C12)-,
heterociclil (C3-C10)-alifático (C1-C12)-,
20 heteroaril (C5-C10)-alifático (C1-C12)-;

R es halógeno, -OR⁷, -OC(O)N(R⁷)₂, -NO₂, -CN, -CF₃, -OCF₃, -R⁷, oxo, tioxo, =NR⁷, =N(OR⁷), 1,2-metilendioxi, 1,2-etilendioxi, -N(R⁷)₂, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₂N(R⁷)₂, -SO₃R⁷, -C(O)R⁷, -C(O)C(O)R⁷, -C(O)C(O)N(R⁷)₂, -C(O)CH₂C(O)R⁷, -C(S)R⁷, -C(S)OR⁷, -C(O)OR⁷, -OC(O)R⁷, -C(O)N(R⁷)₂, -OC(O)N(R⁷)₂, -C(S)N(R⁷)₂, -(CH₂)₀₋₂NHC(O)R⁷, -N(R⁷)N(R⁷)COR⁷, -N(R⁷)N(R⁷)C(O)OR⁷, -N(R⁷)N(R⁷)CON(R⁷)₂, -N(R⁷)SO₂R⁷, -N(R⁷)SO₂N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)OR⁷, -N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)C(S)R⁷, -N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(S)N(R⁷)₂, -N(COR⁷)COR⁷, -N(OR⁷)R⁷, -C(=NR⁷)N(R⁷)₂, -C(O)N(OR⁷)R⁷, -C(=NOR⁷)R⁷, -OP(O)(OR⁷)₂, -P(O)(R⁷)₂, -P(O)(OR⁷)₂ o -P(O)(H)(OR⁷);

dos grupos R⁷ junto con los átomos a los que están unidos, forman opcionalmente un anillo aromático o no aromático de 3 a 10 miembros, que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, N(R'), O, S, SO o SO₂, en donde el anillo está opcionalmente fusionado con un grupo arilo (C6-C10), heteroarilo (C5-C10), cicloalquilo (C3-C10) o heterociclilo (C3-C10), y en donde cualquier anillo tiene hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre J₂; o

cada R⁷ se selecciona independientemente a partir de:
hidrógeno-,

- 35 un grupo alifático (C1-C12)-,
cicloalifático (C3-C10)-,
cicloalifático (C3-C10)-alifático (C1-C12)-,
arilo (C6-C10),
aril (C6-C10)-alifático (C1-C12)-,
40 heterociclilo (C3-C10)-,
heterociclil (C6-C10)-alifático (C1-C12)-,
heteroarilo (C5-C10)-, o
heteroaril (C5-C10)-alifático (C1-C12)-;

en donde R⁷ tiene hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de J₂; y

45 J₂ es halógeno, -OR⁷, -OC(O)N(R⁷)₂, -NO₂, -CN, -CF₃, -OCF₃, -R⁷, oxo, tioxo, =NR⁷, =N(OR⁷), 1,2-metilendioxi, 1,2-etilendioxi, -N(R⁷)₂, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₂N(R⁷)₂, -SO₃R⁷, -C(O)R⁷, -C(O)C(O)R⁷, -C(O)C(O)N(R⁷)₂, -C(O)CH₂C(O)R⁷, -C(S)R⁷, -C(S)OR⁷, -C(O)OR⁷, -OC(O)R⁷, -C(O)N(R⁷)₂, -OC(O)N(R⁷)₂, -C(S)N(R⁷)₂, -(CH₂)₀₋₂NHC(O)R⁷, -N(R⁷)N(R⁷)COR⁷, -N(R⁷)N(R⁷)C(O)OR⁷, -N(R⁷)N(R⁷)CON(R⁷)₂, -N(R⁷)SO₂R⁷, -N(R⁷)SO₂N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)OR⁷, -N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)C(S)R⁷, -N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(S)N(R⁷)₂, -N(COR⁷)COR⁷, -N(OR⁷)R⁷, -CN, -C(=NR⁷)N(R⁷)₂, -C(O)N(OR⁷)R⁷, -C(=NOR⁷)R⁷, -OP(O)(OR⁷)₂, -P(O)(R⁷)₂, -P(O)(OR⁷)₂ o -P(O)(H)(OR⁷); y

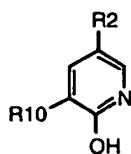
R⁸ es un grupo
alifático (C1-C12)-
cicloalifático (C3-C10)-,
55 arilo (C6-C10)-,
heterociclilo (C3-C10)-,
heteroarilo (C5-C10)-,
cicloalifático (C3-C10)-alifático (C1-C12)-,
aril (C6-C10)-alifático (C1-C12)-,

heterociclil (C3-C10)-alifático (C1-C12)- o heteroaril (C5-C10)-alifático (C1-C12)-; en donde hasta 3 átomos de carbono alifático pueden estar reemplazados por un grupo seleccionado entre O, N, N(R⁷), S, SO y SO₂; y en donde R⁸ está opcionalmente sustituido con hasta 6 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de R;

- 5 T es un enlace directo o un grupo alifático (C1-C6), en donde hasta dos átomos de carbono alifático en T pueden estar opcionalmente sustituidos por S, SO, SO₂, O, N o N(R⁷) en una disposición químicamente estable; en donde cada T puede estar opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes R;

R⁹ es un grupo arilo (C6-C10) o heteroarilo (C5-C10) opcionalmente sustituido;

que comprende la etapa (e) de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IX):

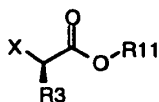


(IX)

10

en donde R² y R¹⁰ son tal y como se han definido anteriormente;

con un compuesto de fórmula (VII):



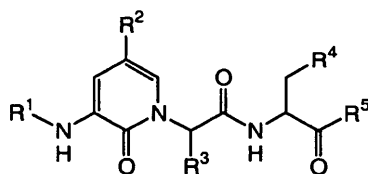
(VII)

en donde R³ y R¹¹ son tal y como se han definido anteriormente; y

- 15 X es un grupo saliente adecuado;

en presencia de un disolvente y una base.

43. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I):



I

20

en donde en donde R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R^{6a}, R^{6b}, R⁷, R⁸, J₂, T y R⁹ son tal y como se han definido en la reivindicación 1,

que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III):



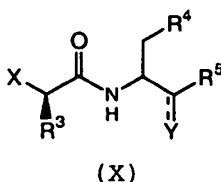
(III)

en donde:

R^{10} es $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{CN}$, $\text{R}^6\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$, $\text{R}^6\text{SO}_2\text{N}(\text{H})-$, $\text{R}^6\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$, $(\text{R}^6)_2\text{NC}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$, $\text{R}^6\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$, $(\text{R}^6)_2\text{NC}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$ o $\text{R}^6\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$; y

R^2 , R^6 y R^{11} son tal y como se han definido anteriormente;

con un compuesto de fórmula (X)



5

en donde Y es un grupo carbonilo o un grupo OH; y

R^3 , R^4 y R^5 son tal y como se han definido anteriormente;

en presencia de condiciones de acoplamiento y un disolvente;

10

con la condición de que si Y es un grupo OH, entonces el procedimiento comprende, además, (b) la oxidación del grupo OH para proporcionar el compuesto de fórmula (I); y

con la condición de que si R^{10} es $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ o $-\text{CN}$, el procedimiento comprende la etapa adicional de convertir $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ o $-\text{CN}$ en $\text{R}^6\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$, $\text{R}^6\text{SO}_2\text{N}(\text{H})-$, $\text{R}^6\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$, $(\text{R}^6)_2\text{NC}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$, $\text{R}^6\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$, $(\text{R}^6)_2\text{NC}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$ o $\text{R}^6\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$.