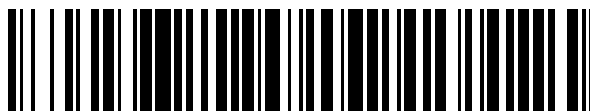


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 123**

51 Int. Cl.:

C07D 211/96 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

A61K 31/453 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05763770 .4**

96 Fecha de presentación: **24.06.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1778637**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.05.2007**

54 Título: **Composición de unión a FKBP y su uso farmacéutico**

30 Prioridad:
29.06.2004 US 583740 P
04.11.2004 US 624946 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.06.2012

73 Titular/es:
Aventis Pharmaceuticals Inc.
300 Somerset Corporate Boulevard
Bridgewater, New Jersey 08807 , US

72 Inventor/es:
KOSLEY, JR., Raymond, W.;
BARON, Bruce;
JIMONET, Patrick;
JURCAK, John, G.;
SHIMSHOCK, Stephen, J.;
ZHAO, Xu-Yang;
SHER, Rosy;
MUELLER, Paul, J.; BEALL, Jennifer;
BARRAGUE, Matthieu y
GUILES, Joseph, W.

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 2 383 123 T3

DESCRIPCIÓN

Composición de unión a FKBP y su uso farmacéutico.

Antecedentes de la invención

1. Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a composiciones que se unen a proteínas FKBP y a su uso para tratar enfermedades neurológicas. La invención se refiere además a métodos para tratar enfermedades neurológicas con estas composiciones.

2. Descripción de la técnica relacionada

- 10 Las enfermedades tratadas con compuestos o composiciones de la invención son problemas de salud importantes, los cuales las terapias actuales tratan de manera deficiente. Los pacientes buscan atención médica después de que la enfermedad o lesión traumática ha provocado daños en el cerebro o el sistema nervioso periférico. Existen tratamientos con fármacos que ofrecen el tratamiento sintomático de la enfermedad de Parkinson o de la enfermedad de Alzheimer (p. ej., terapias de reemplazo de dopamina o acetilcolina, respectivamente).

- 15 Las enfermedades neurológicas se asocian con la muerte o la lesión de las células neuronales. Por ejemplo, se cree que la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra es la base de la enfermedad de Parkinson. Si bien el mecanismo molecular de la neurodegeneración en la enfermedad de Alzheimer todavía no se ha establecido, la inflamación y deposición de la proteína beta-amiloide y otros de dichos agentes pueden comprometer el funcionamiento o la supervivencia neuronal. En pacientes que sufren de isquemia cerebral o lesiones en la médula espinal, se observa un alto grado de muerte celular neuronal. Actualmente, no existen tratamientos satisfactorios para estas enfermedades.

- 20 Un planteamiento para tratar enfermedades neurológicas implica el uso de fármacos capaces de inhibir la muerte celular neuronal. Un planteamiento más reciente implica la promoción de regeneración nerviosa mediante fármacos que estimulan el crecimiento de neuritas.

- 25 Recientemente, se ha demostrado que las moléculas pequeñas estimulan el crecimiento axonal *in vivo*. En personas que padecen una enfermedad neurológica, esta estimulación del crecimiento de neuritas puede proteger a las neuronas contra mayor degeneración y acelerar la regeneración de las células nerviosas. Por ejemplo, se ha demostrado que el estrógeno promueve el crecimiento de axones y dendritas, que son neuritas enviadas por las células nerviosas para comunicarse entre sí en un cerebro en desarrollo o adulto lesionado [C. Dominique Toran-Allerand et al., J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 56, pág. 169-78 (1996); y B. S. McEwen et al., Brain Res. Dev. Brain Res., 87, pág. 91-95 (1995)]. El avance de la enfermedad de Alzheimer puede ser demorado en mujeres que toman estrógenos. Se cree que el estrógeno complementa el NGF (factor de crecimiento nervioso) y otras neurotrofinas, y ayuda así a las neuronas a diferenciarse y sobrevivir.

- 35 Se ha descrito que los compuestos con una afinidad hacia la proteína de unión FK506 (FKBP) también poseen actividad estimuladora del crecimiento nervioso [Lyons et al., PNAS, 91, pág. 3191-3195 (1994)]. Muchos de estos compuestos también tienen actividad inmunosupresora, que podría ser un efecto colateral perjudicial en el tratamiento de un paciente humano que padezca una enfermedad neurológica.

- 40 Se ha demostrado que FK506 (Tacrolimus), un fármaco inmunosupresor que se une a FKBP12 y otras proteínas FKBP, actúa sinérgicamente con NGF en la estimulación del crecimiento de neuritas en células PC12, como también en ganglios sensoriales [Lyons et al., Proc Natl. Acad. Sci. (1994)]. Se ha demostrado también que este compuesto es neuroprotector en isquemia cerebral focal -[J. Sharkey and S. P. Butcher, Nature, 371, pág. 336-339 (1994)], y que aumenta el índice de regeneración axonal en el nervio ciático lesionado [B. Gold et al., J. Neurosci., 15, pág. 7509-16 (1995)].

- 45 Más recientemente, se han descrito subclases de compuestos de unión a FKBP que carecen de actividad inmunosupresora, para uso en estimulación del crecimiento nervioso [véanse por ejemplo las patentes estadounidenses núm. 5.614.547; 5.696.135; los documentos WO 96/40633; WO 96/40140; WO 97/1.6190; J. P. Steiner et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94, pág. 2019-23 (1997); y G.S. Hamilton et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 7, pág. 1785-90 (1997)]. Se supone que estos compuestos evitan determinados efectos colaterales indeseados de los compuestos de unión a FKBP inmunosupresores y alteran su funcionamiento.

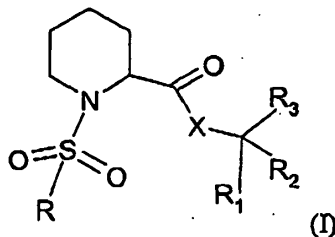
- 50 Algunos compuestos que tienen una similitud con aquellos de la presente invención se describen en una solicitud de patente publicada, US 2002/0052410 A1 (publicada el 2 de mayo de 2002) y en el documento US6.268.384. No obstante, estos documentos no describen ni sugieren los compuestos de la presente invención. Asimismo, otros compuestos que tienen una similitud con aquellos de la presente invención se han descrito en otra solicitud de patente publicada, US 2002/0052372 A1 (publicada el 2 de mayo de 2002). No obstante, esa solicitud tampoco describe ni sugiere los compuestos de la presente invención.

Sumario de la invención

Hemos descubierto ahora una clase de compuestos que son eficaces para tratar el daño nervioso.

La presente invención se refiere a compuestos de moléculas pequeñas neurotrópicos, de bajo peso molecular, que tienen afinidad hacia las inmunofilinas de tipo FKBP. Una vez unidos a estas proteínas, los compuestos son

Específicamente, la presente invención se refiere a compuestos que incluyen enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros y tautómeros de dichos compuestos y sus sales, solvatos y derivados farmacéuticamente aceptables, donde dichos compuestos tienen la estructura general que se muestra en la fórmula I:



donde:

R es fluoroalquilo de la fórmula $C_nH_xF_y$ en la que n es un entero entre 1 y 6, x es un entero entre 0 y 12, y es un entero entre 1 y 13, y la suma de x y y es $2n+1$, arilo, aril-alquilo C_{1-6} , aril-alqueno C_{2-4} , donde arilo se selecciona entre fenilo, bifenilo y naftilo, heteroarilo o heteroaril-alquilo C_{1-4} , donde heteroarilo se selecciona entre piridilo, tiofenilo y benzotiofenilo, y heterociclilo se selecciona entre piperidinilo y piperazinilo,

R_1 es

hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R_2 es

$CONHR_4$, bencimidazol-2-ilo, CR_5R_5OH o $CR_7R_8NHR_9$;

R_3 es

arilo, aril-alquilo C_{1-4} o aril-alqueno C_{2-4} , donde arilo se selecciona entre fenilo, bifenilo, naftilo, bisarilmétilo, heteroarilo y heteroaril-alquilo C_{1-4} , donde heteroarilo se selecciona entre indolilo, tiofenilo, benzotiofenilo, furanilo, benzofuranilo, 1,3-benzodioxolilo, 1, 4-benzodioxanilo y cicloalquil C_{5-7} -alquilo C_1 ;

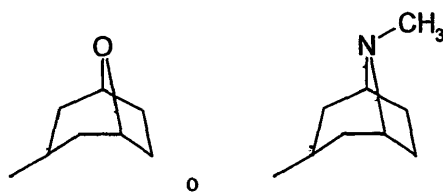
X es

NR_{10} o CH_2 ;

donde:

R_4 se

selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-8} , bicicloalquilo C_{8-12} , tricloalquilo C_{10-14} , cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{1-6} , bicicloalquil C_{8-12} -alquilo C_{1-6} , bicicloalquilamino C_{8-12} -alquilo C_{1-6} , tricloalquilamino C_{8-12} -alquilo- C_{1-6} , cicloalqueno C_{3-8} , cicloalquénil C_{3-8} -alquilo C_{1-6} , fluoroalquilo de la fórmula $C_nH_xF_y$ donde n es un entero entre 1 y 20, x es un entero entre 0 y 40, y es un entero entre 1 y 4, y la suma de x y y es $2n+1$, amino-alquilo C_{2-20} , mono o dialquilamino-alquilo C_{2-20} , mono-, di o trihidroxi-alquilo C_{2-20} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{2-20} , tioalquilo C_{1-20} , alquil C_{1-6} -tio-alquilo C_{2-20} , hidroxialcoxi C_{2-6} -alquilo C_{2-6} , alquil C_{1-6} -bis-(hidroxialquilo C_{1-6}), arilo, aril-alquilo C_{1-10} , aril-alqueno C_{3-4} , donde arilo se selecciona entre fenilo, bifenilo, indanilo y naftilo, heteroarilo o heteroaril-alquilo C_{1-10} , donde heteroarilo se selecciona entre piridilo, tiofenilo, furanilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, pirrolidinilo e indolilo; heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo C_{1-10} donde heterocicloalquilo se selecciona entre tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrotiofenilo, piperazinilo, dioxolanilo, sulfolanilo y 1,1-dioxotetrahidropiranilo; heterobiciclilo de la fórmula:



que comprende cicloalquilo C_{5-8} , bicicloalquilo C_{8-12} y/o heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , hidroxilo, hidroxilo-alcoxi C_{1-10} , hidroxilo-alquilo C_{1-10} , aciloxi C_{1-10} , amino, alquilcarbonilamino C_{1-10} , hidroxilo-alquilcarbonilamino C_{1-20} , amino-alcoxi C_{2-10} , mono-alquilamino C_{1-6} -alcoxi- C_{2-10} , di-alquilamino C_{1-6} -alcoxi- C_{2-10} , mono(alquil C_{1-10})amino, di-(alquil C_{1-10})amino, amino-alquilcarbonilamino C_{1-10} , alquilaminocarbonilo C_{1-10} , hidroxilo-alquilaminocarbonilo C_{1-10} , amino-alquilaminocarbonilo C_{2-10} , mono o dialquilamino-alquilaminocarbonilo C_{1-10} , oxo, arilo y heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido, donde arilo se selecciona entre fenilo, naftilo y bifenilo, y heteroarilo se selecciona entre piridilo y tiofenilo; y

donde:

los grupos arilo o heteroarilo de R están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, alquilo C_{1-20} , fluoroalquilo o fluoroalcoxi de la fórmula $C_nH_xF_y$ o $-OC_nH_xF_y$ donde n es un entero entre 1 y 4, x es un entero entre 0 y 8, y es un entero entre 1 y 9, y la suma de x y y es $2n+1$, alcoxi C_{1-20} , alquenoiloxi C_{1-20} , alcoxi C_{1-10} -alcoxi- C_{1-10} , hidroxilo, hidroxilo-alcoxi C_{1-20} , hidroxilo-alquilo C_{1-20} , aciloxi C_{1-20} , hidroxilo-acilo C_{1-20} , nitro, amino, aminosulfonilo, alquilcarbonilamino C_{1-20} , hidroxilo-alquilcarbonilamino C_{1-20} , amino-alcoxi C_{2-20} , amino-alquilcarbonilamino C_{1-20} , alquilaminocarbonilo C_{1-20} , hidroxilo-alquilaminocarbonilo C_{1-20} , amino-alquilaminocarbonilo C_{1-20} , mono o dialquilamino-alquilaminocarbonilo C_{1-20} , arilo o heteroarilsulfonilo opcionalmente sustituido, aminosulfonilo, mono- o di-alquilaminosulfonilo (C_{1-6}), fenilo o tiofenilo opcionalmente sustituido-alquilo C_{1-10} y ciano;

donde:

el sustituyente fenilo o tiofenilo en el grupo arilo o heteroarilo de R está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, alquilo C_{1-5} , fluoroalquilo o fluoroalcoxi de la fórmula $C_nH_xF_y$ o $OC_nH_xF_y$ donde n es un entero entre 1 y 4, x es un entero entre 0 y 8, y es un entero entre 1 y 9, y la suma de x y y es $2n+1$, alcoxi C_{1-10} , alquenoiloxi C_{1-10} , alcoxi C_{1-5} -alcoxi C_{1-5} , hidroxilo, hidroxilo-hidroxilo C_{1-10} , hidroxilo-alquilo C_{1-10} , hidroxilo-alquilo C_{1-20} , nitro, amino, aminosulfonilo, alquilcarbonilamino C_{1-10} , hidroxilo-alquilcarbonilamino C_{1-10} , amino-alcoxi C_{2-10} , amino-alquilcarbonilamino C_{1-10} , alquilaminocarbonilo C_{1-10} , hidroxilo-alquilaminocarbonilo C_{1-10} , amino-alquilaminocarbonilo C_{1-10} , mono o dialquilamino-alquilaminocarbonilo C_{1-10} , arilo opcionalmente sustituido-alquilo C_{1-10} y ciano;

donde:

el arilo o heteroarilo de R_3 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre lo siguiente: cicloalquilo C_{3-8} , alcoxi C_{1-10} , alquilo C_{1-10} , alquenoiloxi C_{2-10} , alquenoiloxi C_{3-10} , mono- (alquil C_{1-6} alquil)amino-alquilo C_{2-6} , di-(alquil C_{1-6})amino-alquilo C_{2-6} , amino-alquilo C_{2-6} , heterociclil-alquilo C_{2-6} , aril-alquilo C_{2-6} , heteroaril-alquilo C_{2-6} , fluoroalquilo o fluoroalcoxi de la fórmula $C_nH_xF_y$ o $OC_nH_xF_y$ donde n es un entero entre 1 y 4, x es un entero entre 0 y 8, y es un entero entre 1 y 9 y la suma de x y y es $2n+1$, alcoxi C_{1-6} -alcoxi C_{2-6} , aril-alquilo C_{1-6} , hidroxilo, cloro, fluoro, bromo, hidroxilo-alcoxi C_{1-6} , hidroxilo-alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-6} , ciano, amino, 4-arilo, di-alquilo C_{1-5} -alquilo C_{1-5} , alquiloamino C_{1-6} , alquilo C_{1-6} (alquil C_{1-6})amino, alquilsulfonilo C_{1-10} , arilsulfonilo, carboxi, carboalcoxi C_{1-20} , dialquilamino-alquilo C_{1-10} , monoalquilamino-alquilo C_{1-10} y amino-alquilo C_{1-10} ;

donde:

el grupo sustituyente heterocicloalquilo unido al grupo alquilo de R_3 se selecciona entre lo siguiente: pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo;

donde:

el grupo sustituyente heteroarilo unido al grupo alquilo de R_3 se selecciona entre piridinilo y pirrolidinilo;

donde:

el arilo del sustituyente arilsulfonilo en el arilo de R_3 se selecciona entre fenilo, indolilo, tiofenilo y furanilo;

donde:

los grupos arilo o heteroarilo de R_4 están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre lo siguiente: mono- o di-(alquil C_{1-6})amino, mono- o di-alquilamino (C_{1-6})-alquilo C_{2-6} , amino-alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo, amino, alcoxi C_{1-20} , cloro, fluoro, bromo, alquilo C_{1-10} , arilo y heteroarilo;

donde:

- 5 el grupo heterocicloalquilo unido al arilo de R_4 se selecciona entre lo siguiente: morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo y piperidinilo; donde: el grupo heteroarilo unido al arilo de R_4 se selecciona entre piridilo, pirrolilo y furanilo;

R_5, R_6 = independientemente H, o alquilo C_{1-6} ;

R_7, R_8 = independientemente H, o alquilo C_{1-6} ;

- 10 R_9 = di-(alquil C_{1-5})amino-alquilo C_{2-4} ; mono(alquil C_{1-5})amino-alquilo C_{2-4} ; amino-alquilo C_{2-4} , o heterocicloalquil metilo en el que heterocicloalquilo se selecciona del grupo que consiste en tiofenilo, furanilo, pirrolilo y piridinilo; y

R_{10} = H, o alquilo C_{1-6} .

- 15 Los compuestos de la invención han sido evaluados para afinidad de unión en la proteína de unión humana FK506, FKBP12. Los compuestos han sido identificados con constantes de inhibición (Ki) mejores que 1 micromolar, muchos con Ki mejores que 100 nM. Los compuestos de este tipo estructural penetran en las células y se unen a las proteínas de unión FK506, mediante lo cual influyen las vías de señalización intracelular. La actividad es típicamente obvia a concentraciones de 1 μ M (micromolar) o menos.

Los nuevos compuestos descritos en la presente memoria deberían ser útiles para tratar trastornos que implican daño neurológico, incluyendo sin limitación, trastornos tales como enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, accidentes cerebrovasculares y lesión de la médula espinal.

20 Descripción detallada de la invención

- Los compuestos descritos en la presente memoria pueden usarse eficazmente para tratar una patología que implique neurodegeneración en su etiología y progresión. Dichas patologías incluyen enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, trastorno cerebral orgánico, disfunción de la memoria, neuropatías, neuropatías periféricas, neuralgia trigeminal, neuralgia glossofaríngea, parálisis de Bell, miastenia grave, distrofia muscular, atrofia muscular progresiva y lesión traumática en el tejido del sistema nervioso central, periférico o espinal.

- 30 El traumatismo en los nervios periféricos se puede usar como una prueba de la posible eficacia de trastornos tales como los mencionados anteriormente. Dicha prueba se puede realizar de la siguiente manera: Se rompe mecánicamente el nervio ciático o facial, y se monitorean los déficits conductuales y neurológicos de los animales (ratas o ratones) (p. ej., marcha anormal o incapacidad de mover los bigotes). Se administran compuestos o vehículo por lo menos una vez al día, comenzando al momento de la lesión y durante todo el periodo de observación. Después de 3 semanas, se sacrifica a los animales, y se visualiza por histología la integridad del nervio. Se cuantifican el número, calibre y estado de mielinación de los axones en el nervio dañado. La eficacia del compuesto se refleja como una reducción de déficits neurológicos y un aumento en el número total de axones, y especialmente la fracción de fibras mielinadas de gran calibre.

Clínicamente, este hallazgo sería explotado dando una dosis adecuada del compuesto por boca o por inyección a un paciente que padece una lesión traumática, como una rotura o laceración de un nervio periférico.

- 40 A menos que se definan de otra manera en la presente memoria, todos los términos técnicos y científicos usados en esta memoria tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece esta invención.

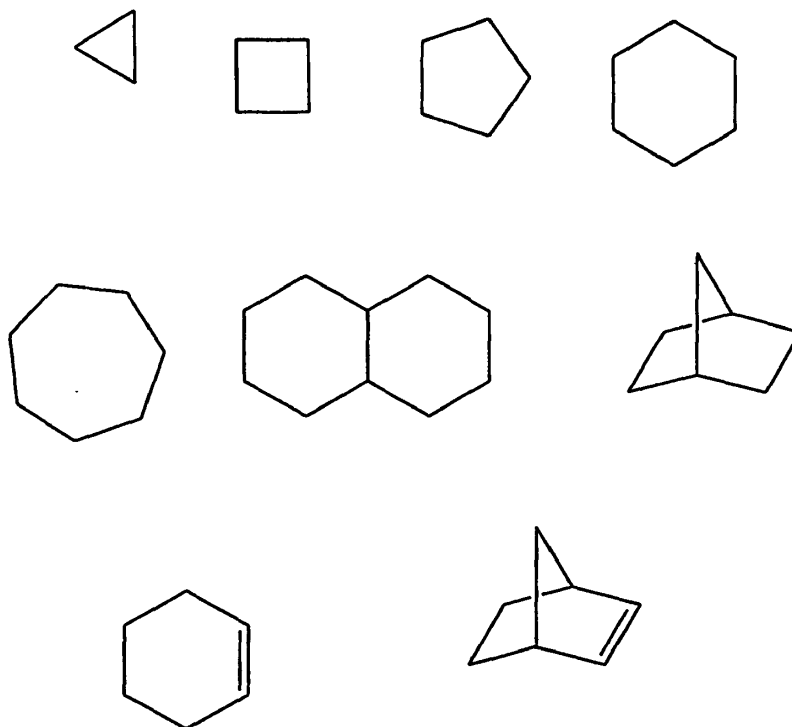
Los compuestos de la fórmula I, como también los intermedios y materiales de partida usados en su preparación, se nombran de acuerdo con las normas de nomenclatura de la IUPAC donde los grupos característicos tienen prioridad decreciente de mención según el grupo del principio que se indica a continuación: ácidos, ésteres, amidas, etc. Como alternativa, los compuestos se nombran mediante AutoNom 4.0 (Beilstein Information Systems, Inc.).

- 45 Tal como se emplean en la presente solicitud, rigen las siguientes definiciones:

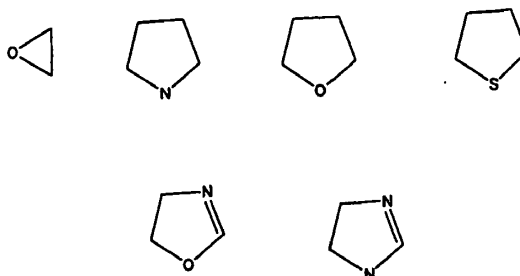
- 50 Un "grupo alquilo" tienen como fin incluir un radical monovalente de cadena lineal o ramificada de átomos de carbono saturados y/o insaturados, y átomos de hidrógeno, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, etenilo, pentenilo, butenilo, propenilo, etinilo, butinilo, propinilo, pentinilo, hexinilo y similares, que pueden no estar sustituidos (es decir, contener solamente carbono e hidrógeno) o estar sustituidos con uno o más sustituyentes adecuados como se ha de definir a continuación. A menos que se especifique algo distinto en la presente memoria, "alquilo" indica C_1-C_6 .

- 5 Un "grupo cicloalquilo" tiene como fin incluir un radical no aromático, monovalente, monocíclico, bicíclico o tricíclico que contiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos de carbono de anillo, cada uno de los cuales puede estar saturado o insaturado, y que puede no estar sustituido o estar sustituido con uno o más sustituyentes adecuados como se ha de definir a continuación, y a los cuales pueden estar condensados uno o más grupos heterocicloalquilo, grupos arilo o grupos heteroarilo, que en sí mismos pueden no estar sustituidos o estar sustituidos con uno o más sustituyentes adecuados.

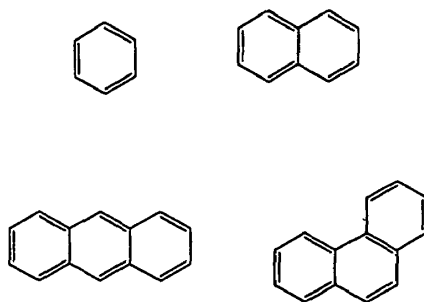
Los ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen los siguientes restos:



- 15 Un "grupo heterocicloalquilo" tiene como fin significar un radical no aromático, monovalente monocíclico, bicíclico o tricíclico, que está saturado o insaturado, contiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 o 18 átomos de carbono, e incluye 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, donde el radical no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes adecuados como se ha de definir a continuación, y al que pueden condensarse uno o más grupos cicloalquilo, grupos arilo, grupos heteroarilo, que en sí mismos pueden no estar sustituidos o estar sustituidos con uno o más sustituyentes adecuados. Los ejemplos ilustrativos de grupos heterocicloalquilo incluyen los siguientes restos:



- 25 Un "grupo arilo" tiene como fin significar un radical aromático, monovalente, monocíclico, bicíclico o tricíclico, que contiene 6, 10, 14, 18 átomos de carbono de anillo, que puede no estar sustituido o estar sustituido con uno o más sustituyentes adecuados como se ha de definir a continuación, y al que pueden condensarse uno o más grupos cicloalquilo, grupos heterocicloalquilo o grupos heteroarilo, que en sí mismos pueden no estar sustituidos o estar sustituidos con uno o más sustituyentes adecuados. Los ejemplos ilustrativos de grupos arilo incluyen los siguientes restos:



5 Un "grupo heteroarilo" tiene como fin incluir un radical no aromático, monovalente, monocíclico, bicíclico o tricíclico que contiene 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 o 18 átomos de anillo, incluyendo 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, cada uno de los cuales puede no estar sustituido o estar sustituido con uno o más sustituyentes adecuados como se ha de definir a continuación, y a los cuales pueden estar condensados uno o más grupos cicloalquilo, grupos heterocicloalquilo o grupos arilo, que en sí mismos pueden no estar sustituidos o estar sustituidos con uno o más sustituyentes adecuados. Los ejemplos ilustrativos de grupos
10 heteroarilo incluyen los siguientes restos: benzotiofenilo, tiofenilo y furanilo.

Un "grupo acilo" tiene como fin significar un radical $-C(O)-R$, donde R es cualquier sustituyente adecuado como se ha de definir a continuación.

Un "grupo aminosulfonilo" tiene como fin significar un radical $-SO_2NH_2$.

15 La expresión "sustituyente adecuado" tiene como fin significar cualquiera de los sustituyentes que el experto en la técnica, por ejemplo por ensayo de rutina, puede reconocer que no afecta adversamente la actividad de unión de los compuestos de la invención. Los ejemplos ilustrativos de sustituyentes adecuados incluyen grupos hidroxilo, grupos oxo, grupos alquilo, grupos acilo, grupos sulfonilo, grupos mercapto, grupos alquiltio, grupos alcoxi, grupos cicloalquilo, grupos heterocicloalquilo, grupos arilo, grupos heteroarilo, grupos carboxi, grupos amino, grupos alquilamino, grupos dialquilamino, grupos carbamoilo, grupos ariloxi, grupos heteroariloxi, grupos ariltio, grupos
20 heteroariltio.

La expresión "resto orgánico adecuado" tiene como fin significar cualquier resto orgánico reconocible, como por ensayo de rutina, para el experto en la técnica, como un resto que no afecta adversamente la actividad de unión de los compuestos de la invención. Los ejemplos ilustrativos de restos orgánicos adecuados incluyen, aunque sin limitarse a ello, grupos hidroxilo, grupos oxo, grupos alquilo, grupos acilo, grupos sulfonilo, grupos mercapto, grupos alquiltio, grupos alcoxi, grupos cicloalquilo, grupos heterocicloalquilo, grupos arilo, grupos heteroarilo, grupos carboxi, grupos amino, grupos alquilamino, grupos dialquilamino, grupos carbamoilo, grupos ariltio, grupos
25 heteroariltio.

Un "grupo hidroxilo" tiene como fin significar el radical $-OH$.

Un "grupo amino" tiene como fin significar el radical NH_2 .

30 Un "grupo alquilamino" tiene como fin significar el radical $-NHR$ en el que R es un grupo alquilo como se definió anteriormente.

Un "grupo dialquilamino" tiene como fin significar el radical $-NR_a R_b$ en el que R_a y R_b son cada uno independientemente un grupo alquilo como se definió anteriormente.

35 Un "grupo alcoxi" tiene como fin significar el radical $-OR$ en el que R es un grupo alquilo como se definió anteriormente, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi.

Un "grupo dialquilaminocarbonilo" tiene como fin significar el radical $-C(O)NR_a R_b$ en el que R_a y R_b son cada uno independientemente un grupo alquilo como se definió anteriormente.

Un "grupo carboxi" tiene como fin significar el radical $-C(O)OH$.

40 "Opcional" u "opcionalmente" significa que el episodio o circunstancia posteriormente descrito puede ocurrir o no, y que la descripción incluye casos en los que dicho episodio o circunstancia ocurre y casos en los que no. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el radical arilo puede estar sustituido o no, y que la descripción incluye tanto radicales arilo sustituidos como radicales arilo sin sustitución. A menos que se especifique otra cosa en la presente memoria, "opcionalmente sustituido" se refiere o bien a mono o a disustitución.

45 Un "solvato farmacéuticamente aceptable" tiene como fin significar un solvato que retiene la eficacia y propiedades biológicas de los componentes biológicamente activos de los compuestos de fórmula I. Los ejemplos de solvatos

farmacéuticamente aceptables incluyen compuestos de fórmula I en combinación con agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético o etanolamina.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" tiene como fin significar una sal que retiene la eficacia y las propiedades biológicas de los ácidos y bases libres de los compuestos de fórmula I y que no es biológicamente o de ningún otro modo indeseable. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfatos, pirofosfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, filacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, gamma-hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metano-sulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos y mandelatos.

Si el compuesto de la invención es una base, la sal deseada puede prepararse a través de cualquier método adecuado y conocido en la técnica, incluyendo tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico; ácido bromhídrico; ácido sulfúrico; ácido nítrico; ácido fosfórico; o con un ácido orgánico, tal como ácido acético; ácido maleico; ácido succínico; ácido mandélico; ácido fumárico; ácido malónico; ácido pirúvico; ácido oxálico; ácido glicólico; ácido salicílico; ácidos piranosidílicos tales como ácido glucurónico y ácido galacturónico; alfa-hidroxiácidos tales como ácido cítrico y ácido tartárico; aminoácidos tales como ácido aspártico y ácido glutámico; ácidos aromáticos tales como ácido benzoico y ácido cinámico; ácidos sulfónicos tales como ácido p-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico.

Si el compuesto de la invención es un ácido, la sal deseada puede prepararse a través de cualquier método adecuado y conocido en la técnica, incluyendo tratamiento del ácido libre con una base orgánica o inorgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria); un metal alcalino o hidróxido de metal alcalino-térreo. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos tales como glicina y arginina; amoniaco; aminas primarias, secundarias y terciarias; y aminas cíclicas tales como piperidina, morfina y piperazina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, zinc, aluminio y litio.

En el caso de compuestos, sales o solvatos que sean sólidos, los expertos en la técnica entienden que los compuestos, las sales y los solvatos de la invención pueden existir en diferentes formas cristalinas, las cuales tienen todas como fin estar dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de la invención pueden existir como estereoisómeros sencillos, racematos y/o mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros. Todos los estereoisómeros sencillos, racematos y sus mezclas tienen como fin estar dentro del alcance de la presente invención. Preferiblemente, los compuestos de la invención se usan en forma ópticamente pura.

Tal como se emplea en la presente memoria, "actividad biológica" se refiere a las actividades *in vivo* de un compuesto o a las respuestas fisiológicas que resultan en la administración *in vivo* de un compuesto, composición u otra mezcla. Actividad biológica, por lo tanto, abarca efectos terapéuticos y actividad farmacéutica de dichos compuestos, composiciones y mezclas.

Tal como se emplea en la presente memoria, una "cantidad eficaz" de un compuesto para tratar una enfermedad particular es una cantidad que es suficiente para aliviar, o en algún modo reducir, los síntomas asociados con la enfermedad. Dicha cantidad puede administrarse como una sola dosis o puede administrarse de acuerdo con un régimen, lo que sea eficaz. La cantidad puede curar la enfermedad pero, típicamente, se administra con el fin de aliviar los síntomas de la enfermedad. Típicamente, se necesita la administración repetida para lograr el alivio deseado de los síntomas. La cantidad de un compuesto de fórmula (I) que constituye una "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, la patología y su gravedad, y la edad del ser humano que se ha de tratar, pero puede determinarla rutinariamente un experto en la técnica teniendo en cuenta su propio conocimiento y esta descripción.

"Tratar" o "tratamiento", tal como se emplean en la presente memoria, abarcan la administración a un paciente en cualquier modo en que los síntomas de una afección, trastorno o enfermedad se atenúan o alteran de manera beneficiosa; donde la afección, trastorno o enfermedad se caracteriza por actividad neurodegenerativa; e incluyen:

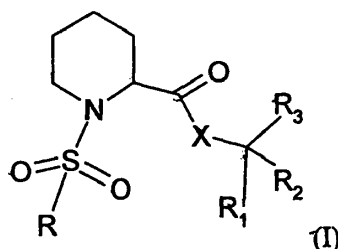
- (i) prevenir que la patología ocurra en un ser humano, en particular, cuando dicho ser humano está predispuesto a la patología pero todavía no se le ha diagnosticado;
- (ii) inhibir la patología, es decir, detener o demorar su desarrollo; o
- (iii) aliviar la patología, es decir, causar la regresión de la patología.

Tal como se emplea en la presente memoria, "atenuación" de los síntomas de un trastorno particular por administración de una composición farmacéutica particular se refiere a cualquier alivio, o bien permanente o temporal, duradero o transitorio que pueda atribuirse a o esté asociado con la administración de la composición.

- 5 Tal como se emplea en la presente memoria, CI_{50} se refiere a una cantidad, concentración o dosis de un compuesto de ensayo particular que logra un 50% de inhibición de una respuesta máxima, tal como unión de FK506 a una FKBP, en un ensayo que mide dicha respuesta.

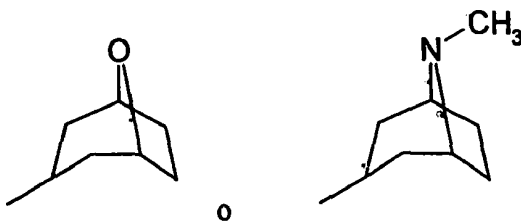
Tal como se emplea en la presente memoria, CE_{50} se refiere a una dosis, concentración o cantidad de un compuesto de ensayo particular que produce una respuesta dependiente de la dosis en 50% de expresión máxima de una respuesta particular que es inducida, provocada o potenciada por el compuesto de ensayo particular.

- 10 Específicamente, la presente invención se refiere a compuestos que incluyen enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros y tautómeros de dichos compuestos y sus sales, solvatos y derivados farmacéuticamente aceptables, donde dichos compuestos tienen la estructura general que se muestra en la fórmula I:



donde:

- 15 R es
fluoroalquilo de la fórmula $C_nH_xF_y$ en la que n es un entero entre 1 y 6, x es un entero entre 0 y 12, y y es un entero entre 1 y 13, y la suma de x y y es $2n+1$, arilo, aril-alquilo C_{1-6} , aril-alquenilo C_{2-4} , donde arilo se selecciona entre fenilo, bifenilo y naftilo, heteroarilo o heteroaril-alquilo C_{1-4} , donde heteroarilo se selecciona entre piridilo, tiofenilo y benzotiofenilo, y heterociclilo se selecciona entre piperidinilo y piperazinilo,
- 20 R_1 es
hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
- R_2 es
 $CONHR_4$, bencimidazol-2-ilo, CR_5R_6OH o $CR_7R_8NHR_9$;
- R_3 es
- 25 arilo, aril-alquilo C_{1-4} o aril-alquenilo C_{2-4} , donde arilo se selecciona entre fenilo, bifenilo, naftilo, bisarilmetilo, heteroarilo y heteroaril-alquilo C_{1-4} , donde heteroarilo se selecciona entre indolilo, tiofenilo, benzotiofenilo, furanilo, benzofuranilo, 1,3-benzodioxolilo, 1, 4-benzodioxanilo y cicloalquil C_{5-7} -alquilo C_1 ;
- X es
 NR_{10} o CH_2 ;
- 30 donde:
- R_4 se
selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-8} , bicicloalquilo C_{8-12} , tricloalquilo C_{10-14} , cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{1-6} , bicicloalquil C_{8-12} -alquilo C_{1-6} , bicicloalquilamino C_{8-12} -alquilo C_{1-6} , tricloalquilamino C_{8-12} -alquilo- C_{1-6} , cicloalquenilo C_{3-8} , cicloalquenil C_{3-8} -alquilo C_{1-6} , fluoroalquilo de la fórmula $C_nH_xF_y$ donde n es un entero entre 1 y 20, x es un entero entre 0 y 40, y y es un entero entre 1 y 41, y la suma de x y y es $2n+1$, amino-alquilo C_{2-20} , mono o dialquilamino-alquilo C_{2-20} , mono-, di o trihidroxi-alquilo C_{2-20} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{2-20} , tioalquilo C_{1-20} , alquil C_{1-6} -tio-alquilo C_{2-20} , hidroxialcoxi C_{2-6} -alquilo C_{2-6} , alquil C_{1-6} -bis-(hidroxialquilo C_{1-6}), arilo, aril-alquilo C_{1-10} , aril-alquenilo C_{3-4} , donde arilo se selecciona entre fenilo, bifenilo, indanilo y naftilo, heteroarilo o heteroaril-alquilo C_{1-10} , donde heteroarilo se selecciona entre piridilo, tiofenilo, furanilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, pirrolidinilo e indolilo; heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo C_{1-10} donde heterocicloalquilo se selecciona entre tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrotiofenilo, piperazinilo, dioxolanilo, sulfolanilo y 1,1-dioxotetrahidrotiopiranilo; heterobiciclilo de la fórmula:
- 35
- 40



que comprende cicloalquilo C₅₋₈, bicicloalquilo C₈₋₁₂ y/o heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, hidroxi, hidroxi-alcoxi C₁₋₁₀, hidroxi-alquilo C₁₋₁₀, aciloxi C₁₋₁₀, amino, alquilcarbonilamino C₁₋₁₀, hidroxi-alquilcarbonilamino C₁₋₂₀, amino-alcoxi C₂₋₁₀, mono-alquilamino C₁₋₆-alcoxi-C₂₋₁₀, di-alquilamino C₁₋₆-alcoxi-C₂₋₁₀, mono(alquil C₁₋₁₀)amino, di-(alquil C₁₋₁₀)amino, amino-alquilcarbonilamino C₁₋₁₀, alquilaminocarbonilo C₁₋₁₀, hidroxi-alquilaminocarbonilo C₁₋₁₀, amino-alquilaminocarbonilo C₂₋₁₀, mono o dialquilamino-alquilaminocarbonilo C₁₋₁₀, oxo, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido, donde arilo se selecciona entre fenilo, naftilo y bifenilo, y heteroarilo se selecciona entre piridilo y tiofenilo; y

donde:

los grupos arilo o heteroarilo de R están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, alquilo C₁₋₂₀, fluoroalquilo o fluoroalcoxi de la fórmula C_nH_xF_y o -OC_nH_xF_y donde n es un entero entre 1 y 4, x es un entero entre 0 y 8, y y es un entero entre 1 y 9, y la suma de x y y es 2n+1, alcoxi C₁₋₂₀, alqueniloxi C₁₋₂₀, alcoxi C₁₋₁₀-alcoxi-C₁₋₁₀, hidroxi, hidroxi-alcoxi C₁₋₂₀, hidroxi-alquilo C₁₋₂₀, aciloxi C₁₋₂₀, hidroxi-acilo C₁₋₂, nitro, amino, aminosulfonilo, alquilcarbonilamino C₁₋₂₀, hidroxi-alquilcarbonilamino C₁₋₂₀, amino-alcoxi C₂₋₂₀, amino-alquilcarbonilamino C₁₋₂₀, alquilaminocarbonilo C₁₋₂₀, hidroxi-alquilaminocarbonilo C₁₋₂₀, amino-alquilaminocarbonilo C₁₋₂₀, mono o dialquilamino-alquilaminocarbonilo C₁₋₂₀, arilo o heteroarilsulfonilo opcionalmente sustituido, aminosulfonilo, mono- o di-alquilaminosulfonilo (C₁₋₆), fenilo o tiofenilo opcionalmente sustituido-alquiloxi C₁₋₁₀ y ciano;

donde:

el sustituyente fenilo o tiofenilo en el grupo arilo o heteroarilo de R está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, alquilo C₁₋₅, fluoroalquilo o fluoroalcoxi de la fórmula C_nH_xF_y o OC_nH_xF_y donde n es un entero entre 1 y 4, x es un entero entre 0 y 8, y y es un entero entre 1 y 9, y la suma de x y y es 2n+1, alcoxi C₁₋₁₀, alqueniloxi C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₅-alcoxi C₁₋₅, hidroxi, hidroxi-hidroxi C₁₋₁₀, hidroxi-alquilo C₁₋₁₀, hidroxi-alquiloxo C₁₋₂₀, nitro, amino, aminosulfonilo, alquilcarbonilamino C₁₋₁₀, hidroxi-alquilcarbonilamino C₁₋₁₀, amino-alcoxi C₂₋₁₀, amino-alquilcarbonilamino C₁₋₁₀, alquilaminocarbonilo C₁₋₁₀, hidroxi-alquilaminocarbonilo C₁₋₁₀, amino-alquilaminocarbonilo C₁₋₁₀, mono o dialquilamino-alquilaminocarbonilo C₁₋₁₀, arilo opcionalmente sustituido-alquiloxi C₁₋₁₀ y ciano;

donde:

el arilo o heteroarilo de R₃ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre lo siguiente: cicloalquiloxi C₃₋₈, alcoxi C₁₋₁₀, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alqueniloxi C₃₋₁₀, mono- (alquil C₁₋₆alquil)amino-alquiloxi C₂₋₆, di-(alquil C₁₋₆)amino-alquiloxi C₂₋₆, amino-alquiloxi C₂₋₆, heterociclil-alquiloxi C₂₋₆, aril-alquiloxi C₂₋₆, heteroaril-alquiloxi C₂₋₆, fluoroalquilo o fluoroalcoxi de la fórmula C_nH_xF_y o OC_nH_xF_y donde n es un entero entre 1 y 4, x es un entero entre 0 y 8, y y es un entero entre 1 y 9, y la suma de x y y es 2n+1, alcoxi C₁₋₆-alcoxi C₂₋₆, aril-alquiloxi C₁₋₆, hidroxi, cloro, fluoro, bromo, hidroxi-alcoxi C₁₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₁₀, alquiloxo C₁₋₆, ciano, amino, 4-ariloxo, di-alquilfosfotil C₁₋₅-alquilo C₁₋₅, alquiloxoamino C₁₋₆, alquiloxo C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)amino, alquilsulfonilo C₁₋₁₀, arilsulfonilo, carboxi, carboalcoxi C₁₋₂₀, dialquilamino-alquilo C₁₋₁₀, monoalquilamino-alquilo C₁₋₁₀ y amino-alquilo C₁₋₁₀;

donde:

el grupo sustituyente heterocicloalquilo unido al grupo alquiloxi de R₃ se selecciona entre lo siguiente: pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo;

donde:

el grupo sustituyente heteroarilo unido al grupo alquiloxi de R₃ se selecciona entre piridinilo y pirrolidinilo;

donde:

el arilo del sustituyente arilsulfonilo en el arilo de R₃ se selecciona entre fenilo, indolilo, tiofenilo y furanilo;

donde:

los grupos arilo o heteroarilo de R_4 están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre lo siguiente: mono- o di-(alquil C_{1-6})amino, mono- o di-alquilamino (C_{1-6})-alquilo C_{2-6} , amino-alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo, amino, alcoxi C_{1-20} , cloro, fluoro, bromo, alquilo C_{1-10} , arilo y heteroarilo;

donde:

- 5 el grupo heterocicloalquilo unido al arilo de R_4 se selecciona entre lo siguiente: morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo y piperidinilo;

donde: el grupo heteroarilo unido al arilo de R_4 se selecciona entre piridilo, pirrolilo y furanilo;

R_5, R_6 = independientemente H, o alquilo C_{1-6} ;

R_7, R_8 = independientemente H, o alquilo C_{1-6} ;

- 10 R_9 = di-(alquil C_{1-5})amino-alquilo C_{2-4} ; mono(alquil C_{1-5})amino-alquilo C_{2-4} ; amino-alquilo C_{2-4} , o heterocicloalquil metilo en el que heterocicloalquilo se selecciona del grupo que consiste en tiofenilo, furanilo, pirrolilo y piridinilo; y R_{10} = H, o alquilo C_{1-6} , excepto el compuesto en el que R es un fenilo para-sustituido con un grupo metilo, R_1 es hidrógeno, R_2 es CR_5R_6OH , R_3 es fenilmetilo, X es NR_{10} , R_5, R_6 y R_{10} son hidrógeno.

- 15 El compuesto en el que R es un fenilo sustituido con un grupo metilo, R_1 es hidrógeno, R_2 es $CRSR_6OH$, R_3 es fenilmetilo, X es NR_{10} , R_5, R_6 y R_{10} son hidrógeno se describe en Donkor IA et al. (2003) Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 13(5):783-784.

- 20 Los compuestos de la presente invención incluyen enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros y tautómeros de dichos compuestos y sus sales, solvatos y derivados farmacéuticamente aceptables, donde dichos compuestos tienen la estructura general que se muestra en la fórmula I, en la que: R se selecciona del grupo que consiste en arilo, aril-alquilo C_{1-6} , aril-alqueno C_{2-4} , donde arilo se selecciona entre fenilo, bifenilo o naftilo; heteroarilo o heteroaril-alquilo C_{1-4} , donde heteroarilo se selecciona entre piridilo, tiofenilo o benzotiofenilo; y heterocicli se selecciona entre piperidinilo o piperazinilo;

R_1 es hidrógeno o metilo;

R_2 es $CONHR_4$, bencimidazol-2-ilo, CR_5R_6OH o $CR_7R_8NHR_9$;

- 25 R_3 se selecciona del grupo que consiste en fenilo y aril-alquilo C_{1-4} o aril-alqueno C_{2-4} , donde arilo se selecciona entre fenilo, bifenilo, naftilo o bisarilmetilo, y heteroarilo o heteroaril-alquilo C_{1-4} , donde heteroarilo se selecciona entre indolilo y tiofenilo.

X es NR_{10} o CH_2 ;

- 30 en el que R_4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-8} , bicicloalquilo C_{1-12} , tricicloalquilo C_{10-14} , cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{1-6} , bicicloalquil C_{8-12} bicicloalquil-alquilo C_{1-6} , bicicloalquilamino C_{8-12} -alquilo C_{1-6} , tricicloalquilamino C_{8-12} -alquilo C_{1-6} , cicloalqueno C_{3-8} , cicloalquenal C_{3-8} -alquilo C_{1-6} , fluoroalquilo de la fórmula $C_nH_xF_y$ en la que n es un entero entre 1 y 10, x es un entero entre 0 y 20, y es un entero entre 1 y 21, y la suma de x y y es $2n+1$, amino-alquilo C_{2-10} , mono o dialquilamino-alquilo C_{2-10} , mono-, di o trihidroxi-alquilo C_{2-10} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{2-10} , tioalquilo C_{1-10} , alquil C_{1-6} -tio-alquilo C_{2-10} , hidroxi-alcoxi C_{2-6} -alquilo C_{2-6} , alquil C_{1-6} -bis-(hidroxi-alquilo C_{1-6}), arilo, aril-alquilo C_{1-6} y aril-alqueno C_{3-4} , donde arilo se selecciona entre fenilo, bifenilo, indanilo y naftilo, heteroarilo o heteroaril-alquilo C_{1-10} , donde heteroarilo se selecciona entre piridilo, tiofenilo, furanilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, pirrolidinilo e indolilo; heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo C_{1-10} donde heterocicloalquilo se selecciona entre tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, dioxolanilo, sulfolanilo y 1,1-dioxotetrahidrotiopiranilo;

- 40 donde cicloalquilo C_{5-8} , bicicloalquilo C_{8-12} o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , hidroxi, hidroxi-alcoxi C_{1-6} , hidroxi-alquilo C_{1-6} , amino, alquilcarbonilamino C_{1-6} , hidroxi-alquilcarbonilamino C_{1-6} , amino-alcoxi C_{2-6} , mono-alquilamino C_{1-6} -alcoxi C_{2-6} , di-alquilamino C_{1-6} -alcoxi C_{2-6} , mono-(alquil C_{1-6})amino, di-(alquil C_{1-6})amino, amino-alquilcarbonilamino C_{1-6} , alquilaminocarbonilo C_{1-6} , hidroxi-alquilaminocarbonilo C_{1-6} , amino-alquilaminocarbonilo C_{2-6} , mono o dialquilamino-alquilaminocarbonilo C_{1-6} , oxo, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; donde arilo se selecciona entre fenilo, naftilo y bifenilo, y heteroarilo se selecciona entre piridilo y tiofenilo;

- 50 donde: los grupos arilo o heteroarilo de R están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, alquilo C_{1-10} , fluoroalquilo o fluoroalcoxi de la fórmula $C_nH_xF_y$ o $-OC_nH_xF_y$ donde n es un entero entre 1 y 4, x es un entero entre 0 y 8, y es un entero entre 1 y 9, y la suma de x y y es $2n+1$, alcoxi C_{1-10} , alquenoilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} -alcoxi- C_{1-10} , hidroxi, hidroxi-alcoxi C_{1-10} , hidroxi-alquilo C_{1-10} , hidroxi-acilo C_{1-10} , nitro, amino, aminosulfonilo, alquilcarbonilamino C_{1-10} , hidroxi-alquilcarbonilamino C_{1-10} , amino-alcoxi C_{2-10} , amino-alquilcarbonilamino C_{1-10} , alquilaminocarbonilo C_{1-10} , hidroxi-alquilaminocarbonilo C_{1-10} , amino-alquilaminocarbonilo C_{1-10} , mono o dialquilamino-alquilaminocarbonilo C_{1-10} , arilo o heteroarilsulfonilo opcionalmente

sustituido, aminosulfonilo, mono- o di-alquilaminosulfonilo (C_{1-6}), fenilo o tiofenilo opcionalmente sustituido-alquiloxi C_{1-10} y ciano;

donde el sustituyente fenilo o tiofenilo en el grupo arilo o heteroarilo de R está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, alquilo C_{1-5} , CF_3 , OCF_3 , alcoxi C_{1-6} , alqueniloxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-5} -alcoxi C_{1-5} , hidroxil, hidroxil-alcoxi C_{1-10} , hidroxil-alquilo C_{1-10} , nitro, amino, aminosulfonilo, alquilcarbonilamino C_{1-10} , hidroxil-alquilcarbonilamino C_{1-6} , amino-alcoxi C_{2-6} , amino-alquilcarbonilamino C_{1-6} , alquilaminocarbonilo C_{1-6} , hidroxil-alquilaminocarbonilo C_{1-6} , amino-alquilaminocarbonilo C_{1-6} , mono o dialquilamino-alquilaminocarbonilo C_{1-6} , arilo opcionalmente sustituido-alquiloxi C_{1-6} y ciano; donde:

el arilo o heteroarilo de R_3 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre lo siguiente: cicloalquiloxi C_{3-6} , alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alqueniloxi C_{3-6} , mono- (alquil C_{1-6})amino-alquiloxi C_{2-6} , di-(alquil C_{1-6})amino-alquiloxi C_{2-6} , amino-alquiloxi C_{2-6} , heterociclil-alquiloxi C_{2-6} , aril-alquiloxi C_{2-6} , heteroaril-alquiloxi C_{2-6} , fluoroalquilo o fluoroalcoxi de la fórmula $C_nH_xF_y$ o $OC_nH_xF_y$ donde n es un entero entre 1 y 4, x es un entero entre 0 y 8, y es un entero entre 1 y 9, y la suma de x y y es $2n+1$, alcoxi C_{1-6} , alquiloxi C_{2-6} , aril- alcoxi C_{1-6} , hidroxil, cloro, fluoro, bromo, hidroxil-alcoxi C_{1-6} , hidroxil-alquilo C_{1-10} , alquiloxo C_{1-6} , ciano, amino, 4-ariloxo, alquiloxoamino C_{1-6} , alquiloxo C_{1-6} (alquil C_{1-6})amino, carboxil, dialquilamino-alquilo C_{1-6} , monoalquilamino-alquilo C_{1-6} y amino-alquilo C_{1-6} ;

donde: el sustituyente heterociclilo unido al grupo alquiloxi de R_3 se selecciona entre lo siguiente: pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo;

donde: el grupo sustituyente heteroarilo unido al grupo alquiloxi de R_3 se selecciona entre piridinilo y pirrolidinilo;;

donde:

los grupos arilo o heteroarilo de R_4 están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre lo siguiente: mono- o di-(alquil C_{1-6})amino, mono- o di-alquilamino (C_{1-6})alquilo C_{2-6} , amino-alquilo C_{1-6} , heterociclilo, amino, alcoxi C_{1-10} , cloro, fluoro, bromo, alquilo C_{1-10} , arilo y heteroarilo;

donde el grupo heterociclilo unido al arilo de R_4 se selecciona entre lo siguiente: morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo y piperidinilo; donde el grupo heteroarilo unido al arilo de R_4 se selecciona entre piridilo, pirrolilo y furanilo;

$R_5, R_6 = H$;

$R_7, R_8 = H$;

$R_9 =$ di-(alquil C_{1-5})amino-alquilo C_{2-4} ; mono(alquil C_{1-5})amino-alquilo C_{2-4} ; amino-alquilo C_{2-4} , heterocicloalquil metilo en el que heterocicloalquilo se selecciona del grupo que consiste en tiofenilo, furanilo, pirrolilo, piridinilo; y $R_{10} = H, CH_3$, excepto el compuesto en el que R es un fenilo para-sustituido con un grupo metilo, R_1 es hidrógeno, R_2 es CR_5R_6OH , R_3 es fenilmetilo, X es NR_{10} , R_5, R_6 y R_{10} son hidrógeno.

El compuesto en el que R es un fenilo sustituido con un grupo metilo, R_1 es hidrógeno, R_2 es CR_5R_6OH , R_3 es fenilmetilo, X es NR_{10} , R_5, R_6 y R_{10} son hidrógeno se describe en Donkor IA et al. (2003) Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 13(5):783-784.

Los compuestos más preferidos de acuerdo con la presente invención incluyen enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros y tautómeros de dicho compuesto y sus sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables, donde dicho compuesto tiene la estructura general que se muestra en la fórmula I, en la que:

R es arilo seleccionado entre fenilo, naftilo y bifenilo, o heteroarilo seleccionado entre piridilo y tiofenilo,

R_1 es hidrógeno o metilo,

R_2 es $CONHR_4$,

R_3 es aril-alquilo C_1 donde arilo se selecciona entre fenilo, bifenilo y naftilo, o heteroaril-alquilo C_1 , donde heteroarilo se selecciona entre indolilo y tiofenilo,

X es NR_{10} ,

donde R_4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-8} , bicicloalquilo C_{8-12} , tricicloalquilo C_{10-14} , cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{1-6} , bicicloalquil C_{8-12} -alquil-alquilo C_{1-6} , bicicloamino C_{8-12} -alquilo C_{1-6} , tricicloamino C_{8-12} -alquilo C_{1-6} , cicloalquenilo C_{3-8} , cicloalquenal C_{3-8} alquilo- C_{1-6} , fluoroalquilo de la fórmula $C_nH_xF_y$ donde n es un entero entre 1 y 6, x es un entero entre 0 y 12, y es un entero entre 1 y 13, y la suma de x y y es $2n+1$, amino-alquilo C_{2-8} , mono o dialquilamino-alquilo C_{2-8} , mono-, di- o trihidroxil-alquilo C_{2-10} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{2-10} , tioalquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} -tio-alquilo C_{2-6} , hidroxil-alcoxi C_{2-6} -alquilo C_{2-6} , alquil C_{1-6} -bis-(hidroxil-alquilo C_{1-6}), arilo, aril-alquilo C_{1-6} , donde arilo se selecciona entre fenilo, bifenilo, naftilo, heteroarilo o heteroaril-alquilo C_{1-6} , donde heteroarilo se selecciona entre piridilo, tiofenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} donde

heterocicloalquilo se selecciona entre tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo y piperazinilo;

5 donde: los grupos arilo o heteroarilo de R están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, alquilo C₁₋₁₀, CF₃, OCF₃, alcoxi C₁₋₁₀, alquenilo C₁₋₁₀, alcoxí C₁₋₅-alcoxí C₁₋₁₀, hidroxí, hidroxí-alcoxí C₁₋₁₀, hidroxí-alquilo C₁₋₁₀, nitro, amino, alquilcarbonilamino C₁₋₁₀, hidroxí-alquilcarbonilamino C₁₋₁₀, amino-alcoxí C₂₋₁₀, amino-alquilcarbonilamino C₁₋₁₀, fenilo o tiofenilo opcionalmente sustituido, alquilo C₁₋₁₀ y ciano;

10 donde el sustituyente fenilo o tiofenilo en el grupo arilo o heteroarilo de R está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, alquilo C₁₋₅, CF₃, OCF₃, alcoxi C₁₋₆, alquenilo C₁₋₆, alcoxí C₁₋₅-alcoxí C₁₋₅, hidroxí, hidroxí-alcoxí C₁₋₁₀, hidroxí-alquilo C₁₋₁₀, nitro, arilo opcionalmente sustituido-alquilo C₁₋₆ y ciano;

15 donde: el arilo o heteroarilo de R₃ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre: cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquenilo C₃₋₆, mono- (alquil C₁₋₆)amino-alquilo C₂₋₆, di- (alquil C₁₋₆)amino-alquilo C₂₋₆, amino-alquilo C₂₋₆, heterociclic-alquilo C₂₋₆, aril-alquilo C₂₋₆, heteroaril-alquilo C₂₋₆, fluoroalquilo o fluoroalcoxí de la fórmula C_nH_xF_y o OC_nH_xF_y donde n es un entero entre 1 y 4, x es un entero entre 0 y 8, y es un entero entre 1 y 9, y la suma de x y y es 2n+1, alcoxí C₁₋₆- alcoxí C₂₋₆, aril-alquilo C₁₋₆, hidroxí, cloro, fluoro, bromo, nitro, hidroxí-alcoxí C₁₋₆, hidroxí-C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, ciano, amino, 4-ariloxo, alquiloamino C₁₋₆, carboxi, dialquilamino-alquilo C₁₋₆, monoalquilamino-alquilo C₁₋₆ -alquil y amino-alquilo C₁₋₆;

20 donde: el grupo sustituyente heterocicloalquilo unido al grupo alquilo de R₃ se selecciona entre: pirrolidinilo, morfolinilo y piperidinilo;

donde: el grupo sustituyente heteroarilo unido al grupo alquilo de R₃ se selecciona entre piridinilo y pirrolidinilo;

donde: los grupos arilo o heteroarilo de R₄ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre lo siguiente: mono- o di-(alquil C₁₋₆)amino, mono- o di-alquilamino (C₁₋₆)-alquilo C₂₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo, amino, alcoxí C₁₋₆, cloro, fluoro, bromo, alquilo C₁₋₆, arilo y heteroarilo;

25 donde el grupo heterocicloalquilo unido al arilo de R₄ se selecciona entre lo siguiente: , morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo y piperidinilo; y donde el grupo heteroarilo unido al arilo de R₄ se selecciona entre piridilo y pirrolilo.

Los compuestos incluso más preferidos de la invención incluyen compuestos de Fórmula I, en la que:

R es

arilo, donde arilo se selecciona entre fenilo y naftilo,

30 R₁

hidrógeno o metilo,

R₂ es

CONHR₄,

R₃ es

35 aril-alquilo C₁, donde arilo se selecciona entre fenilo, indolilo y tiofenilo;

X es

40 NH donde R₄, se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, adamantilo, adamantil-alquilo C₁, 2-adamantilaminoetilo, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁, 3-propenilo, trifluorometil-alquilo C₁, 4-amino-n-butilo, 4-(metilamino)-n-butilo, 4-(dimetilamino)-n-butilo; 4-dietilaminobutilo, 2-hidroxietilo, 2-(2-hidroxietoxi)etilo, 3-hidroxipropilo, 2-metoxietilarilo, donde arilo se selecciona entre fenilo y naftilo; aril-alquilo C₁, donde arilo se selecciona entre fenilo y bifenilo, heteroaril-alquilo C₁, donde heteroarilo se selecciona entre 2-tiofenilo y 2-piridinilo, heterocicloalquilo, donde heterocicloalquilo se selecciona entre 4-tetrahidropiranilo, 4-piperidinilo, 2,2,6,6-tetrametilpiperidinilo y 1-etil-4-piperidinilo, heterocicloalquil-C₁-alquilo, donde heterocicloalquilo se selecciona entre 4-tetrahidropiranilo y 2-tetrahidrofuranilo, 2- heterocicloalquil-alquilo C₂, donde heterocicloalquilo se selecciona entre 4-tetrahidropiranilo y 1-piperazinilo;

donde:

50 el fenilo de R está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes en las posiciones 3, 4 o 5 seleccionadas del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, alquilo C₁₋₇, alquenilo C₁₋₇, cicloalquilo e hidroxipropilo C₂₋₃; el naftilo de R está opcionalmente sustituido con uno de los sustituyentes seleccionados entre cloro, flúor y dimetilamino; el fenilo de R₃ está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que

consiste en alquilo C₁₋₅, alquilo C₁₋₅, 2-dimetilaminoetoxi, 2-pirrolidino-etoxi, 3-fluoropropilo, 3-metoxipropilo, ciclopentoxi, benciloxi, hidroxilo, cloro, fluoro, bromo, trifluorometilo, 1-hidroxietilo, acetilo, alilo, ciano, amino, 4-bencil y acetoxi; el fenilo de R₄ está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en 4-dimetilamino, 4-metilamino, 4-amino, metoxi, etoxi, cloro, 4-morfolino, fluoro y metilo.

5 Un compuesto de la presente invención, de acuerdo con la Fórmula I, puede también seleccionarse entre:

[(S)-1-(4-Dimetilamino-fenilcarbamoil)-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;

[S]-2-(4-Metil-fenil)-1-(4-etoxi-fenilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;

10 [(S)-1-(4-Morfolin-4-il-fenilcarbamoil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;

[(S)-2-(4-Metoxifenil)-1-(tetrahydro-piran-4-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico ;

15 [(S)-2-(2-Metil-4-metoxi-fenil)-1-(tetrahydro-piran-4-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico ;

[(S)-2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-1-(tetrahydro-piran-4-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;

[(S)-2-(4-Metoxifenil)-1-(4-morfolin-4-il-fenilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;

20 ((S)-1-Carbamoil-2-feniletil)-amida de ácido (S)-1-(3-metoxi-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;

(S)-1-Carbamoil-2-feniletil)-amida de ácido (S)-1-(3-hidroxibencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;

((S)-1-Carbamoil-2-feniletil)-amida de ácido (S)-1-(3-propoxibencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico ;

[(S)-2-(4-(1-Hidroxietil)-fenil)-1-(4-morfolin-4-il-fenilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;

25 {(S)-2-(4-Etoxi-fenilcarbamoil)-2-[4-(1-hidroxietil)-fenil]-etil}-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;

[(S)-2-(Indol-3-il)-1-(naphthalen-2-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-metoxibencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;

30 {(S)-1-(4-Dimetilamino-fenilcarbamoil)-2-[4-(1-hidroxietil)-fenil]-etil}-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;

[(S)-2-[1H-Indol-3-il)-1-metilcarbamoil-etil]-amida de ácido (S)-1-(3,5-diclorobencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;

[(S)-2-(4-Acetilfenil)-1-(4-morfolin-4-il-fenilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;

35 [(S)-2-(4-Ciclopentilo-fenil)-1-metil-1-(tetrahydro-piran-4-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-fluorobencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;

[(S)-2-(4-Isopropoxi-fenil)-1-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-fluorobencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;

[(S)-2-[4-(3-Fluoro-propoxi)-fenil]-1-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-fluorobencenosulfonil)-(2S)-piperidina-2-carboxílico;

40 [(S)-2-[4-(3-fluoro-propoxi)-fenil]-1-((S)-2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-fluorobencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;

[(S)-2-(4-Isopropoxifenil)-1-metilcarbamoil-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;

45 [(S)-2-(4-Isopropoxifenil)-1-(tetrahydro-piran-4-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;

- [(S)-2-(Fenil)-1-(bencimidazol-2-il)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-2-(4-(Benciloxi)fenil)-1-(bencimidazol-2-il)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- 5 [(S)-2-(4-Metoxi-fenil)-1-(tetrahidropiran-4-il-carbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- ((S)-1-Amido-2-(2-metilfenil)-etil)-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- ((S)-1-Ciclohexilamido-2-(4-metilfenil)-etil)-amida de ácido ((S))-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-2-(4-Aliloxi-fenil)-1-ciclohexilamido-etil]-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- 10 [(S)-2-(4-Aliloxi-fenil)-1-ciclohexilcarbamoil-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- ((S)-1-Ciclohexilamido-2-(4-metilfenil)-etil)-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-1-Amido-2-(1H-indol-3-il)-etil]-amida de ácido (S)-1-((E)-2-fenil-etenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- 15 [(S)-1-Amido-2-(1H-indol-3-il)-etil]-amida de ácido (S)-1-(4,5-dibromo-tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-1-Terc-butilamido-2-(1H-indol-3-il)-etil]-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico
- [(S)-1-(3-Hidroxil-2,2-dimetil-propilamido)-2-(4-isopropil-fenil)-etil]-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- Metil-((S)-1-metilamido-2-(fenil)-etil)-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- 20 [(S)-1-(3,3-Dimetil-butilamido)-2-(4-metoxifenil)-etil]-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-1-(2,2-Dimetil-propilamido)-2-(fenil)-etil]-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- Éster dietílico de ácido (4- {((S)-2-[(S)-1-Bencenosulfonil-piperidina-2-carbonil]-arnino]-2-amido-etil}-bencil)-fosfónico;
- [(S)-2-(4-(Acetilamino)-fenil)-1-amido-etil]-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-1-Amido-2-(4-(hidroximetil)-fenil)-etil]-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- 25 [(S)-1-Amido-2-(1H-indol-3-il)-etil]-amida de ácido (S)-1-(naftaleno-2-sulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-1-(Ciclohexilmetil-amido)-2-(4-metilfenil)etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-1-(4-Amino-butilamido)-2-(4-metilfenil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- 30 [(S)-1-Amido-2-(1H-indol-3-il)-etil]-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- ((S)-1-Amido-2-(piridin-4-il)-etil)-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- ((S)-1-Amido-2-ciclohexil-etil)-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- {(S)-2-Fenil-1-(tiofen-2-ilmetil)-amido]-etil}-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-1-(4-Dimetilamino-butilcarbamoil)-2-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- 35 [(S)-2[4-(3-Metoxi-propoxi)-fenil]-1-(tetrahidro-piran-4-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- {(S)-1-Ciclohexilcarbamoil-2-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-etil}-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- 40 [(S)-2-(4-Metoxifenil)-1-(2-piperazin-1-il-etilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;

[(S)-1-(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etilcarbamoil)-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;

((S)-1-Carbamoil-2-fenil-etil)-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;

5 [(S)-2-[4-(3-Metoxi-propoxi)-fenil]-1-metilcarbamoil-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;

[(S)-1-((S)-2-Metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-2-[4-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico; y

[(S)-2-(1H-Indol-3-il)-1-(naftalen-2-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-hidroxi-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico.

10 Se incluye en la presente invención, como un aspecto adicional de la invención, una composición farmacéutica que comprende un compuesto, incluyendo enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros y tautómeros de dicho compuesto y sus sales, solvatos y derivados farmacéuticamente aceptables, que tiene la estructura general que se muestra en la fórmula I; donde:

R es

15 fluoroalquilo de la fórmula $C_nH_xF_y$ en la que n es un entero entre 1 y 6, x es un entero entre 0 y 12, y es un entero entre 1 y 13, y la suma de x y y es $2n+1$, arilo, aril-alquilo C_{1-6} , aril-alqueno C_{2-4} , donde arilo se selecciona entre fenilo, bifenilo o naftilo, heteroarilo o heteroaril-alquilo C_{1-4} , donde heteroarilo se selecciona entre piridilo, tiofenilo o benzotiofenilo, y heterociclilo se selecciona entre piperidinilo o piperazinilo,

R₁ es

20 hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R₂ es

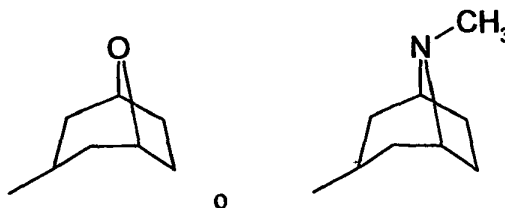
CONHR₄, bencimidazol-2-ilo, CR₅R₆OH o CR₇R₈NHR₉;

R₃ es

25 arilo, aril-alquilo C_{1-4} o aril-alqueno C_{2-4} , donde arilo se selecciona entre fenilo, bifenilo, naftilo o bisarilmetilo, heteroarilo o heteroaril-alquilo C_{1-4} , donde heteroarilo se selecciona entre indolilo o tiofenilo, benzotiofenilo, furanilo, benzofuranilo, 1,3-benzodioxolilo, 1, 4-benzodioxanilo o cicloalquil C_{5-7} , alquilo C_1 ;

X es

30 NR₁₀ o CH₂; donde R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-8} , bicicloalquilo C_{8-12} , tricicloalquilo C_{10-14} , cicloalquil C_{3-8} , alquilo C_{1-6} , bicicloalquil C_{8-12} , alquil-alquilo C_{1-6} , bicicloalquilamino C_{8-12} , alquilo C_{1-6} , tricicloalquilamino C_{8-12} , alquilo C_{1-6} , cicloalqueno C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , alquilo C_{1-6} , fluoroalquilo de la fórmula $C_nH_xF_y$ donde n es un entero entre 1 y 20, x es un entero entre 0 y 40, y es un entero entre 1 y 41, y la suma de x y y es $2n+1$, amino-alquilo C_{2-20} , mono o dialquilamino-alquilo C_{2-20} , mono-, di o trihidroxi-alquilo C_{2-20} , alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{2-20} , tioalquilo C_{1-20} , alquil C_{1-6} , tio-alquilo C_{2-20} , hidroxi-alcoxi C_{2-6} , alquilo C_{2-6} , alquil C_{1-6} , bis(hidroxi-alquilo C_{1-6}), arilo, aril-alquilo C_{1-10} , aril-alqueno C_{3-4} , donde arilo se selecciona entre fenilo, bifenilo, indanilo o naftilo, heteroarilo o heteroaril-alquilo C_{1-10} , donde heteroarilo se selecciona entre piridilo, tiofenilo, furanilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, pirrolidinilo, indolilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo C_{1-10} donde heterocicloalquilo se selecciona entre tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrotiofenilo, piperazinilo, dioxolanilo, sulfolanilo o 1,1-dioxotetrahidrotiopiranilo; heterobiciclilo de la fórmula:



40 donde cicloalquilo C_{5-8} , bicicloalquilo C_{8-12} o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , hidroxi, hidroxi-alcoxi C_{1-10} , hidroxi-alquilo C_{1-10} , aciloxi C_{1-10} , amino, alquilcarbonilamino C_{1-10} , hidroxi-alquilcarbonilamino C_{1-20} , amino-alcoxi C_{2-10} , mono-alquilamino C_{1-6} , alcoxi- C_{2-10} , di-alquilamino C_{1-6} , alcoxi- C_{2-10} , mono(alquil C_{1-10})amino, di-(alquil C_{1-10})amino, amino-alquilcarbonilamino C_{1-10} , alquilaminocarbonilo C_{1-10} , hidroxi-alquilaminocarbonilo C_{1-10} , amino-alquilaminocarbonilo

C₂₋₁₀, mono o dialquilamino-alkuilaminocarbonilo C₁₋₁₀, oxo, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, donde arilo se selecciona entre fenilo, naftilo y bifenilo, o heteroarilo se selecciona entre piridilo o tiofenilo;

donde:

- 5 los grupos arilo o heteroarilo de R están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, alquilo C₁₋₂₀, fluoroalquilo o fluoroalcoxi de la fórmula C_nH_xF_y o -OC_nH_xF_y donde n es un entero entre 1 y 4, x es un entero entre 0 y 8, y es un entero entre 1 y 9, y la suma de x y y es 2n+1, alcoxi C₁₋₂₀, alquenioloxi C₁₋₂₀, alcoxi C₁₋₁₀-alcoxi-C₁₋₁₀, hidroxilo, hidroxilo-alcoxi C₁₋₂₀, hidroxilo-alquilo C₁₋₂₀, aciloxi C₁₋₂₀, hidroxilo-acilo C₁₋₂₀, nitro, amino, aminosulfonilo, alquilcarbonilamino C₁₋₂₀, hidroxilo-alquilcarbonilamino C₁₋₂₀, amino-
- 10 alcoxilo C₂₋₂₀, amino-alkuilcarbonilamino C₁₋₂₀, alquilaminocarbonilo C₁₋₂₀, hidroxilo-alkuilaminocarbonilo C₁₋₂₀, amino-alkuilaminocarbonilo C₁₋₂₀, mono o dialquilamino-alkuilaminocarbonilo C₁₋₂₀, arilo o heteroarilsulfonilo opcionalmente sustituido, aminosulfonilo, mono- o di-alkuilaminosulfonilo (C₁₋₆), fenilo o tiofenilo opcionalmente sustituido-alkuiloxi C₁₋₁₀ y ciano; donde el sustituyente fenilo o tiofenilo en el grupo arilo o heteroarilo de R está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, alquilo C₁₋₅, fluoroalquilo o fluoroalcoxi de la fórmula C_nH_xF_y o OC_nH_xF_y donde n es un entero entre 1 y 4, x es un entero entre 0 y 8, y es un entero entre 1 y 9, y la suma de x y y es 2n+1, alcoxi C₁₋₁₀, alquenioloxi C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₅-alcoxi C₁₋₅, hidroxilo, hidroxilo-
- 15 hidroxilo C₁₋₁₀, hidroxilo-alquilo C₁₋₁₀, hidroxilo-alkuilo C₁₋₂₀, nitro, amino, aminosulfonilo, alquilcarbonilamino C₁₋₁₀, hidroxilo-alkuilcarbonilamino C₁₋₁₀, amino-alcoxi C₂₋₁₀, amino-alkuilcarbonilamino C₁₋₁₀, alquilaminocarbonilo C₁₋₁₀, hidroxilo-alkuilaminocarbonilo C₁₋₁₀, amino-alkuilaminocarbonilo C₁₋₁₀, mono o dialquilamino-alkuilaminocarbonilo C₁₋₁₀, arilo opcionalmente sustituido-alkuiloxi C₁₋₁₀ y ciano;
- 20

donde:

- el arilo o heteroarilo de R₃ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre lo siguiente: cicloalquiloxi C₃₋₈, alcoxi C₁₋₁₀, alquilo C₁₋₁₀, alqueniolo C₂₋₁₀, alquenioloxi C₃₋₁₀, mono- (alkuil C₁₋₆alkuil)amino-alkuiloxi C₂₋₆, di-(alkuil C₁₋₆)amino-alkuiloxi C₂₋₆, amino-alkuiloxi C₂₋₆, heterociclico-alkuiloxi C₂₋₆, aril-alkuiloxi C₂₋₆, heteroaril-alkuiloxi C₂₋₆, fluoroalquilo o fluoroalcoxi de la fórmula C_nH_xF_y o OC_nH_xF_y donde n es un entero entre 1 y 4, x es un entero entre 0 y 8, y es un entero entre 1 y 9 y la suma de x y y es 2n+1, alcoxi C₁₋₆-alcoxi C₂₋₆, aril-alkuiloxi C₁₋₆, hidroxilo, cloro, fluoro, bromo, hidroxilo-alcoxi C₁₋₆, hidroxilo-alkuilo C₁₋₁₀, alquilo C₁₋₆, ciano, amino, 4-arlilo, di-alkuilo C₁₋₅-alkuilo C₁₋₅, alquiloamino C₁₋₆, alquilo C₁₋₆(alkuil C₁₋₆)amino, alquilsulfonilo C₁₋₁₀, arilsulfonilo, carboxi, carboalcoxi C₁₋₂₀, dialquilamino-alkuilo C₁₋₁₀, monoalkuilamino-alkuilo C₁₋₁₀, amino-alkuilo C₁₋₁₀;
- 25

- 30 donde:

el grupo sustituyente heterocicloalquilo unido al grupo alquiloxi de R₃ se selecciona entre lo siguiente: pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo;

donde:

- el grupo sustituyente heteroarilo unido al grupo alquiloxi de R₃ se selecciona entre piridinilo, pirrolidinilo, donde: el arilo del sustituyente arilsulfonilo en el arilo de R₃ se selecciona entre fenilo, indolilo, tiofenilo, furanilo; donde: los grupos arilo o heteroarilo de R₄ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre lo siguiente: mono- o di-(alkuil C₁₋₆)amino, mono- o di-alkuilamino (C₁₋₆)-alkuilo C₂₋₆, amino-alkuilo C₁₋₆, heterocicloalquilo, amino, alcoxi C₁₋₂₀, cloro, fluoro, bromo, alquilo C₁₋₁₀, arilo o heteroarilo; donde el grupo heterocicloalquilo unido al arilo de R₄ se selecciona entre lo siguiente: morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo y piperidinilo; donde el grupo heteroarilo unido al arilo de R₄ se selecciona entre piridilo, pirrolilo, furanilo; R₅, R₆ = independientemente H, alquilo C₁₋₆; R₇, R₈ = independientemente H, alquilo C₁₋₆; R₉ = di-(alkuil C₁₋₅)amino-alkuilo C₂₋₄; mono(alkuil C₁₋₅)amino-alkuilo C₂₋₄; amino-alkuilo C₂₋₄, heterocicloalquil metilo en el que heterocicloalquilo se selecciona del grupo que consiste en tiofenilo, furanilo, pirrolilo, piridinilo; y R₁₀ = H, alquilo C₁₋₆.
- 35
- 40

- 45 Se ha de entender que la composición farmacéutica puede comprender un compuesto en el que el compuesto se selecciona entre:

[(S)-1-(4-Dimetilamino-fenilcarbamoil)-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;

[(S)-2-(4-Acetilfenil)-1-(4-etoxi-fenilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;

- 50 [(S)-1-(4-Morfolin-4-il-fenilcarbamoil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;

[(S)-2-(4-Metoxifenil)-1-(tetrahidro-piran-4-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico ;

- [(S)-2-(2-Metil-4-metoxi-fenil)-1-(tetrahidro-piran-4-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico ;
- [(S)-2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-1-(tetrahidro-piran-4-il-carbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- 5 [(S)-2-(4-Metoxifenil)-1-(4-morfolin-4-il-fenilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- ((S)-1-Carbamoil-2-feniletil)-amida de ácido (S)-1-(3-metoxi-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- ((S)-1-Carbamoil-2-feniletil)-amida de ácido (S)-1-(3-hidroxi-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- ((S)-1-Carbamoil-2-feniletil)-amida de ácido (S)-1-(3-Propoxi-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- 10 [(S)-2-(4-(1-Hidroxietil)-fenil)-1-(4-morfolin-4-il-fenilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- {(S)-1-(4-Etoxi-fenilcarbamoil)-2-[4-(1-hidroxi-etil)-fenil]-etil}-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- 15 [(S)-2-(Indol-3-il)-1-(naphthalen-2-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-metoxi-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- {(S)-1-(4-Dimetilamino-fenilcarbamoil)-2-[4-(1-hidroxi-etil)-fenil]-etil}-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-2-(1H-Indol-3-il)-1-metilcarbamoil-etil]-amida de ácido (S)-1-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- 20 [(S)-2-(4-Acetil-fenil)-1-(4-morfolin-4-il-fenilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-2-(4-Ciclopentiloxi-fenil)-1-metil-1-(tetrahidro-piran-4-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- 25 [(S)-2-(4-Isopropoxi-fenil)-1-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-2-[4-(3-Fluoro-propoxi)-fenil]-1-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-(2S)-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-2-(4-(3-fluoro-propoxi)-fenil)-1-((S)-2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- 30 [(S)-2-(4-Isopropoxifenil)-1-metilcarbamoil-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-2-(4-Isopropoxifenil)-1-(tetrahidro-piran-4-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- 35 [(S)-2-(Fenil)-1-(bencimidazol-2-il)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-2-(4-(Benciloxi)fenil)-1-(bencimidazol-2-il)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-2-(4-Metoxi-fenil)-1-(tetrahidropiran-4-il-carbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- 40 ((S)-1-Amido-2-(2-metilfenil)-etil)-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- ((S)-1-Ciclohexilamido-2-(4-metilfenil)-etil)-amida de ácido ((S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-2-(4-Aliloxi-fenil)-1-ciclohexilamido-etil]-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-2-(4-Aliloxi-fenil)-1-ciclohexilcarbamoil-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;

- ((S)-1-Ciclohexilamido-2-(4-metilfenil)-etil)-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-1-Amido-2-(1H-indol-3-il)-etil]-amida de ácido (S)-1-((E)-2-fenil-etenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-1-Amido-2-(1H-indol-3-il)-etil]-amida de ácido (S)-1-(4,5-dibromo-tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- 5 [(S)-1-Terc-butilamido-2-(1H-indol-3-il)-etil]-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico
- [(S)-1-(3-Hidroxi-2,2-dimetil-propilamido)-2-(4-isopropil-fenil)-etil]-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- Metil-((S)-1-metilamido-2-(fenil)-etil)-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-1-(3,3-Dimetil-butilamido)-2-(4-metoxifenil)-etil]-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- 10 [(S)-1-(2,2-Dimetil-propilamido)-2-(fenil)-etil]-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- Éster dietílico de ácido (4- {(S)-2-[(S)-1-Bencenosulfonil-piperidina-2-carbonil]-arnino]-2-amido-etil)-bencil)-fosfónico;
- [(S)-2-(4-(Acetilamino)-fenil)-1-amido-etil]-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-1-Amido-2-(4-(hidroximetil)-fenil)-etil]-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-1-Amido-2-(1H-indol-3-il)-etil]-amida de ácido (S)-1-(naftaleno-2-sulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- 15 [(S)-1-(Ciclohexilmetil-amido)-2-(4-metilfenil)etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-1-(4-Amino-butilamido)-2-(4-metilfenil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-1-Amido-2-(1H-indol-3-il)-etil]-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- 20 ((S)-1-Amido-2-(piridin-4-il)-etil)-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- ((S)-1-Amido-2-ciclohexil-etil)-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- {(8)-2-Fenil-1-[(tiofen-2-ilmetil)-amido]-etil}-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-1-(4-Dimetilamino-butylcarbamoil)-2-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- 25 [(S)-2[4-(3-Metoxi-propoxi)-fenil]-1-(tetrahidro-piran-4-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- {(S)-1-Ciclohexilcarbamoil-2-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-etil}-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- 30 [(S)-2-(4-Metoxifenil)-1-(2-piperazin-1-il-etilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-1-(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etilcarbamoil)-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- ((S)-1-Carbamoil-2-fenil-etil)-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- 35 {(S)-2-[4-(3-Metoxi-propoxi)-fenil]-1-metilcarbamoil-etil}-amida de ácido (S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- {(S)-1-((S)-2-Metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-2-[4-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-etil}-amida de ácido (S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico; y
- [(S)-2-(1H-Indol-3-il)-1-(naftalen-2-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-hidroxi-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico.
- 40 La presente descripción incluye además, como un aspecto adicional, un método para tratar un trastorno que implica daño neurológico, que comprende: administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad eficaz de un compuesto, incluyendo los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros y tautómeros de dicho compuesto y sus sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables, teniendo dicho compuesto la estructura general que se muestra en la fórmula I, en la que:

R es

fluoroalquilo de la fórmula $C_nH_xF_y$ en la que n es un entero entre 1 y 6, x es un entero entre 0 y 12, y es un entero entre 1 y 13, y la suma de x y y es $2n+1$, arilo, aril-alquilo C_{1-6} , aril-alqueno C_{2-4} , donde arilo se selecciona entre fenilo, bifenilo o naftilo, heteroarilo o heteroaril-alquilo C_{1-4} , donde heteroarilo se selecciona entre piridilo, tiofenilo o benzotiofenilo, y heterociclilo se selecciona entre piperidinilo o piperazinilo,

R_1 es

hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R_2 es

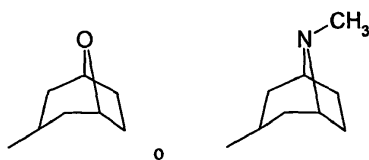
CONER₄, bencimidazol-2-ilo, CR₅R₆OH o CR₇R₈NHR₉;

R_3 es

arilo, aril-alquilo C_{1-4} o aril-alqueno C_{2-4} , donde arilo se selecciona entre fenilo, bifenilo, naftilo o bisarilmetilo, heteroarilo o heteroaril-alquilo C_{1-4} , donde heteroarilo se selecciona entre indolilo o tiofenilo, benzotiofenilo, furanilo, benzofuranilo, 1,3-benzodioxolilo, 1, 4-benzodioxanilo o cicloalquil C_{5-7} -alquilo C_1 ;

X es

NR₁₀ o CH₂; donde R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-8} , bicicloalquilo C_{8-12} , tricicloalquilo C_{10-14} , cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{1-6} , bicicloalquil C_{8-12} -alquil-alquilo C_{1-6} , bicicloalquilamino C_{8-12} -alquilo C_{1-6} , tricicloalquilamino C_{8-12} -alquilo C_{1-6} , cicloalqueno C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} -alquilo C_{1-6} , fluoroalquilo de la fórmula $C_nH_xF_y$ donde n es un entero entre 1 y 20, x es un entero entre 0 y 40, y es un entero entre 1 y 41, y la suma de x y y es $2n+1$, amino-alquilo C_{2-20} , mono o dialquilamino-alquilo C_{2-20} , mono-, di o trihidroxi-alquilo C_{2-20} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{2-20} , tioalquilo C_{1-20} , alquil C_{1-6} -tio-alquilo C_{2-20} , hidroxi-alcoxi C_{2-6} -alquilo C_{2-6} , alquil C_{1-6} -bis(hidroxi-alquilo C_{1-6}), arilo, aril-alquilo C_{1-10} , aril-alqueno C_{3-4} , donde arilo se selecciona entre fenilo, bifenilo, indanilo o naftilo, heteroarilo o heteroaril-alquilo C_{1-10} , donde heteroarilo se selecciona entre piridilo, tiofenilo, furanilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, pirrolidinilo, indolilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo C_{1-10} donde heterocicloalquilo se selecciona entre tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrotiofenilo, piperazinilo, dioxolanilo, sulfolanilo o 1,1-dioxotetrahidrotiopiranilo; heterobiciclilo de la fórmula:



donde cicloalquilo C_{5-8} , bicicloalquilo C_{8-12} o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , hidroxi, hidroxi-alcoxi C_{1-10} , hidroxi-alquilo C_{1-10} , aciloxi C_{1-10} , amino, alquilcarbonilamino C_{1-10} , hidroxi-alquilcarbonilamino C_{1-20} , amino-alcoxi C_{2-10} , mono-alquilamino C_{1-6} -alcoxi- C_{2-10} , di-alquilamino C_{1-6} -alcoxi- C_{2-10} , mono(alquil C_{1-10})amino, di-(alquil C_{1-10})amino, amino-alquilcarbonilamino C_{1-10} , alquilaminocarbonilo C_{1-10} , hidroxi-alquilaminocarbonilo C_{1-10} , amino-alquilaminocarbonilo C_{2-10} , mono o dialquilamino-alquilaminocarbonilo C_{1-10} , oxo, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, donde arilo se selecciona entre fenilo, naftilo y bifenilo, o heteroarilo se selecciona entre piridilo o tiofenilo;

donde:

los grupos arilo o heteroarilo de R están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, alquilo C_{1-20} , fluoroalquilo o fluoroalcoxi de la fórmula $C_nH_xF_y$ o $OC_nH_xF_y$ donde n es un entero entre 1 y 4, x es un entero entre 0 y 8, y es un entero entre 1 y 9, y la suma de x y y es $2n+1$, alcoxi C_{1-20} , alqueno C_{1-20} , alcoxil C_{1-10} -alcoxi C_{1-10} , hidroxi, hidroxi-alcoxi C_{1-20} , hidroxi-alquilo C_{1-20} , aciloxi C_{1-20} , hidroxi-acilo C_{1-20} , nitro, amino, aminosulfonilo, alquilcarbonilamino C_{1-20} , hidroxi-alquilcarbonilamino C_{1-20} , amino-alcoxi C_{2-20} , amino-alquilcarbonilamino C_{1-20} , alquilaminocarbonilo C_{1-20} , hidroxi, ciano alquilaminocarbonilo, amino-alquilaminocarbonilo C_{1-20} , mono o dialquilamino-alquilaminocarbonilo C_{1-20} , arilo o heteroarilsulfonilo opcionalmente sustituido, aminosulfonilo, mono- o di-alquilaminosulfonilo (C_{1-6}), fenilo o tiofenilo opcionalmente sustituido, fenilo o tiofenilo opcionalmente sustituido-alquilo C_{1-10} y ciano; donde el sustituyente fenilo o tiofenilo en el grupo arilo o heteroarilo de R está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, alquilo C_{1-5} , fluoroalquilo o fluoroalcoxi de la fórmula $C_nH_xF_y$ o $OC_nH_xF_y$ donde n es un entero entre 1 y 4, x es un entero entre 0 y 8, y es un entero entre 1 y 9, y la suma de x y y es $2n+1$, alcoxi C_{1-10} , alqueno C_{1-10} , alcoxil C_{1-5} -alcoxi C_{1-5} , hidroxi, hidroxi-hidroxi C_{1-10} , hidroxi-alquilo C_{1-10} , hidroxi-alquilo C_{1-20} , nitro, amino, aminosulfonilo, alquilcarbonilamino C_{1-10} , hidroxi-alquilcarbonilamino C_{1-10} , amino-alcoxi C_{2-10} , amino-

alquilcarbonilamino C₁₋₁₀, alquilaminocarbonilo C₁₋₁₀, hidroxialquilaminocarbonilo C₁₋₁₀, aminoalquilaminocarbonilo C₁₋₁₀, mono o dialquilaminoalquilaminocarbonilo C₁₋₁₀, arilo opcionalmente sustituidoalquiloxi C₁₋₁₀ y ciano;

donde:

- 5 el arilo o heteroarilo de R₃ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre lo siguiente: cicloalquiloxi C₃₋₈, alcoxi C₁₋₁₀, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alqueno C₃₋₁₀, mono- (alquil C₁₋₆alquil)aminoalquiloxi C₂₋₆, di-(alquil C₁₋₆)aminoalquiloxi C₂₋₆, aminoalquiloxi C₂₋₆, heterociclilalquiloxi C₂₋₆, arilalquiloxi C₂₋₆, heteroarilalquiloxi C₂₋₆, fluoroalquilo o fluoroalcoxi de la fórmula C_nH_xF_y o OC_nH_xF_y donde n es un entero entre 1 y 4, x es un entero entre 0 y 8, y es un entero entre 1 y 9 y la suma de x y y es 2n+1, alcoxi C₁₋₆alcoxi C₂₋₆, arilalquiloxi C₁₋₆, hidroxil, cloro, fluoro, bromo, hidroxialcoxi C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₁₀, alquiloxo C₁₋₆, ciano, amino, 4-ariloxo, di-
- 10 alquilfosfotil C₁₋₅alquilo C₁₋₅, alquiloxoamino C₁₋₆, alquiloxo C₁₋₆(alquil C₁₋₆)amino, alquilsulfonilo C₁₋₁₀, arilsulfonilo, carboxil, carboalcoxi C₁₋₂₀, dialquilaminoalquilo C₁₋₁₀, monoalquilaminoalquilo C₁₋₁₀, aminoalquilo C₁₋₁₀;

donde:

el grupo sustituyente heterocicloalquilo unido al grupo alquiloxi de R₃ se selecciona entre lo siguiente: pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo;

- 15 donde:

- el grupo sustituyente heteroarilo unido al grupo alquiloxi de R₃ se selecciona entre piridinilo, pirrolidinilo, donde: el arilo del sustituyente arilsulfonilo en el arilo de R₃ se selecciona entre fenilo, indolilo, tiofenilo, furanilo; donde: los grupos arilo o heteroarilo de R₄ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre lo siguiente: mono- o di-(alquil C₁₋₆)amino, mono- o dialquilamino (C₁₋₆)alquilo C₂₋₆, aminoalquilo C₁₋₆,
- 20 heterocicloalquilo, amino, alcoxi C₁₋₂₀, cloro, fluoro, bromo, alquilo C₁₋₁₀, arilo o heteroarilo; donde el grupo heterocicloalquilo unido al arilo de R₄ se selecciona entre lo siguiente: morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo y piperidinilo; donde el grupo heteroarilo unido al arilo de R₄ se selecciona entre piridilo, pirrolilo, furanilo; R₅, R₆ = independientemente H, alquilo C₁₋₆; R₇, R₈ = independientemente H, alquilo C₁₋₆; R₉ = di-(alquil C₁₋₅)aminoalquilo C₂₋₄; mono(alquil C₁₋₅)aminoalquilo C₂₋₄; aminoalquilo C₂₋₄, heterocicloalquil metilo en el que heterocicloalquilo se
- 25 selecciona del grupo que consiste en tiofenilo, furanilo, pirrolilo, piridinilo, y R₁₀ = H, alquilo C₁₋₆.

Y los métodos preferidos para tratar un trastorno que implica daño neurológico incluyen el método en el que el trastorno es la enfermedad de Parkinson, el método en el que el trastorno es esclerosis múltiple, el método en el que el trastorno es enfermedad de Alzheimer, el método en el que el trastorno es enfermedad cardiovascular, y el método en el que el trastorno es lesión de la médula espinal.

- 30 Asimismo, un método más preferido para tratar un trastorno neurológico, como se describió anteriormente en esta memoria, incluye el método en el que:

R es

- 35 arilo, arilalquilo C₁₋₆, arilalqueno C₂₋₄, donde arilo se selecciona entre fenilo, bifenilo o naftilo, heteroarilo o heteroarilalquilo C₁₋₄, donde heteroarilo se selecciona entre piridilo, tiofenilo o benzotiofenilo, y heterociclilo se selecciona entre piperidinilo o piperazinilo,

R₁ es

hidrógeno o metilo

R₂ es

CONHR₄, bencimidazol-2-ilo, CR₅R₆OH o CR₇R₈NHR₉;

- 40 R₃ es

fenilo y arilalquilo C₁₋₄ o arilalqueno C₂₋₄, donde arilo se selecciona entre fenilo, bifenilo, naftilo o bisarilmetilo, heteroarilo o heteroarilalquilo C₁₋₄, donde heteroarilo se selecciona entre indolilo o tiofenilo.

X es

- 45 NR₁₀ o CH₂; donde R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₈, bicicloalquilo C₈₋₁₂, tricicloalquilo C₁₀₋₁₄, cicloalquil C₃₋₈alquilo C₁₋₆, bicicloalquilalquilo C₈₋₁₂alquilo C₁₋₆, bicicloalquilamino C₈₋₁₂alquilo C₁₋₆, tricicloalquilamino C₈₋₁₂alquilo C₁₋₆, cicloalqueno C₃₋₈, cicloalquenoalquil C₃₋₈alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo de la fórmula C_nH_xF_y donde n es un entero entre 1 y 10, x es un entero entre 0 y 20, y es un entero entre 1 y 21, y la suma de x y y es 2n+1, aminoalquilo C₂₋₁₀, mono o dialquilaminoalquilo C₂₋₁₀, mono-, di o trihidroxialquilo C₂₋₁₀, alcoxi C₁₋₆alquilo C₂₋₁₀, tioalquilo C₁₋₁₀, alquil C₁₋₆a-tioalquilo C₂₋₁₀, hidroxialcoxi C₂₋₆alquilo C₂₋₆, alquil C₁₋₆bis(hidroxialquilo C₁₋₆), arilo, arilalquilo C₁₋₆, arilalqueno C₃₋₄, donde arilo se selecciona entre
- 50 fenilo, bifenilo, indanilo o naftilo, heteroarilo o heteroarilalquilo C₁₋₁₀, donde heteroarilo se selecciona entre piridilo,

tiofenilo, furanilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, pirrolidinilo, indolilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo C₁₋₁₀ donde heterocicloalquilo se selecciona entre tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, dioxolanilo, sulfolanilo o 1,1-dioxotetrahidropiranilo; donde cicloalquilo C₅₋₈, bicicloalquilo C₈₋₁₂ o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, hidroxilo-alcoxi C₁₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₆, amino, alquilcarbonilamino C₁₋₆, hidroxilo-alquilcarbonilamino C₁₋₆, amino-alcoxi C₂₋₆, mono-alquilamino C₁₋₆-alcoxi C₂₋₆, di-alquilamino C₁₋₆-alcoxi C₂₋₆, mono-(alquil C₁₋₆)amino, di-(alquil C₁₋₆)amino, amino-alquilcarbonilamino C₁₋₆, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, hidroxilo-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, amino-alquilaminocarbonilo C₂₋₆, mono o dialquilamino-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, oxo, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, donde arilo se selecciona entre fenilo, naftilo o bifenilo, y heteroarilo se selecciona entre piridilo o tiofenilo;

donde:

los grupos arilo o heteroarilo de R están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, alquilo C₁₋₁₀, fluoroalquilo o fluoroalcoxi de la fórmula C_nH_xF_y o -OC_nH_xF_y donde n es un entero entre 1 y 4, x es un entero entre 0 y 8, y es un entero entre 1 y 9, y la suma de x y y es 2n+1, alcoxi C₁₋₁₀, alquenoiloxi C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀-alcoxi-C₁₋₁₀, hidroxilo, hidroxilo-alcoxi C₁₋₁₀, hidroxilo-alquilo C₁₋₁₀, hidroxilo-acilo C₁₋₁₀, nitro, amino, aminosulfonilo, alquilcarbonilamino C₁₋₁₀, hidroxilo-alquilcarbonilamino C₁₋₁₀, amino-alcoxi C₂₋₁₀, amino-alquilcarbonilamino C₁₋₁₀, alquilaminocarbonilo C₁₋₁₀, hidroxilo-alquilaminocarbonilo C₁₋₁₀, amino-alquilaminocarbonilo C₁₋₁₀, mono o dialquilamino-alquilaminocarbonilo C₁₋₁₀, arilo o heteroarilsulfonilo opcionalmente sustituido, aminosulfonilo, mono- o di-alquilaminosulfonilo (C₁₋₆), fenilo o tiofenilo opcionalmente sustituido-alquilo C₁₋₁₀ y ciano;

donde el sustituyente fenilo o tiofenilo en el grupo arilo o heteroarilo de R está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, alquilo C₁₋₅, CF₃, OCF₃, alcoxi C₁₋₆, alquenoiloxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₅-alcoxi C₁₋₅, hidroxilo, hidroxilo-alcoxi C₁₋₁₀, hidroxilo-alquilo C₁₋₁₀, nitro, amino, aminosulfonilo, alquilcarbonilamino C₁₋₁₀, hidroxilo-alquilcarbonilamino C₁₋₆, amino-alcoxi C₂₋₆, amino-alquilcarbonilamino C₁₋₆, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, hidroxilo-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, amino-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, mono o dialquilamino-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, arilo opcionalmente sustituido-alquilo C₁₋₆ y ciano;

donde:

el arilo o heteroarilo de R₃ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre lo siguiente: cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquenoiloxi C₂₋₆, alquenoiloxi C₃₋₆,

mono- (alquil C₁₋₆)amino-alquilo C₂₋₆, di-(alquil C₁₋₆)amino-alquilo C₂₋₆, amino-alquilo C₂₋₆, heterociclil-alquilo C₂₋₆, aril-alquilo C₂₋₆, heteroaril-alquilo C₂₋₆, fluoroalquilo o fluoroalcoxi de la fórmula C_nH_xF_y o OC_nH_xF_y donde n es un entero entre 1 y 4, x es un entero entre 0 y 8, y es un entero entre 1 y 9, y la suma de x y y es 2n+1, alcoxi C₁₋₆ -alquilo C₂₋₆, aril- alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, cloro, fluoro, bromo, hidroxilo- alcoxi C₁₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₁₀, alquilo C₁₋₆, ciano, amino, 4-ariloxo, alquiloamino C₁₋₆, alquilo C₁₋₆(alquil C₁₋₆)amino, carboxi, dialquilamino- alquilo C₁₋₆, monoalquilamino-alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆;

donde: el sustituyente heterociclilo unido al grupo alquilo de R₃ se selecciona entre lo siguiente: pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo;

donde: el grupo sustituyente heteroarilo unido al grupo alquilo de R₃ se selecciona entre piridinilo, pirrolidinilo;

donde:

los grupos arilo o heteroarilo de R₄ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre lo siguiente: mono- o di-(alquil C₁₋₆)amino,

mono- o di-alquilamino (C₁₋₆)alquilo C₂₋₆, amino-alquilo C₁₋₆,

heterociclilo, amino, alcoxi C₁₋₁₀, cloro, fluoro, bromo, alquilo C₁₋₁₀, arilo o heteroarilo;

donde el grupo heterociclilo unido al arilo de R₄ se selecciona entre lo siguiente: morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo y piperidinilo;

donde el grupo heteroarilo unido al arilo de R₄ se selecciona entre piridilo, pirrolilo, furanilo;

R₅, R₆ = H;

R₇, R₈ = H;

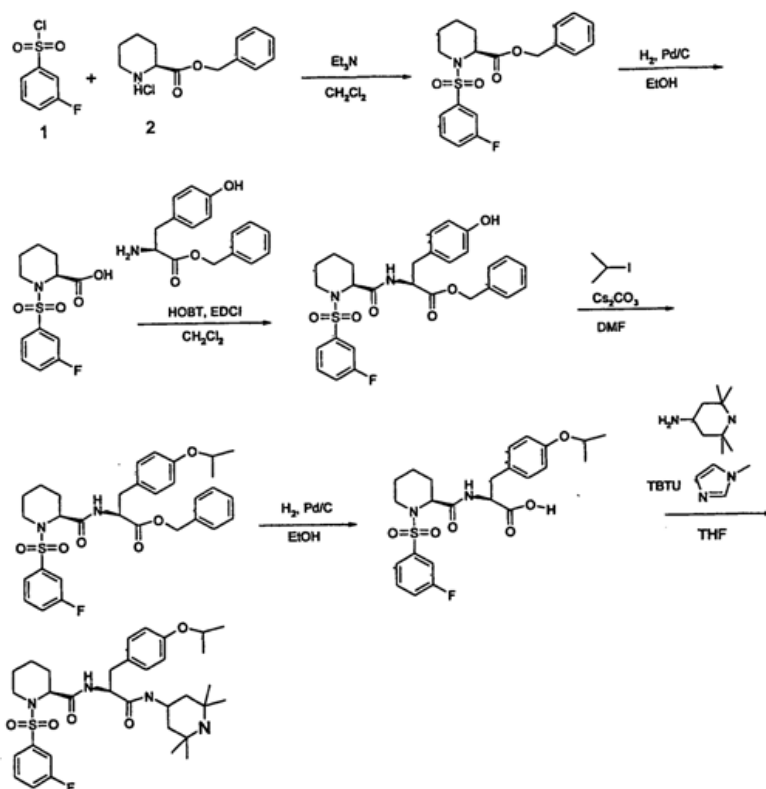
R₉ = di-(alquil C₁₋₅)amino-alquilo C₂₋₄; mono(alquil C₁₋₅)amino-alquilo C₂₋₄; amino-alquilo C₂₋₄, heterocicloalquil metilo en el que heterocicloalquilo se selecciona del grupo que consiste en tiofenilo, furanilo, pirrolilo, piridinilo; y

R₁₀ = H, CH₃.

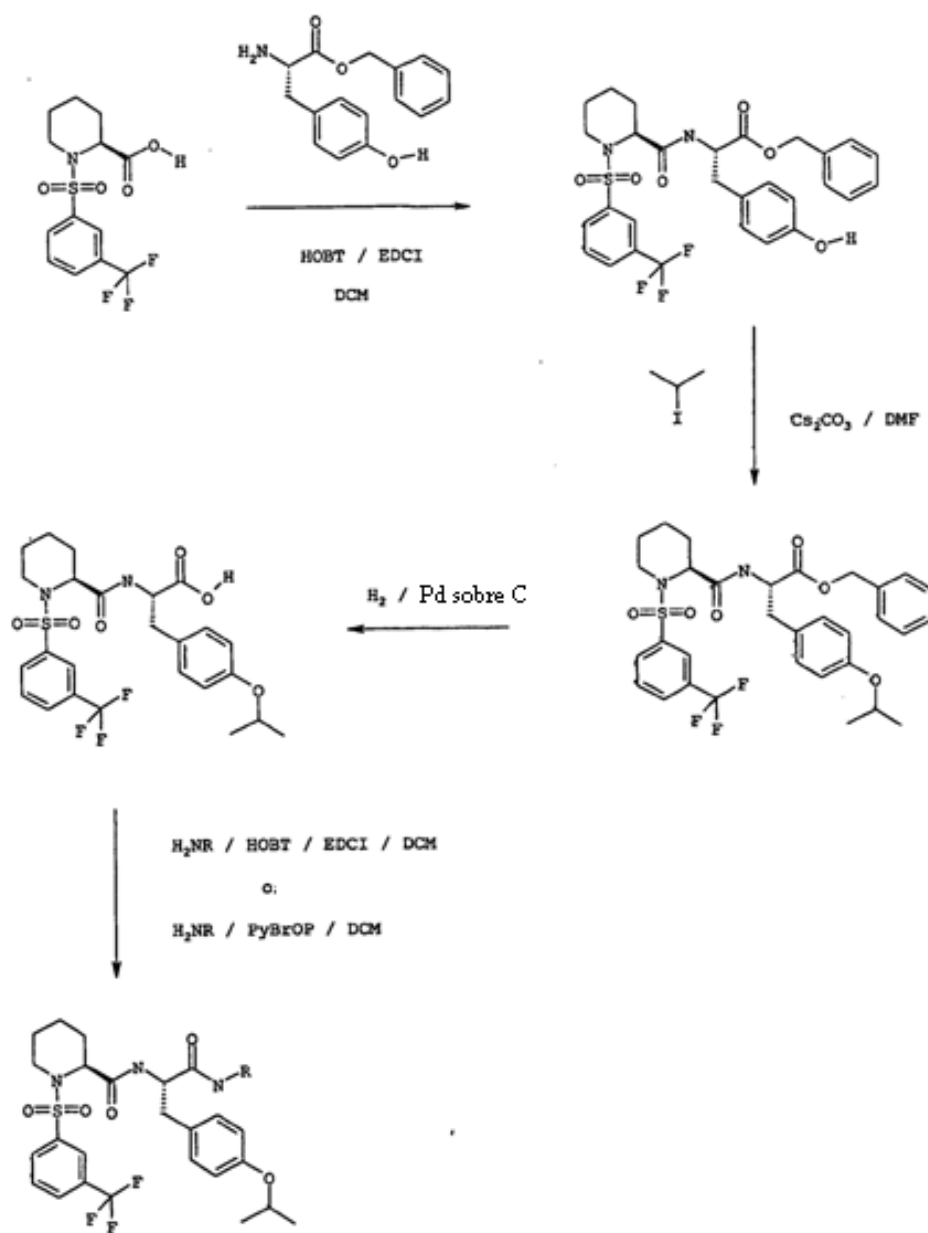
Y los métodos incluso más preferidos para tratar un trastorno que implica daño neurológico incluyen el método en el que el trastorno es la enfermedad de Parkinson, el método en el que el trastorno es esclerosis múltiple, el método en el que el trastorno es enfermedad de Alzheimer, el método en el que el trastorno es enfermedad cardiovascular, y el método en el que el trastorno es lesión de la médula espinal.

- 5 El experto en la técnica de síntesis química entenderá la síntesis de los compuestos de la presente invención por referencia a los siguientes esquemas sintéticos.

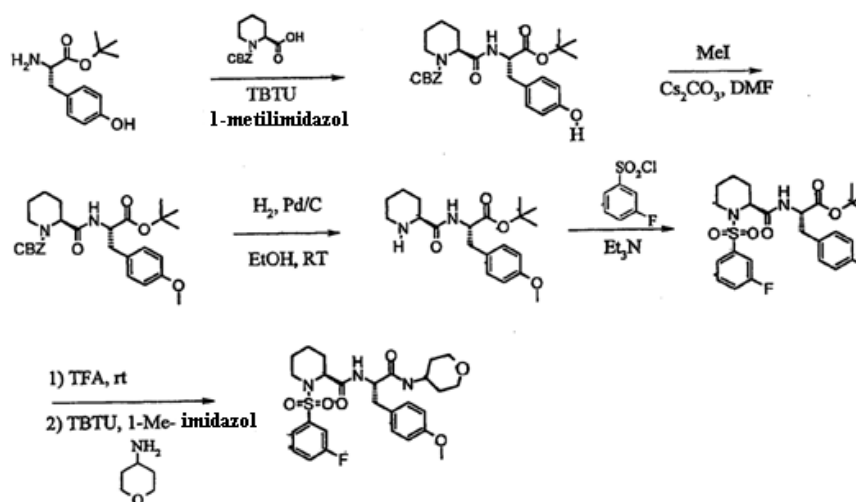
ESQUEMA 1



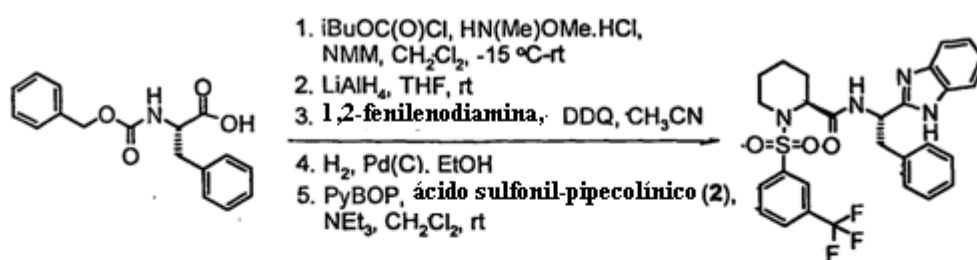
ESQUEMA 2



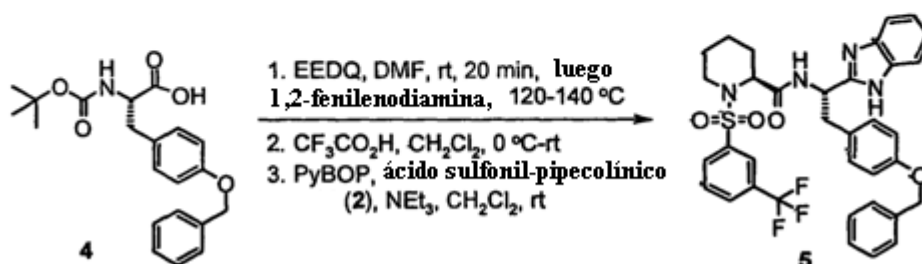
ESQUEMA 3



ESQUEMA 4



ESQUEMA 5



5

10

15

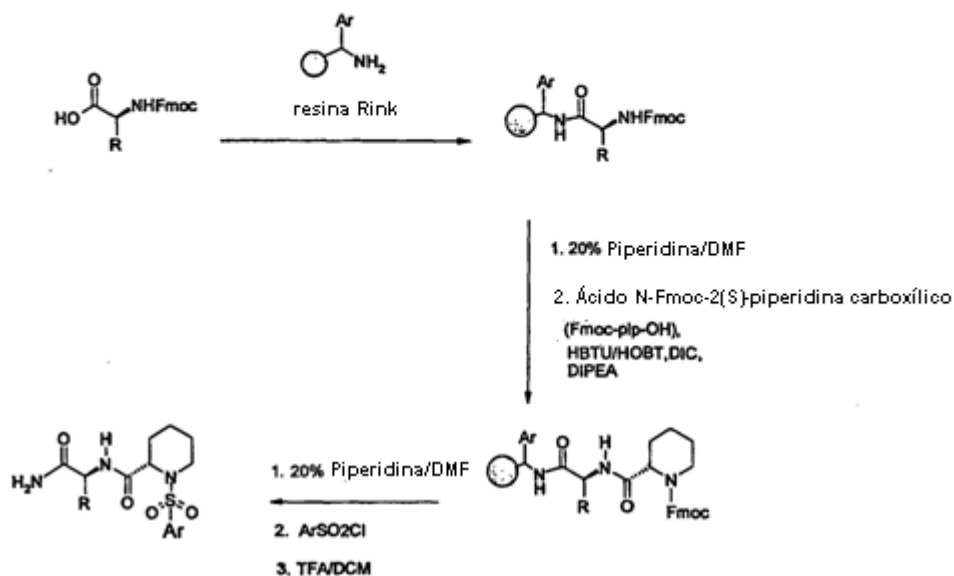
Para los ejemplos 28 a 38, se utilizaron las siguientes condiciones para caracterizar los productos de reacción. Las condiciones de cromatografía de líquidos a alta presión/espectrometría de masas (LC-MS) para la determinación de tiempos de retención (RT) eran como sigue: 3 micrómetros de Luna[®] C18 (2) columna HPLC (30mm x 4,6mm) eluyendo con (i) mezcla de ácido trifluoroacético al 0,05% en acetonitrilo y ácido trifluoroacético al 0,05% en agua (1:19, v/v) durante 2 minutos, (ii) mezcla de ácido trifluoroacético al 0,05% en acetonitrilo y ácido trifluoroacético al 0,05% en agua (1:19 a 19:1, v/v) elución en gradiente durante 10 minutos, (iii) mezcla de ácido trifluoroacético al 0,05% en acetonitrilo y ácido trifluoroacético al 0,05% en agua (19:1, v/v) durante 2 minutos, (iv) mezcla de ácido trifluoroacético al 0,05% en acetonitrilo y ácido trifluoroacético al 0,05% en agua (1:19 a 1:19, v/v) elución en gradiente durante 2 minutos; caudal 2 ml/minuto con una división de aproximadamente 200 ml/minuto para el Espectrómetro de Masas; volumen de inyección 10-40 ml; disposición de diodos en línea (220-450 nm), detección del barrido de la luz evaporativo (ELS) - temperatura 50°C, ganancia 8 - 1,8 ml/minuto; temperatura de la fuente 150°C. Las purificaciones HPLC se realizaron en una columna de fase inversa de 10 micrómetros C18 (4,6mm x

10cm) eluyendo con 10-100% acetonitrilo y agua que contenía ácido trifluoroacético al 0,1%. Todos los espectros de RMN se midieron en d_6 -DMSO a 300 MHz, a menos que se indique lo contrario.

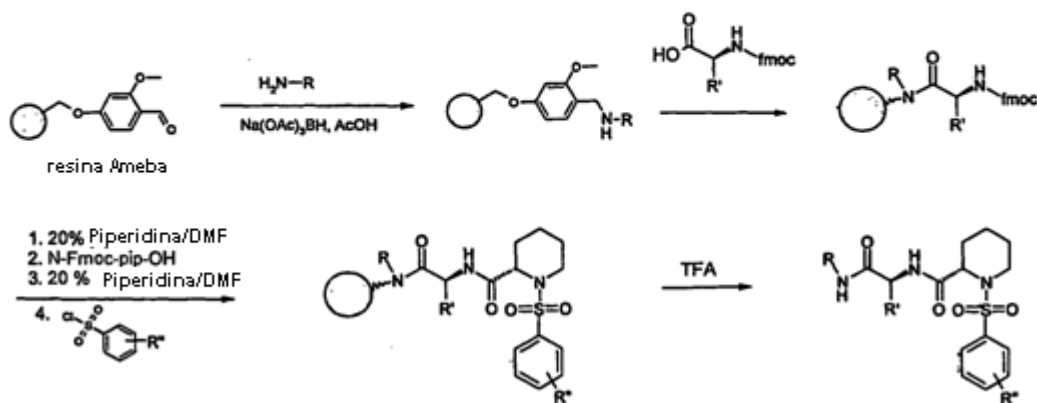
Compuestos preparados en una fase de sólidos

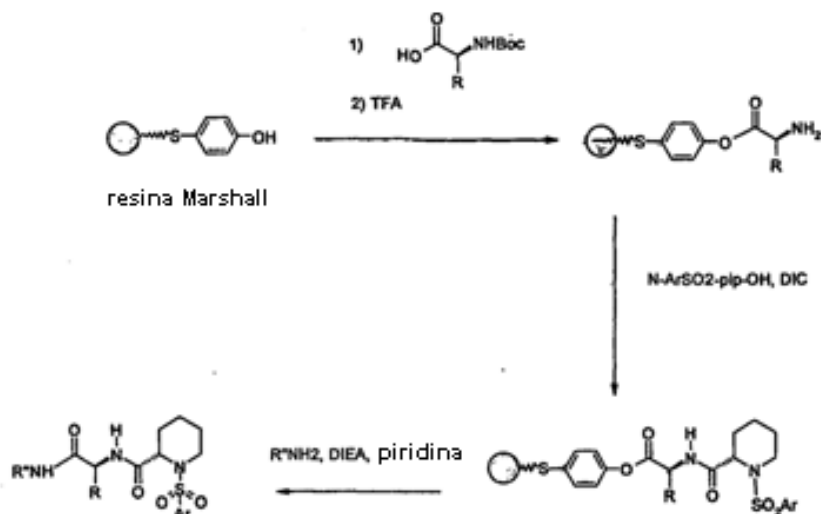
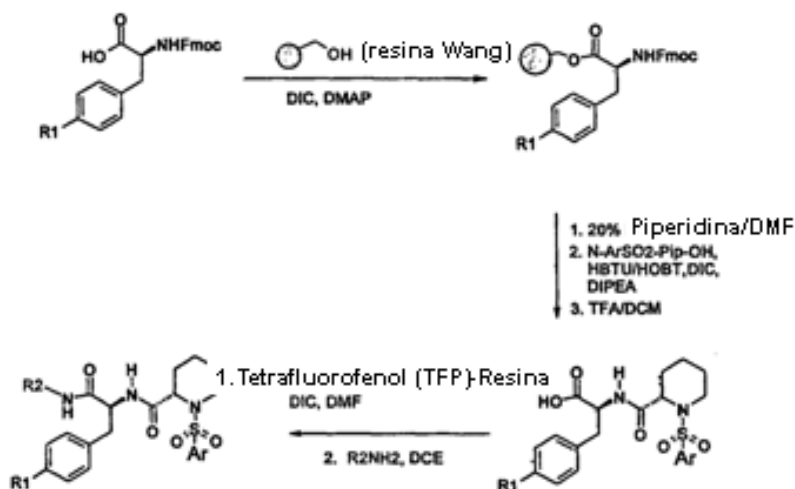
5 Las mezclas de reacción de los Métodos A, B y C se agitaron en un agitador de plataforma orbital Thermolyne® RotoMix® tipo 50800.

Métodos A, C, D



Método B



Método E**Método F**

Los compuestos activos de la presente invención se pueden administrar oralmente como una composición farmacéutica, por ejemplo, con un diluyente inerte o con un vehículo comestible. Se pueden encerrar en cápsulas de gelatina o comprimir en comprimidos. Para los fines de la administración terapéutica oral, los compuestos antes mencionados pueden incorporarse con excipientes y usarse en forma de comprimidos, grageas, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, galletas, chicles y similares. Estas preparaciones deben contener por lo menos 0,5% de compuestos activos, pero pueden variar dependiendo de la forma particular, y convenientemente pueden oscilar entre 4% y aproximadamente 75% del peso de la unidad. La cantidad de compuesto presente en dicha composición es tal que se obtendrá una dosis adecuada. Las composiciones y preparaciones preferidas según la presente invención se preparan para que una forma unitaria de dosificación oral contenga entre 1,0 y 300 mg de compuesto activo.

Los comprimidos, píldoras, cápsulas, grageas y similares pueden también contener los siguientes excipientes o ingredientes farmacéuticamente aceptables: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente disgregante tal como ácido algínico, Primogel, almidón de maíz y similares; un lubricante tal como estearato magnésico o Sterotes; un agente deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; y se puede añadir un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina o un agente aromatizante

tal como menta, salicilato de metilo o sabor de naranja. Cuando la forma unitaria de dosificación es una cápsula, puede contener, además de materiales del tipo anterior, un vehículo líquido, tal como aceite graso. Otras formas de unidad de dosificación pueden contener otros diversos materiales que modifican la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo, como revestimientos. Así, los comprimidos o las píldoras pueden estar recubiertos con azúcar, laca u otros agentes recubridores entéricos. Un jarabe puede contener, además de los compuestos activos, sacarosa como un agente edulcorante y algunos conservantes, colorantes y agentes de sabor. Los materiales utilizados para preparar las distintas composiciones deben ser farmacéuticamente puros y no tóxicos en las cantidades empleadas.

Para los fines de administración terapéutica parenteral, los compuestos activos de la invención pueden incorporarse en una disolución o suspensión. Estas preparaciones deben contener por lo menos 0,1% del compuesto mencionado, pero pueden variar entre 0,5 y aproximadamente 50% de su peso. La cantidad de compuesto activo presente en dichas composiciones es tal que se obtendrá una dosis adecuada. Las composiciones y preparaciones preferidas según la presente invención se preparan para que una unidad de dosis parenteral contenga entre 0,5 y 100 mg del compuesto activo.

Las disoluciones o suspensiones pueden también incluir los siguientes componentes: un diluyente estéril tal como agua para inyección, disolución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metil-parabenos; antioxidantes, tales como ácido ascórbico o bisulfito sódico; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminatetraacético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para ajustar la tonicidad tales como cloruro sódico o dextrosa. Las preparaciones parenterales se pueden encerrar en ampollas, jeringas desechables o viales múltiples de vidrio o plástico.

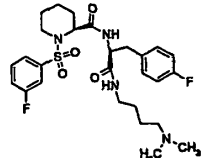
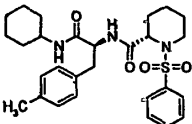
Los siguientes reactivos se pueden utilizar en los esquemas sintéticos. DMAP, EDCI, HOAT, HOBt, HOAT, DMSO, PyBOP, HATU, HBTU, DCM, CBZ, PyBOP y TBTU. DMAP-dimetilaminopropilamina o 4-dimetilaminopiridina. Hidrocloruro de EDCI-1-etil-3-[3-(dimetilamino)-propil]carbodiimida. HOBt-1-hidroxibenzotriazol. DCM-diclorometano. CBZ- carbobenciloxi o N-benciloxicarboniloxi. HOAT-1-hidroxi-7-azabenzotriazol. DMSO-dimetilsulfóxido. PyBOP- Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio. TBTU- Tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio. HATU- Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio. HBTU- Hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio. RMN se refiere a resonancia magnética nuclear. "psi" se refiere a libras por pulgada cuadrada.

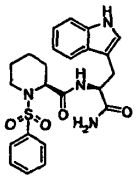
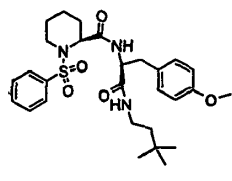
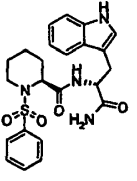
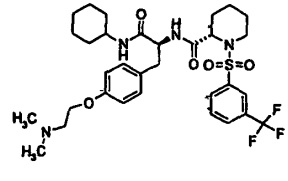
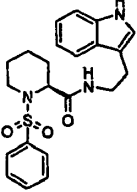
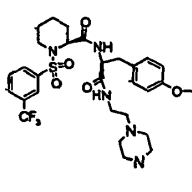
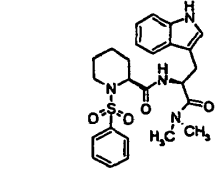
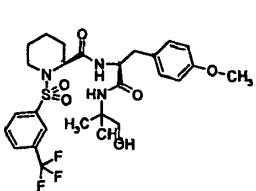
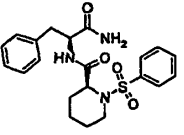
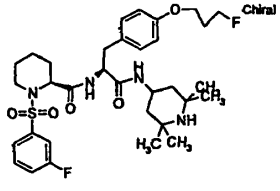
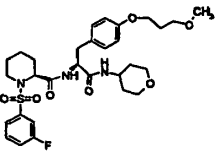
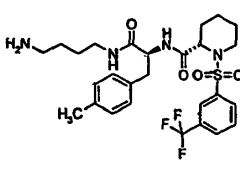
Medición de afinidad de unión hacia proteínas de unión FK506:

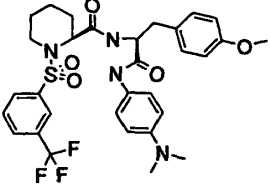
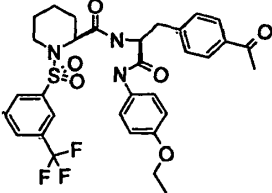
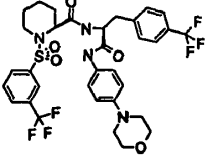
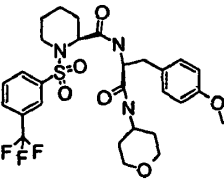
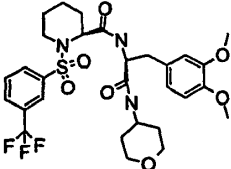
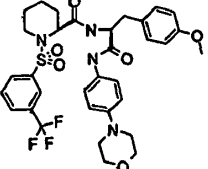
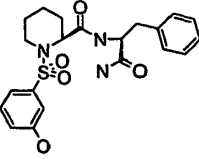
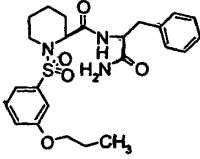
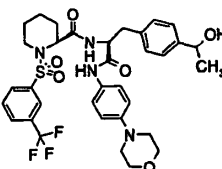
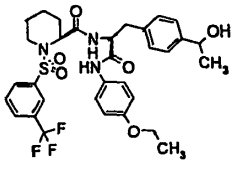
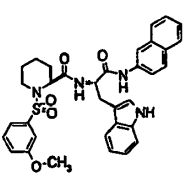
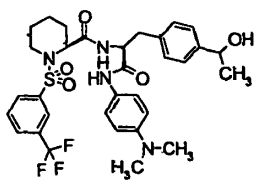
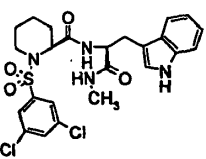
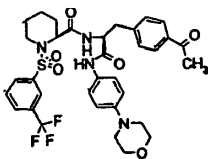
Se expresa un constructo que contiene la secuencia que codifica FKBP (NCBI Locus BC005147, como se muestra en la Figura 2) en marco con una etiqueta de ocho aminoácidos ((histidina)⁶-aspartato-tirosina) en el término N para proveer His6-FKBP12. Se utiliza la proteína His6-FKBP12 purificada para medir la afinidad de unión en formato de microtitulación de 96 pocillos. Todos los pocillos contienen 3,5 nM [³H]FK506, 50 mM Hepes-NaOH (pH 7,7), 0,05% albúmina de suero bovino, 90 µg de esferas de proximidad de centelleo de quelato de cobre, itrio y silicato (Amersham®), y 12 ng His6-FKBP12 en 200 µl de volumen final. La unión total y no específica se define como aquella observada en ausencia y presencia de 1 µM de FK506 no marcado. Los compuestos de la presente invención se evaluaron para afinidad diana hacia FKBP incluyendo diversas concentraciones de los compuestos de ensayo no marcados en las mezclas de incubación. En casos en los que se usaron disolventes tales como DMSO para solubilizar el fármaco, se incluyó una concentración comparable del disolvente en todos los pocillos. La reacción se inició añadiendo His6-FKBP12, luego se sellaron las placas y se dispusieron en un agitador de laboratorio durante una hora a temperatura ambiente. Se determinó la radiactividad unida usando un contador de centelleos basado en placas (TopCount®, Packard®). Las constantes de inhibición (valores CI₅₀) se obtuvieron usando análisis de regresión no lineal y se convirtieron a valores K_i usando el procedimiento de corrección de Cheng-Prusoff.

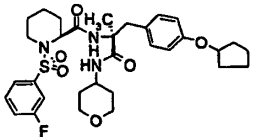
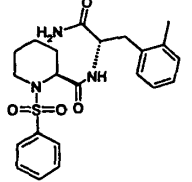
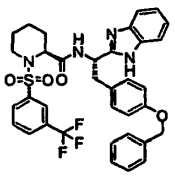
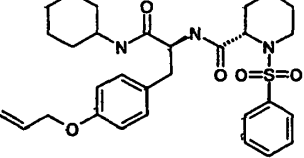
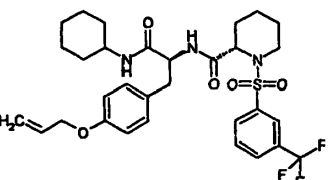
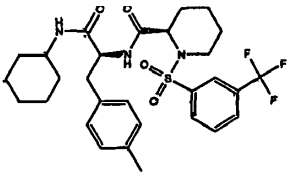
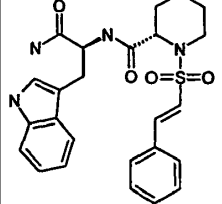
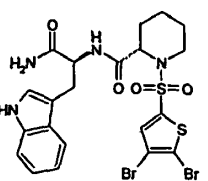
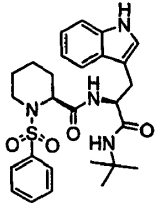
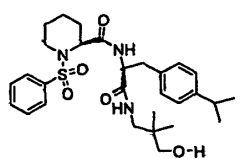
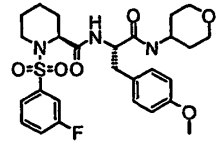
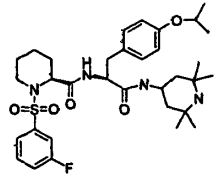
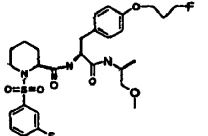
La unión de los compuestos de la presente invención a FKBP12 se ejemplifica mediante los valores K_i de la siguiente Tabla 1.

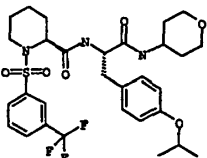
TABLA 1

Compuesto	FKBP K _i nM	Compuesto	FKBP K _i nM
	19,8		42,3

Compuesto	FKBP K _i nM	Compuesto	FKBP K _i nM
	191		2,16
	26.400		4,72
	>100.000		3,62
	3870		9,13
	517		4,54
	3,84		1,55
	7,25		2,54

Compuesto	FKBP K _i nM	Compuesto	FKBP K _i nM
			
	2,16		11,3
	2,91		0,24
	556		331
	2,59		5,47
	27,1		18,1
	25,7		8,47
	22,2		456

Compuesto	FKBP K _i nM	Compuesto	FKBP K _i nM
			
	88,1		12,8
	5,08		30,1
	842		79,0
	151		1,91
	281		4,93
	97,1		40,2

Compuesto	FKBP K _i nM	Compuesto	FKBP K _i nM
			
	2,70		

Medición de actividad en la función celular mediada por FKBP:

Antecedentes: Se cree que FK506 y rapamicina afectan la función celular uniéndose a FKBP12 citosólica. Los complejos ligando-FKBP12 de unión exhiben interacciones de gran afinidad específicas con otras proteínas, formando un complejo ternario ligando-proteína-proteína. Si bien tanto FK506 como rapamicina se unen cada una a FKBP12, facilitan las distintas interacciones proteína-proteína y modulan las diferentes vías de transducción de señales intracelulares. Hemos explotado este fenómeno para crear un ensayo a fin de medir la actividad de las sustancias que se unen a las proteínas de unión a FK506. Los compuestos se evalúan en presencia o ausencia de FK506 por sus efectos sobre la activación del gen indicador. Dichos cambios son indicativos de los compuestos que ingresan en la célula, interactuando con la diana FKBP12, y alterando la señalización intracelular.

El promotor de IFN γ humano (véase Figura 1) se clonó en el vector de expresión pGL3NEO (*Sst*/Hind III) para dar IFN γ -Luc. Se transfectaron células Jurkat (desarrolladas en RPMI 1640, 10% FBS, 1% antibiótico/antimicótico), con el DNA anteriormente indicado [como lo describen Staynov et al.: Staynov, D.Z., Cousins, D.J. y Lee, T.K. (1995), Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92:3606-3610], y se seleccionaron contra 800 μ g/ml de G418 (Geneticina). Se derivaron líneas monoclonales de la población policlonal transfectada estable y se usaron para el ensayo. Las líneas celulares monoclonales se mantuvieron en cultivo usando el medio anteriormente mencionado en presencia de 400 μ g/ml G418.

Se resuspendieron células Jurkat que contenían IFN γ -Luc (líneas monoclonales) en suero bovino fetal al 1% (FBS) que contenía medio RPMI 1640 y se dispensaron en placas de 96 pocillos (40.000 células /pocillo). Las placas se incubaron luego durante 3 horas a 37°C en una atmósfera con 5% de CO₂. Con el fin de evaluar los efectos intrínsecos de los compuestos sobre la señalización mediada por FKBP12, se añadieron diversas concentraciones de los compuestos de ensayo (o vehículo) a las células. Luego las células se estimularon con 10 ng/ml de forbol 12-miristato 13-acetato (PMA) y 1,0 μ M de ionóforo de calcio (A23187) en un volumen final de 100 μ l. En otros casos, se monitoreó la capacidad de los compuestos de inhibir los efectos de FK506. En este paradigma, se añadieron concentraciones fijas del compuesto de ensayo (o vehículo) a la suspensión celular y se incubaron durante 45 minutos a 37°C en la incubadora de cultivo celular. Las placas se quitaron luego de la incubadora, y se añadieron diversas concentraciones de FK506 (típicamente 10⁻¹² M a 10⁻⁷ M concentración final) a los respectivos pocillos. Las células se expusieron luego a PMA/ A23187 como se describió anteriormente, y volvieron a la incubadora de cultivo celular.

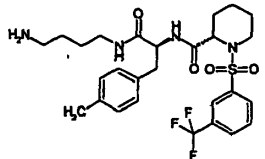
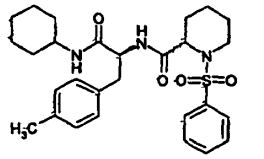
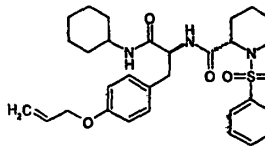
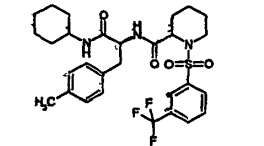
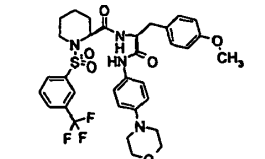
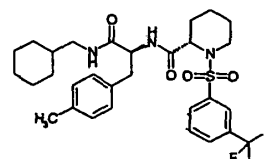
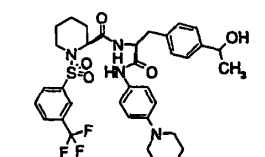
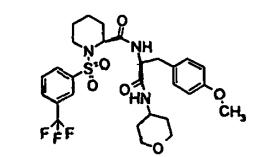
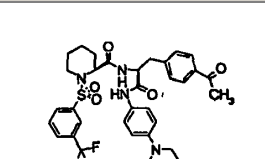
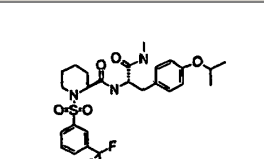
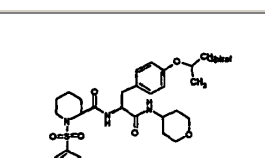
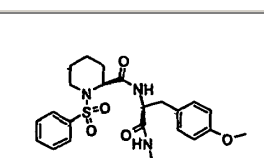
Después de incubar durante una noche, las placas se retiraron de la incubadora, y se determinó la respuesta por adición de 50 μ l de tampón de lisis (25mM Tris fosfato, pH 7,8, 2mM EDTA, 100mM/L Glicerol, 1% Triton-X100 (v/v)). Las células se incubaron 15 minutos a temperatura ambiente y se mezclaron por introducción repetida de pipeta para garantizar la lisis total. Luego se transfirieron 75 μ l de lisado celular a placas de fondo blanco OptiPlate™ y se ensayaron para actividad de luciferasa, añadiendo 75 μ l de una mezcla de sustrato/cofactor (que contenía: 0,4 mM Luciferina, 0,5mM ATP, 2,7mM Coenzima A, 32,5 mM DTT en 2X tampón de ensayo: 40mM Tricina, 2mM (MgCO₃)₄Mg(OH)₂·5H₂O, 10mM MgSO₄, 0,2mM EDTA). Las placas se sellaron usando una película adhesiva, y se cuantificó la luminiscencia en una lectora de placas Packard TopCount-NXT™.

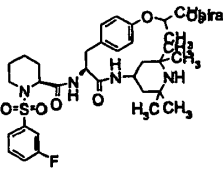
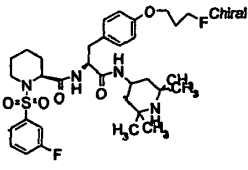
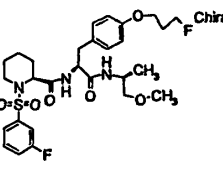
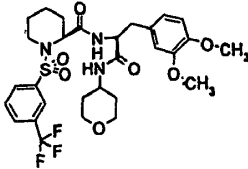
Se determinó la actividad intrínseca de los compuestos de ensayo a partir de su capacidad de inhibir los incrementos mediados por PMA/ A23187 en la actividad del indicador. Las concentraciones que producen la mitad de la inhibición máxima (CE₅₀) se derivaron usando análisis de regresión no lineal. Para referencia, la CE₅₀ de FK506 en este paradigma fue 0,7 nM. En otros casos, se evaluó la actividad de los compuestos de ensayo para prevenir la acción de FK506. Esto se cuantificó como el cociente de la CE₅₀ de FK506 observado en presencia de 1 μ M compuesto de ensayo dividido por el respectivo valor de CE₅₀ medido en ausencia del compuesto de ensayo. Para referencia, la

rapamicina (1 μ M) produce un cociente de 15-30. Los compuestos que interactúan con FKBP12 celular o bien demuestran inhibición directa de los efectos mediados por PMA/ A23187 con valores CE_{50} inferiores a 10 μ M o, cuando se administran a 1 μ M, producen incrementos estadísticamente significativos en los valores CE_{50} de FK506. Véase: Staynov, D.Z., Cousins, D.J., and Lee, T.K. (1995), Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92:3606-3620.

- 5 La medición de la actividad sobre la función celular mediada por FKBP en células Jurkat de los compuestos de la presente invención se ejemplifica mediante los valores de "Desplazamiento de Jurkat" de la siguiente Tabla 2. Los valores de desplazamiento de Jurkat representan el cociente del valor CE_{50} de FK506 observado en presencia de 1 μ M de compuesto de ensayo dividido por el respectivo valor CE_{50} en ausencia del compuesto de ensayo.

Tabla 2

Compuesto	Desplazamiento Jurkat	Compuesto	Desplazamiento Jurkat
	4,5		10,4
	13,4		69,5
	83,1		2,8
	45,7		14,4
	12,3		3,4
	7,5		6,5
	69,4		34,6

Compuesto	Desplazamiento Jurkat	Compuesto	Desplazamiento Jurkat
			
	7,1		31,4

Ensayo del crecimiento neurítico:

- 5 Células PC12, obtenidas de American Type Culture Collection, se desarrollaron en medio RPMI-1640 enriquecido con suero de caballo (HS) inactivado por calor al 10% y FBS al 5%. Las células se sembraron en placas de 96 pocillos recubiertas con colágeno en un medio con poco suero (0,5% HS, 0,25% FBS) a una densidad de 2.000 células por pocillo. Las células se cebaron luego con 1 µg/ml de NGF durante 3 días. Al cuarto día, el medio de cultivo se reemplazó con uno que contenía 50 ng/ml de NGF y, donde se indica, los compuestos de ensayo. Las células se incubaron luego durante otros 4 días, después de los cuales se fijaron e inmunotifieron con un anticuerpo primario específico de cuerpos y procesos celulares neuronales mediante anticuerpo secundario unido a Alexa Fluor 488, y el tinte de contratinción nuclear Hoechst® (HitKit® Cat#K07-0001-1, Cellomics®). Se cuantificó el crecimiento neurítico en las muestras teñidas usando un sistema de imágenes basado en un microscopio y controlado por ordenador (ArrayScan II®, Cellomics®). Se halló que los compuestos de la presente invención aumentan significativamente tanto la fracción de células totales que portan neuritas como la longitud de neuritas promedio.

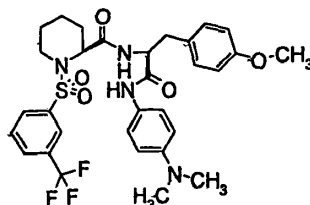
Medición de actividad inmunosupresora en células T humanas:

- 15 Se obtuvieron linfocitos positivos CD4 purificados de sangre periférica humana. Las células se estimularon durante 24 horas usando anticuerpos monoclonales anti-CD3 y CD28 reticulados con proteína G. Tres días después de la estimulación, se midió la producción de IL-2 en el sobrenadante del medio de cultivo, usando un kit ELISA comercial (BD Biosciences). Se empleó FK506 en todos los experimentos como control positivo. La expresión de IL-2R se midió por citometría de flujo usando anticuerpos monoclonales anti-CD25 y anti-CD 122 marcados por fluorescencia (unión a las cadenas alfa y beta de IL-2R, respectivamente). Se determinó la proliferación celular por incorporación de timidina tritiada medida 3 y 6 días post-estimulación. La actividad inmunosupresora se definió como la actividad cualitativamente similar a aquella exhibida por FK506.

La presente invención se ejemplifica adicionalmente en los Ejemplos siguientes.

Ejemplos

25 EJEMPLO 1



1.

[(S)-1-(4-Dimetilamino-fenilcarbamoyl)-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico

30 1a)

Éster bencílico de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico A 4,0 g (15,64 mmol o milimoles) de hidrocloreto de éster bencílico de ácido (S)-piperidina-2-carboxílico y 3,15 g (31,28 mmol) de

trietilamina en (200 ml) se le añadieron 4,21 g (17,20 mmol) de cloruro de 3-trifluorometilbencenosulfonilo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se lavó luego con agua, salmuera, y se secó (sulfato de sodio). La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano, proporcionó 6,7 g (15,64 mmol) de éster bencílico de ácido (S)-1-(3-Trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico. LCMS (M+H): m/z 428, tiempo de retención 3,9 min.

1b)

Ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico A 12,20 g (28,85 mmol) de éster bencílico de ácido N-3-trifluorometil-(S)-piperidina-2-carboxílico en 300 ml de 1/1 metanol/acetato de etilo se le añadieron 2,0 g de paladio al 10% sobre carbono. La suspensión resultante se agitó en 1 atmósfera de hidrógeno durante 2 horas, después de lo cual se filtró el catalizador, y el filtrado se concentró para proporcionar 8,0 g (23,73 mmol) de ácido (S)-1-(3-Trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico, que se usó sin purificación adicional. La RMN de ^1H de 300 MHz fue coherente con la estructura. LCMS (M+H): m/z 338, tiempo de retención 2,77 min.

1c)

Éster metílico de ácido (S)-3-(4-hidroxi-fenil)-2-(((S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carbonil]-amino)-propiónico

A una disolución de 0,96 g (2,85 mmol) del compuesto 1b y 1,26g (2,85 mmol) de la sal de ácido p-toluenosulfónico de éster tirosina bencílico en 20 ml de diclorometano se le añadió 1,2 g (14,24 mmol) de bicarbonato sódico por 0,93 g (6,84 mmol) de HOAT y 1,52 g (8,00 mmol) de EDCI. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas, después de lo cual se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con 30-50% acetato de etilo / heptano para proveer 1,2 g (20,33 mmol) de éster metílico de ácido (S)-3-(4-hidroxi-fenil)-2-(((S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carbonil]-amino)-propiónico. LCMS (M+H): m/z 591, tiempo de retención 3,59 min.

1d)

Éster bencílico de ácido (S)-3-(4-metoxi-fenil)-2-(((S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carbonil]-amino)-propiónico

A una disolución de 0,4 g (0,68 mmol) de éster bencílico (1c) en 4 ml de DMSO se le añadieron 1,10 g (3,39 mmol) de carbonato de cesio seguidos de 0,96 g (6,78 mmol) de yodometano. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó luego con 20 ml de acetato de etilo, se lavó con agua tres veces y con salmuera tres veces. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 50% acetato de etilo/heptano para dar 0,41 g (0,68 mmol) de éster bencílico de ácido (S)-3-(4-metoxi-fenil)-2-(((S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carbonil]-amino)-propiónico. LCMS (M+H): m/z 605, tiempo de retención 3,79 min.

1e)

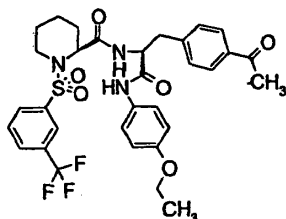
Ácido (S)-3-(4-metoxi-fenil)-2-(((S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carbonil]-amino)-propiónico

A 0,41g (0,68 mmol) de éster bencílico (1d) en 6 ml de 1/1 metanol/acetato de etilo en nitrógeno se le añadió 0,082 g de paladio al 10% sobre carbono. La suspensión resultante se agitó en 1 atm de hidrógeno durante 2 horas, después de lo cual la suspensión se filtró, y el filtrado se concentró para proveer 0,34 g (0,68 mmol) de ácido (S)-3-(4-metoxi-fenil)-2-(((S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carbonil]-amino)-propiónico que se utilizó sin purificación adicional. La RMN de ^1H de 300 MHz fue coherente con la estructura. LCMS (M+H): m/z 515, tiempo de retención 3,37 min.

f)

[(S)-1-(4-Dimetilamino-fenilcarbamoil)-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico A una disolución de 38 mg (0,28 mmol) de 4-dimetilaminoanilina y 72 mg (0,14 mmol) de ácido carboxílico (1e) en 3 ml de diclorometano se le añadieron 70 mg (0,82 mmol) de bicarbonato sódico seguidos de 46 mg (0,34 mmol) de HOAT y 74 mg (0,392 mmol) de EDCI. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas, después de lo cual se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con 30-50% acetato de etilo / heptano. El sólido resultante se lavó con 30% acetato de etilo / heptano y se secó para proveer 53 mg (83,8 mmol) del compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): 1,13-1,46 (m, 5H); 2,14-2,16 (bd, 1H); 2,60 (t, 1H); 2,91 (s, 6H); 3,06 (dd, 1H); 3,23 (dd, 1H); 3,65-3,68 (bd, 1H); 3,78 (s, 3H); 4,42(b, 1H); 4,71 (q, 1H); 6,87 (d, 3H); 7,18(d, 2H); 7,30(d, 2H); 7,62 (s, 1H); 7,69 (t, 1H); 7,86 (d, 1H); 8,01 (d, 1H). El Ejemplo 1 exhibe unión a FKBP12 con un valor K_i de 6,11E-10.

EJEMPLO 2

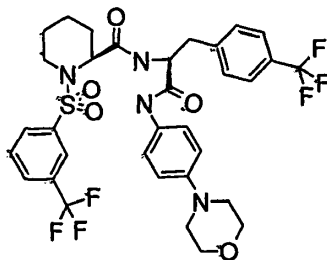


2.

5 [(S)-2-(4-Acetilfenil)-1-(4-etoxi-fenilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de ácido carboxílico 15a y 4-etoxianilina, empleando el procedimiento utilizado para sintetizar el compuesto 15. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,09-1,42 (m, 8H); 2,04-2,12 (bd, 1H); 2,51-2,54 (m, 1H); 2,59 (s, 3H); 3,22 (dd, 1H); 3,42 (dd, 1H); 3,58-3,62 (bd, 1H); 4,00 (q, 2H); 4,37 (b, 1H); 4,86 (q, 1H); 6,84 (d, 1H); 6,90 (d, 1H); 7,38 (d, 4H); 7,70 (t, 1H); 7,86-7,94 (m, 4H); 8,00 (d, 1H); 8,08 (s, 1H);

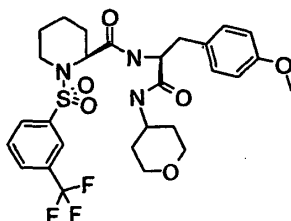
10 EJEMPLO 3



3. [(S)-1-(4-Morfolin-4-il-fenilcarbamoil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico

15 El compuesto del título se preparó a partir del correspondiente derivado de ácido 4-(trifluorometil) fenilalanina carboxílico y 4-morfolinoanilina como se describe para la etapa (1f). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): 0,95-1,45 (m, 5H); 2,16-2,05 (bd, 1H); 2,35 (dd, 1H); 3,02-3,20 (m, 5H); 3,41-3,60 (m, 2H); 3,84-3,87 (m, 4H); 4,36 (b, 1H); 4,80-4,90 (m, 1H); 6,85-6,88 (m, 3H); 7,38-7,43 (m, 4H); 7,60 (d, 2H); 7,70 (t, 1H); 7,88 (d, 1H); 7,95 (s, 1H); 8,01 (d, 1H); 8,08 (s, 1H);

EJEMPLO 4



20

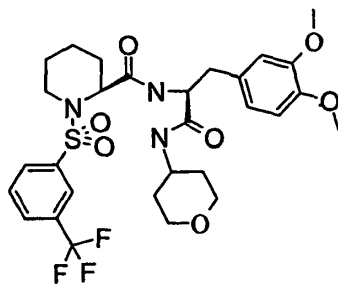
4.

[(S)-2-(4-Metoxifenil)-1-(tetrahidro-piran-4-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico

25 A una disolución de 0,094g (0,94 mmol) de 4-aminotetrahidropiran y 0,48g (0,94 mmol) de ácido (S)-3-(4-metoxi-fenil)-2-[[[(S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carbonil]-amino]-propiónico en 50 ml de diclorometano se le añadió 0,079g (0,94 mmol) de bicarbonato sódico seguido de 0,128g (0,94 mmol) de HOAT y 0,179g (0,94 mmol) de EDCI. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas, después de lo cual se lavó con salmuera y se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con 50-100% acetato de etilo / heptano para dar 0,50g (0,83 mmol) del compuesto del título. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,00-1,21 (m, 3H); 1,32-1,43 (m, 4H); 1,80 (b, 2H); 2,14 (bd, 1H); 2,69 (t, 1H); 2,99 (dd, 1H); 3,13 (dd, 1H); 3,45 (s, 2H); 3,65 (bd, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,87-4,00 (m, 3H); 4,39 (b, 1H); 4,58 (q, 1H); 5,88 (d, 1H); 6,78 (d, 1H); 6,85 (d, 2H); 7,13 (d, 2H); 7,70 (t, 1H); 7,88 (d, 1H); 8,00 (d, 1H); 8,08 (s, 1H);

30

EJEMPLO 5

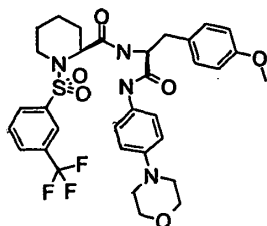


5.

5 [(S)-2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-1-(tetrahidro-piran-4-il-carbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico

10 A una disolución de 90 mg (0,29 mmol) de (S)-2-amino-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-(tetrahidropiran-4-il)-propionamida y 98mg (0,29 mmol) de ácido (S)-1-(3-trifluorometilbencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico en 2 ml de diclorometano se le añadieron 25mg (0,29 mmol) de bicarbonato sódico seguidos de 40mg (0,29 mmol) de HOAT y 56mg (0,29 mmol) de EDCI. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas, después de lo cual se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con 50-100% acetato de etilo / heptano para dar 0,162g (0,25 mmol) del compuesto del título. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,00-1,40 (m, 7H); 1,84(b, 2H); 2,12 (bd, 1H); 2,60 (t, 1H); 2,99 (dd, 1H); 3,18 (dd, 1H); 3,45 (t, 2H); 3,61 (bd, 1H); 3,79-4,00 (m, 9H); 4,38(b, 1H); 4,62 (q, 1H); 5,96 (d, 1H); 6,74-6,83 (m, 4H); 7,70 (t, 1H); 7,87 (d, 1H); 8,00 (d, 1H); 8,07 (s, 1H).

EJEMPLO 6



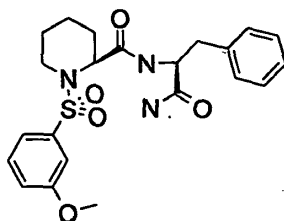
15

6.

20 [(S)-2-(4-Metoxifenil)-1-(4-morfolin-4-il-fenilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico

20 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de ácido carboxílico 1e y 4-morfolino anilina de acuerdo con el método descrito para la preparación del compuesto 1. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,00-1,52 (m, 5H); 2,12-2,14 (bd, 1H); 2,56 (dd, 1H); 3,02-3,13 (m, 5H); 3,25 (dd, 1H); 3,65 (bd, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,83-3,86 (m, 4H); 4,40(b, 1H); 4,73 (q, 1H); 6,83-6,88 (m, 5H); 7,18 (d, 2H); 7,38 (d, 2H); 7,69 (t, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,87 (d, 1H); 8,01 (d, 1H); 8,09 (s, 1H);

EJEMPLO 7



25

7.

[(S)-1-Carbamoil-2-feniletil]-amida de ácido (S)-1-(3-metoxi-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico

7a)

Ácido (S)-1-(3-metoxi-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico

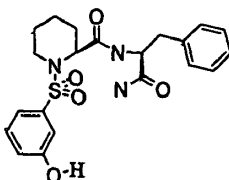
A una disolución de 7,4-g (36,00 mmol) de ácido (S)-piperidina-2-carboxílico y carbonato sódico en 50 ml de agua se le añadió cloruro de 3-metoxibencenosulfonilo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de eso, la mezcla de reacción se lavó con éter, se acidificó hasta pH 2 con HCl 1 molar y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó (sulfato de sodio) y se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con 50-100% acetato de etilo/heptano para proveer 3,34 g (11,17 mmol) del compuesto 7a. LCMS (M+H): m/z 300, tiempo de retención 1,60 min.

7b)

((S)-1-Carbamoil-2-feniletil)-amida de ácido (S)-1-(3-metoxi-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico

A una disolución de B-2528-158-0 (1,56 g, 5,21 mmol) y (S)-2-amino-3-fenil-propionamida (1,02 g, 6,25 mmol) en 30 ml de diclorometano se le añadieron 2,74 g (27,09 mmol) de 4-metilmorfolina seguidos de 1,68g (12,50 mmol) de HOBT, 0,32 g (2,60 mmol) de DMAP y 2,78g (14,58 mmol) de EDCI. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas, después de lo cual se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con 50% acetato de etilo / heptano para dar 1,69g (3,79 mmol) del compuesto del título. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 0,91-1,38 (m, 5H); 2,10 (bd, 1H); 2,33 (dd, 1H); 2,99 (dd, 1H); 3,35 (dd, 1H); 3,55 (bd, 1H); 3,86 (s, 3H); 4,34(b, 1H); 4,75(m, 1H); 5,38(b, 1H); 6,24(b, 1H); 6,82 (d, 1H); 7,13 (d, 1H); 7,20-7,47 (m, 8H);

EJEMPLO 8

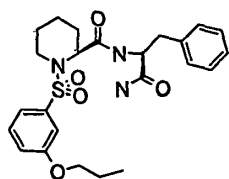


8.

((S)-1-Carbamoil-2-feniletil)-amida de ácido (S)-1-(3-hidroxi-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico

A una disolución de 1,47 g (3,29 mmol) del compuesto 7 en 200 ml de diclorometano se le añadieron lentamente 26,39 ml de tribromoborano (26,39 mmol, 1M en diclorometano). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 3 horas. Se añadió luego metanol (5 ml). La mezcla de reacción se neutralizó con carbonato de sodio acuoso y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se extrajo tres veces con DCM, se lavó con salmuera y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 1% NH_3 7N en MeOH / 50% acetato de etilo/ heptano para dar 1,26 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco. LCMS (M+H): m/z 432, tiempo de retención 1,55 min.

EJEMPLO 9

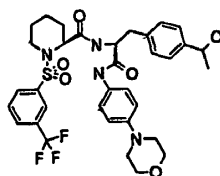


9.

((S)-1-Carbamoil-2-feniletil)-amida de ácido (S)-1-(3-Propoxi-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico

A una disolución de 50 mg (0,116 mmol) del compuesto 8 en DMF (0,5 ml) se le añadieron n-bromopropano y carbonato de cesio. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Se purificó luego por cromatografía instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con 1% NH_3 7N en MeOH / acetato de etilo. Se obtuvieron 4 mg del compuesto del título. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 0,91-1,38 (m, 8H); 1,77-1,89 (m, 2H); 2,07 (bd, 1H); 2,29 (dd, 1H); 2,99 (dd, 1H); 3,36 (dd, 1H); 3,55 (bd, 1H); 3,95 (t, 2H); 4,35(b, 1H); 4,71-4,78 (m, 1H); 5,33(b, 1H); 6,25(b, 1H); 6,80 (d, 1H); 7,12 (d, 1H); 7,20-7,45 (m, 8H).

EJEMPLO 10



10.

[(S)-2-(4-(1-Hidroxietil)-fenil)-1-(4-morfolin-4-il-fenilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico

5 10a)

Éster bencílico de ácido (S)-3-(4-acetil-fenil)-2-[[[(S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carbonil]-amino]-propiónico

10 A una disolución de 0,23 g (0,67 mmol) del compuesto 1b y 0,2g (0,67 mmol) 4-acetil fenilamina, éster bencílico en 6 ml de diclorometano se le añadieron 0,28 g (3,36 mmol) de bicarbonato sódico seguidos por 0,22 g (1,61 mmol) de HOAT y 0,36 g (1,88 mmol) de EDCI. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas, después de lo cual se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con 20-50% acetato de etilo / heptano para dar 0,42g (0,67 mmol) del compuesto 10a. LCMS (M+H): m/z 617, tiempo de retención 3,4 min.

10b)

Ácido (S)-3-[4-(1-hidroxi-etil)-fenil]-2-[[[(S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carbonil]-amino]-propiónico

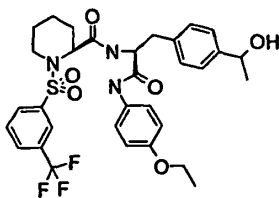
15 A 0,15 g (0,24 mmol) de éster bencílico de ácido (S)-3-(4-acetil-fenil)-2-[[[(S)-1-(3-trifluorometilbencenosulfonil)-piperidina-2-carbonil]-amino]-propiónico en 30 ml de metanol se le añadieron 0,030 g de paladio al 10% sobre carbono. La suspensión resultante se agitó bajo 50 psi de hidrógeno durante 2 horas, después de lo cual la suspensión se filtró, y el filtrado se concentró para proveer 0,12 g (0,24 mmol) del compuesto del título que se usó sin purificación adicional. La RMN de ^1H de 300 MHz fue coherente con la estructura. LCMS (M+Na): m/z 551, tiempo de retención 3,05 min.

10c)

[(S)-2-(4-(1-Hidroxietil)-fenil)-1-(4-morfolin-4-il-fenilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico

25 A una disolución de 50 mg (0,0956 mmol) del compuesto 10b y 17 mg (0,0956 mmol) de 4-morfolinoanilina en diclorometano (2 ml) se le añadieron 6 mg (0,045 mmol) de DMAP seguidos de la adición de bicarbonato sódico, 48 mg (0,48 mmol), HOAT, 31 mg (0,23 mmol) y EDCI (51 mg, 0,27 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se cargó luego en una columna de gel de sílice, eluyendo con 50% acetato de etilo / heptano para proveer 28 mg (0,041mmol) del compuesto 10. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,08-1,82 (m, 7H); 1,85 (dd, 1H); 2,11-2,16 (bd, 1H); 2,55 (dd, 1H); 3,10-3,16 (m, 5H); 3,30 (dt, 1H); 3,56-3,62 (bd, 1H); 3,84-3,87 (t, 4H); 4,36(b, 1H); 4,81-4,89 (m, 2H); 6,80-6,87 (m, 3H); 7,19-7,40 (m, 6H); 7,69 (t, 1H); 7,86-7,89 (m, 2H); 8,00 (d, 1H); 8,07 (s, 1H).

EJEMPLO 11

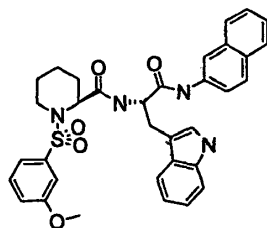


11.

35 {[(S)-1-(4-Etoxi-fenilcarbamoil)-2-[4-(1-hidroxi-etil)-fenil]-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto 10b y 4-etoxianilina de acuerdo con el método descrito para la preparación del compuesto 10. LCMS (M+H-H₂O): m/z 630, tiempo de retención 3,12 min.

EJEMPLO 12

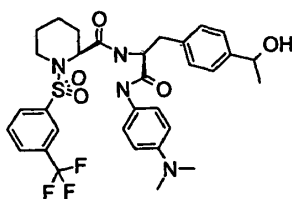


12.

[(S)-2-(Indol-3-il)-1-(naphthalen-2-ilcarbamoyl)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-metoxi-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico

A una disolución de 0,78g (2,60 mmol) de ácido (S)-1-(3-metoxi-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico y 1,03g (3,12 mmol) de (S)-2-amino-3-(1-indol-3-il)-naftalen-2-il-propionamida en diclorometano (100 ml) se le añadieron 0,16g (1,30 mmol) de DMAP seguidos de adición de 4-metilmorfolina, 1,37g (13,54 mmol), HOBT 0,84g (6,25mmol) y EDCI 1,39g (7,29 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se lavó luego con agua y se secó (sulfato de sodio). La cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/heptano al 50% proporcionó 1,2 g (1,96 mmol) del compuesto del título. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,34-1,01 (m, 5H); 2,07 (bd, 1H); 2,21 (dd, 1H); 3,43-3,48 (m, 3H); 3,83 (s, 3H); 4,34(b, 1H); 4,98 (q, 1H); 6,98 (d, 1H); 7,09-7,47 (m, 11H); 7,68-7,80 (m, 4H); 8,15 (s, 1H); 8,21 (s, 1H); 8,40 (s, 1H);

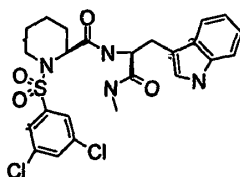
EJEMPLO 13



13.

{(S)-1-(4-Dimetilamino-fenilcarbamoyl)-2-[4-(1-hidroxi-etil)-fenil]-etil}-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico El compuesto del título se preparó a partir del compuesto 10a y 4-dimetilaminoanilina de acuerdo con el procedimiento empleado para preparar el compuesto 10. LCMS ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$): m/z 628, tiempo de retención 2,59 min.

EJEMPLO 14



14.

[(S)-2-(1H-Indol-3-il)-1-metilcarbamoyl-etil]-amida de ácido (S)-1-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico

14a)

Éster bencílico de ácido [(S)-2-(indol-3-il)-1-metilcarbamoyl-etil]-carbámico A una disolución de 3,38 g (10,0 mmol) de N-CBZ-triptofán en la disolución de diclorometano (100 ml) se le añadieron 6 ml de metilamina (12 mmol, 2M en THF) seguidos de 0,51g (5,20 mmol) de 4-metil-morfolina, DMAP 0,61g (5,00 mmol), HOBT 3,24g (24,0 mmol) y EDCI 5,30g (28,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después de lo cual se cargó a una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo para proveer 2,43g (6,92mmol) del compuesto 14a. LCMS ($\text{M}+\text{H}$): m/z 352, tiempo de retención 1,62 min.

14b)

(S)-2-Amino-3-(indol-3-il)-N-metil-propionamida

A 1,89 g (5,37 mmol) del compuesto 14a en 240 ml de 1/1 metanol/acetato de etilo se le añadieron 0,38 g de paladio al 10% sobre carbono bajo nitrógeno. La suspensión resultante se agitó bajo 1 atm de hidrógeno durante 1,5 horas, después de lo cual la suspensión se filtró, y el filtrado se concentró para proveer 1,16 g (5,37 mmol) del compuesto 14b que se usó sin purificación adicional. La RMN de 300 MHz fue coherente con la estructura. LCMS (M+H): m/z 218, tiempo de retención 0,93 min.

14c)

[(S)-2-(Indol-3-il)-1-metilcarbamoil-etil]-amida de ácido (S)-1-CBZ-piperidina-2-carboxílico A una disolución de 1,77 g (8,15 mmol) del compuesto 14b y 2,14 g (8,15 mmol) de ácido N-CBZ-(S)-piperidina-2-carboxílico en 50 ml de diclorometano se le añadieron 0,50 g (4,07 mmol) de DMAP seguidos de 2,65 g (19,63 mmol) de HOBT, 4,28 g (42,38 mmol) de 4-metil morfolina y 4,37 g (22,90 mmol) de EDCI. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas, después de lo cual se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con 50-100% acetato de etilo / heptano para dar 2,52g (5,45 mmol) del compuesto 14c. LCMS (M+H): m/z 463, tiempo de retención 1,73 min.

14d)

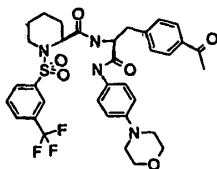
[(S)-2-(Indol-3-il)-1-metilcarbamoil-etil]-amida de ácido (S)-piperidina-2-carboxílico A 2,46 g (5,32 mmol) del compuesto 10c en 80 ml de 1/1 metanol/acetato de etilo se le añadieron 0,5 g de paladio al 10% sobre carbono. La suspensión resultante se agitó bajo 1 atm de hidrógeno durante 2 horas, después de lo cual la suspensión se filtró, y el filtrado se concentró para proveer 1,51 g (4,60 mmol) del compuesto 14d que se usó sin purificación adicional. La RMN de 300 MHz fue coherente con la estructura. LCMS (M+H): m/z 329, tiempo de retención 1,02 min.

14e)

[(S)-2-(Indol-3-il)-1-metilcarbamoil-etil]-amida de ácido (S)-1-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico

Se disolvieron 50mg (0,152 mmol) del compuesto 14d en 1 ml de 1/1 diclorometano / tetrahidrofurano, y se añadieron 0,03 ml (0,30 mmol) de trietilamina y 52 mg (0,213 mmol) de cloruro de 3,5-diclorobencenosulfonilo. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La cromatografía en columna sobre gel de sílice produjo 81 mg (0,125 mmol) del compuesto del título. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,04-1,43 (m, 5H); 2,11-2,15 (bd, 1H); 2,40 (t, 1H); 2,73 (d, 3H); 3,29 (d, 2H); 3,49-3,59 (bd, 1H); 4,38 (bd, 1H); 4,69 (q, 1H); 5,89(b, 1H); 6,80 (d, 1H); 7,12-7,23 (m, 4H); 7,36 (d, 1H); 7,55 (s, 1H); 7,61-7,64 (m, 1H); 8,11 (s, 1H);

EJEMPLO 15



15.

[(S)-2-(4-Acetil-fenil)-1-(4-morfolin-4-il-fenilcarbamoil-etil)-amida de ácido 1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico

15a)

Ácido (S)-3-(4-acetil-fenil)-2-([(S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carbonil]-amino)-propiónico

A 0,15 g (0,24 mmol) del compuesto del título en 30 ml de acetato de etilo se le añadieron 0,030 g de paladio al 10% sobre carbono bajo nitrógeno. La suspensión resultante se agitó bajo 1 atmósfera de hidrógeno durante 4 horas, después de lo cual el catalizador se filtró, y el filtrado se concentró para proveer 0,12 g (0,24 mmol) del compuesto del título que se usó sin purificación adicional. La RM de ^1H de 300 MHz fue coherente con la estructura. LCMS (M+H): m/z 527, tiempo de retención 3,20 min.

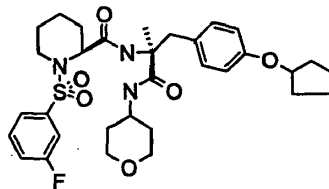
15b)

Ácido (S)-3-(4-acetil-fenil)-2-([(S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carbonil]-amino)-propiónico

A 84 mg (0,16 mmol) del compuesto de ácido carboxílico 15a y 28 mg (0,16 mmol) de 4-morfolinoanilina en diclorometano (2 ml) se le añadieron 13 mg (0,16 mmol) de bicarbonato sódico seguidos de 22 mg (0,16 mmol) de HOAT y 31 mg (0,16 mmol) de EDCI. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas, después de lo cual se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con 50% acetato de etilo / heptano para dar 83mg (0,12 mmol) del compuesto 15. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,08-1,42 (m, 5H); 2,01-2,09 (m, 1H); 2,54-

2,59 (m, 4H); 3,10-3,13 (m, 4H); 3,18 (dd, 1H); 3,44 (dd, 1H); 3,60 (bd, 1H); 3,84-3,87 (m, 4H); 4,37(bs, 1H); 4,86 (q, 1H); 6,85-6,90 (m, 3H); 7,41 (d, 4H); 7,70 (t, 1H); 7,86-7,94 (m, 4H); 8,01 (d, 1H); 8,08 (s, 1H);

EJEMPLO 16



5 16.

[2-(4-Ciclopentiloxi-fenil)-1-metil-1-(tetrahidro-piran-4-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-fluorobencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico

16a)

10 (S)-2-(BOC-Amino-3-(4-hidroxifenil)-2-metil-N-(tetrahidropiran-4-il)-propionamida A 0,50g (1,70 mmol) de a-metil - N-BOC-tirosina y 0,17 g (1,71 mmol) de tetrahidropiran-4-il-amina en 6 ml de diclorometano se le añadieron 0,14g (1,70 mmol) de bicarbonato sódico, 0,23 g (1,70 mmol) de HOAT y 0,32 g (1,70 mmol) de EDCI. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se lavó luego con agua y se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con 50-100% acetato de etilo/heptano para proveer 0,46 g (1,22 mmol) del compuesto 16a. LCMS (M+H): m/z 379, tiempo de retención 2,52 min.

15 16b)

(S)-2-(BOC-Amino-3-(4-ciclopentiloxi-fenil)-2-metil-N-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida

20 A una disolución de 0,13 g (0,34 mmol) del compuesto 16a en 2 ml de DMSO se le añadieron 0,33 g (1,00 mmol) de carbonato de cesio seguidos de 0,15 g (0,34 mmol) de bromo-ciclopentano. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó luego con 12 ml de acetato de etilo, se lavó dos veces con agua y con salmuera. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con 50% acetato de etilo/heptano para proporcionar 0,091 g (0,20 mmol) del compuesto 16b. LCMS (M+H): m/z 447, tiempo de retención 3,55 min.

16c)

25 (S)-2-Amino-3-(4-ciclopentiloxi-fenil)-2-metil-N-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida A una disolución de 0,091g (0,20 mmol) del compuesto 16b en 6 ml de diclorometano se le añadieron 3 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El pH se ajustó hasta 9 con carbonato sódico saturado. La disolución se extrajo tres veces con DCM, se lavó con salmuera, se secó (sulfato de sodio) y se concentró hasta un residuo, que se usó sin purificación adicional. LCMS (M+H): m/z 347.

16d)

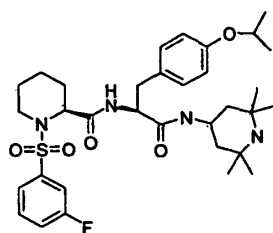
30 [(S)-2-(4-Ciclopentiloxi-fenil)-1-metil-1-(tetrahidro-piran-4-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-fluorobencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico

35 A una disolución de 0,056g (0,19 mmol) de ácido (S)-1-(3-fluorobencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico (preparado por el método empleado para la síntesis del compuesto 1b) y 0,067 g (0,19 mmol) del compuesto 16c en 2 ml de diclorometano se le añadieron 0,024g (0,19 mmol) de DMAP, 0,026 g (0,19mmol) de HOAT y 0,037 g (0,19 mmol) de EDCI. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con 50-100% acetato de etilo/heptano para proporcionar 0,040 g (0,065 mmol) del compuesto del título. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): 1,00-2,00(m, 20H); 2,17 (bd, 1H); 2,81 (t, 1H); 3,13 (q, 2H); 3,46-3,52 (m, 2H); 3,69 (bd, 1H); 3,85-4,05 (m, 3H); 4,29(b, 1H); 4,73(b, 1H); 6,82 (d, 1H); 7,05 (d, 2H); 6,95-7,06 (m, 3H);

40 7,09-7,34 (m, 1H); 7,48-7,62 (m, 3H).

Método MS: LCMS. Tipo ionización: ESI. Condición de HPLC: (A) 100% Agua + 0,1% TFA (B) 100% Acetonitrilo + 0,1 TFA. Composición de gradiente: 5% (B) a 100% (B) en 5 min, 1 ml / min. columna Hypersil C18 (4,6 x 50 mm).

EJEMPLO 17



17.

5 [(S)-2-(4-Isopropoxifenil)-1-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilcarbamoyl)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-(2S)-piperidina-2-carboxílico Se puede preparar por el método general del Esquema 1 anterior.

17a)

Éster bencílico de ácido (S)-1-(3-(fluoro)bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico

10 A una mezcla de hidrocloreto de éster bencílico de ácido (S)-piperidina-2-carboxílico (5,00 g, 19,5 mmol) y trietilamina (5,50 mL, 39,1 mmol) en diclorometano (150 mL) se le añadió cloruro de 3-fluorobencenosulfonilo (3,80 g, 19,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y se tornó una suspensión blanca. La suspensión se lavó dos veces con agua destilada. La capa orgánica se secó luego sobre sulfato de magnesio y se concentró para proveer 9 g de aceite bruto. La cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano) proporcionó 6,51 g (88,3%) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

17b)

15 Ácido (S)-1-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico

Se hidrogenó una mezcla de éster bencílico de ácido (S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico (6,51 g, 17,3 mmol), etanol (200 mL) y paladio al 10% sobre carbono (1,83 g, 1,70 mmol) a 30 psi durante 3 h. La suspensión se filtró luego a través de celite y se lavó con acetato de etilo. Se concentró el filtrado a presión reducida. El aceite resultante se cromatografió sobre gel de sílice (diclorometano/ n-heptano, 9/1) para dar 4,10 g (82,9%) del compuesto del título.

17c)

Éster bencílico de ácido (S)-2-{1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carbonil]-amino}-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico

25 Ácido (S)-1-(3)-(fluoro)-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico (500 mg, 1,70 mmol), Se añadieron éster bencílico de ácido (S)-2-amino-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico (567 mg, 2,10 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (330 mg, 2,40 mmol) e hidrocloreto de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (434 mg, 2,30 mmol) a diclorometano (10 mL). La mezcla se agitó durante una noche y después se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El aceite resultante se cromatografió sobre gel de sílice (metanol/diclorometano, 5/95) para dar 0,735 g (78,2%) del compuesto del título.

17d)

30 Éster bencílico de ácido (S)-2-{(S)-[1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carbonil]-amino}-3-(4-isopropoxifenil)-propiónico

35 Se añadió yoduro de isopropilo (0,62 mL, 6,2 mmol) a una mezcla de éster bencílico de ácido (S)-2-{[1-(3-fluoro)-bencenosulfonil)-piperidina-2-carbonil]-amino}-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico (700 mg, 1,3 mmol) y carbonato de cesio (2,4 g, 7,4 mmol) en DMF seca (5 mL). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se lavó luego con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se cromatografió (acetato de etilo/ n-heptano) sobre gel de sílice para producir 620 mg (82,1%) del compuesto del título.

17e)

Ácido (S)-2-{[1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carbonil]-amino}-3-(4-isopropoxifenil)-propiónico

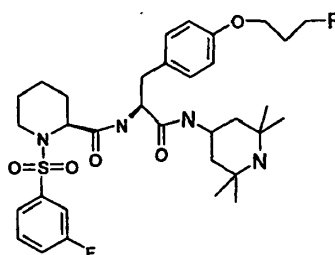
40 Una mezcla de éster bencílico de ácido (S)-2-{[(S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carbonil]-amino}-3-(4-isopropoxi-fenil)-propiónico (0,59 g, 1,00 mmol), etanol (20 mL) y paladio al 10% sobre carbono (108 mg, 0,1mmol) se hidrogenó a 30 psi durante 2 h. El catalizador se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró para proporcionar 410 mg (83,0%) del compuesto del título.

17f)

[(S)-2-(4-Isopropoxi-fenil)-1-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il-carbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico

Se mezclaron ácido (S)-2-[[[(S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carbonil]-amino]-3-(4-isopropoxifenil)-propiónico (60 mg, 0,12 mmol), 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidina (25 mg, 0,16 mmol), TBTU (51 mg, 1,60 mmol) y N-metil imidazol (13 mL, 0,16 mmol) en THF anhidro (2mL). Se agitó la mezcla durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió una disolución saturada, acuosa de bicarbonato sódico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se cromatografió sobre gel de sílice (diclorometano/metanol, 95/5) para dar 48 mg (63%) del compuesto del título en forma de un vidrio claro. MS: m/e 631,3 (M+H). RMN de ^1H (300 MHz, d $_6$ -DMSO): δ 0,70-1,60 (m, 28 H), 1,90 (d, 1 H, J = 12 Hz), 2,75 (m, 2 H), 3,20 (m, 1 H), 3,60 (d, 1 H, J = 12 Hz), 3,90 (m, 1 H), 4,25 (dd, 1 H, J $_1$ = 9 Hz, J $_2$ = 6 Hz), 4,50 (m, 2 H), 6,80 (d, 2 H, J = 12 Hz), 7,10 (d, 2 H, J = 12 Hz), 7,46 (m, 4 H), 7,65 (d, 1 H, J = 12 Hz), 7,90 (d, 1 H, J = 12 Hz).

EJEMPLO 18



18.

[(S)-2-[4-(3-Fluoro-propoxi)-fenil]-1-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico

18a)

Éster bencílico de ácido (S)-2-[[[(S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carbonil]-amino]-3-[4-(3-fluoro-propoxi)-fenil]-propiónico

Se añadió 3-bromo-1-fluoro propano (1,6 g, 11 mmol) a una mezcla de éster bencílico de ácido (S)-2-[[[(S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carbonil]-amino]-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico (compuesto 17c) (2,0 g, 3,7mmol) y carbonato de cesio (3,6 g, 11 mmol) en DMF (60 mL). La suspensión se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó en acetato de etilo y se lavó con agua, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró. El aceite resultante se cromatografió sobre gel de sílice (diclorometano/metanol, 9/1) para dar 1,89 g (85,1%) del compuesto del título.

18b)

Ácido (S)-2-[[[(S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carbonil]-amino]-3-[4-(3-fluoro-propoxi)-fenil]-propiónico

Una mezcla de éster bencílico de ácido (S)-2-[[[(S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carbonil]-amino]-3-[4-(3-fluoro-propoxi)-fenil]-propiónico (1,9 g, 3,1 mmol) (compuesto 18a), etanol (50 mL) y Pd al 10% sobre carbono se hidrogenó a 30 psi durante 3 h. La suspensión se filtró a través de Celite[®], se lavó con diclorometano, y el filtrado se concentró. El aceite resultante se cromatografió sobre gel de sílice (diclorometano/metanol, 9/1) para dar 1,04 g (64,7%) del compuesto del título en forma de un polvo blanco.

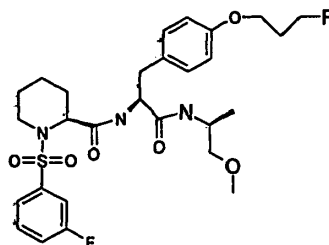
18c)

[(S)-2-[4-(3-Fluoro-propoxi)-fenil]-1-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico

Se mezclaron ácido (S)-2-[[[(S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carbonil]-amino]-3-[4-(3-fluoro-propoxi)-fenil]-propiónico (80 mg, 0,16 mmol), 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidina (25 mg, 0,16 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (30 mg, 0,22 mmol) e hidrocloreto de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (39 mg, 0,20 mmol) en diclorometano (2mL). Se agitó la mezcla durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó dos veces con una disolución saturada, acuosa de bicarbonato de sodio, y la fracción orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración y subsiguiente concentración, el aceite resultante se cromatografió sobre gel de sílice (diclorometano/metanol, 9/1) para dar 27 mg (27%) del compuesto del título. MS: m/e 649,33 (M+H). RMN de ^1H (300 MHz, d $_6$ -DMSO): δ 0,70-2,20 (m, 27 H), 2,80 (m, 2 H), 3,20 (m, 1 H),

3,65 (d, 1 H, J = 12 Hz), 4,00 (m, 3 H), 4,30 (q, 1 H, J = 6 Hz), 4,50 (m, 2 H), 4,65 (t, 1 H, J = 6 Hz), 6,90 (d, 2 H, J = 9 Hz), 7,15 (d, 2 H, J = 9 Hz), 7,50 (m, 4 H), 8,00 (m, 2 H).

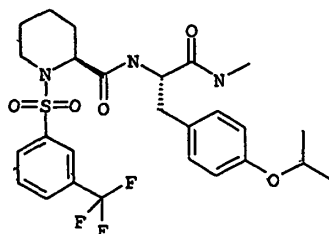
EJEMPLO 19



5 19.

10 [(S)-2-[4-(3-Fluoro-propoxi)-fenil]-1-((S)-2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico Se mezclaron ácido (S)-2-[[1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carbonil]-amino]-3-[4-(3-fluoro-propoxi)-fenil]-propiónico (compuesto 18b) (80 mg, 0,16 mmol), (S)-1-metoxi-2-propilamina (14 mg, 0,16 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (30 mg, 0,22 mmol) e hidrocloreto de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (39 mg, 0,20 mmol) en diclorometano (2 mL). Se agitó la mezcla durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó dos veces con una disolución saturada, acuosa de bicarbonato de sodio, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración manual y subsiguiente concentración, el aceite resultante se cromatografió sobre gel de sílice (diclorometano/metanol, 9/1) para dar 66 mg (72%) del compuesto del título. MS: m/e 582,2 (M+H). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO): δ 0,75-1,60 (m, 9 H), 1,85-2,15 (m, 3 H), 2,75 (m, 1 H), 2,85 (m, 1 H), 3,10 (m, 1 H), 3,20 (m, 1 H), 3,60 (d, 1 H, J = 12 Hz), 3,85 (m, 1 H), 4,00 (t, 2 H, J = 6 Hz), 4,30 (q, 1 H J = 7,5 Hz), 4,50 (m, 2 H), 4,65 (t, 1 H, J = 6 Hz), 6,85 (d, 2 H, J = 9 Hz), 7,15 (d, 2 H, J = 9 Hz), 7,40 (m, 4 H), 7,75 (d, 1 H, J = 9 Hz), 7,90 (d, 1 H, J = 6 Hz).

EJEMPLO 20

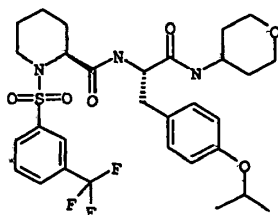


20 20. [(S)-2-(4-Isopropoxifenil)-1-metilcarbamoil-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico

25 A una disolución a temperatura ambiente de ácido (S)-3-(4-isopropoxi-fenil)-2-[[1-(3-trifluorometilbencenosulfonil)-piperidina-2-carbonil]-amino]-propiónico (319 mg, 0,588 mmol) (preparada de acuerdo con el método descrito para la preparación del compuesto 17e), PyBroP (301 mg, 0,645 mmol) y cloruro de metileno (8 mL) se le añadió metilamina (3,0 mL de una disolución en THF 2M) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en un recipiente sellado durante 2,5 h. La mezcla de reacción se diluyó luego con cloruro de metileno, se lavó con HCl 0,5 N y agua sucesivamente, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo. Las fracciones homogéneas con R_f = 0,32 (gel de sílice, acetato de etilo) se combinaron y concentraron para dar 197 mg (60%) del compuesto del título en forma de una espuma blanca. CL/EM: RT 3,38 min, Área% 100, m/e 556 (M + H). RMN de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 8,01 d (J=8 Hz; Tyr NH), 7,99 brd (J=7,5 Hz; H-6 de ArSO₂), 7,94 brs (H-2 de ArSO₂), 7,84 q (J=4,5 Hz; CONHMe), 7,72 brd (J=8 Hz; H-4 de ArSO₂), 7,59 dd (J=8, 7,5 Hz; H-5 de ArSO₂), 7,11 m (2H, AA'-parte de AA'MM'; H-2/H-6 de C₆H₄), 6,82 m (2H, MM'-parte de AA'MM'; H-3/H-5 de C₆H₄), 4,56 brd (J=5 Hz; Pip H-2), 4,53 qq (J=6 Hz, 6; OiPr), 4,21 ddd (J=9, 8, 5,5 Hz; Tyr Ha), 3,65 dm (J=12,5; Pip H-6eq), 3,17 ddd (J=13, 12,5, 3; Pip H-6ax), 2,84 dd (J=13,5, 5,5; Tyr Hb), 2,66 dd (J=13,5, 9; Tyr H'b), 2,53 d (3H, J=4,5; CONHMe), 1,95 brd (J=13,5; Pip H-3eq), 1,49 dm (J=12,5 Hz; Pip H-5eq), 1,40 m (Pip H-4eq), 1,36 m (Pip H-3ax), 1,21 d (3H, J=6 Hz; OiPr), 1,19 d (3H, J=6 Hz; OiPr), 1,16 m (Pip H-5ax), 1,06 m (Pip H-4ax).

40

EJEMPLO 21



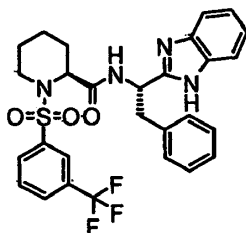
21.

[(S)-2-(4-Isopropoxifenil)-1-(tetrahidro-piran-4-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico

A una mezcla a temperatura ambiente de ácido (S)-3-(4-isopropoxi-fenil)-2-[[[(S)-1-(3-trifluorometilbencenosulfonil)-piperidina-2-carbonil]-amino]-propiónico (96,0 mg, 0,177 mmol) (preparada de acuerdo con el método descrito para la preparación del compuesto 17e), HOBt (29,0 mg, 0,215 mmol), 4-aminotetrahidropirano (19,6 mg, 0,194 mmol), cloruro de metileno (2 mL) y agua (2 mL) se le añadió EDCI (39,0 mg, 0,203 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para producir 77,1 mg (69%) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo blanco, p.f.: 78,6 °C. $R_f = 0,40$ (gel de sílice, acetato de etilo).

CL/EM: RT 3,70 min, Área% 100, m/e 626 (M + H). RMN de ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,01 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,99 (brd, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,94 (brs, 1H), 7,84 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J=7,9, 7,9$ Hz, 1H), 7,11 m (2H), 6,82 m (2H), 4,58 - 4,30 (m, 2H), 4,28 - 4,20 (m, 1H), 3,79 - 3,65 (m, 4H), 3,32 - 3,20 (m, 4H), 2,84 - 2,64 (m, 2H), 1,93 brd ($J=12,7$, 1H), 1,62 - 1,00 (m, 14H).

EJEMPLO 22



22.

[(S)-2-(Fenil)-1-(bencimidazol-2-il)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico

Se puede preparar de acuerdo con el Esquema 4 anteriormente expuesto.

22a)

Isobutil cloroformiato de éster bencílico de ácido [(S)-1-(metoxi-metil-carbamoil)-2-fenil-etil]-carbámico (0,44 mL, 3,3 mmol) y N-metilmorfolina (0,73 mL, 6,7 mmol) se añadieron a una disolución, a -15 °C, de N-carbobencilo-S-fenilalanina (1,0 g, 3,3 mmol) en CH_2Cl_2 (15 mL). Después de agitar a -15 °C durante 20 min, se añadió hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (0,34 g, 3,5 mmoles), y la disolución se agitó durante 16 h, tiempo durante el cual la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc (200 mL), se lavó con NaHCO_3 saturado acuoso (200 mL) y salmuera (200 mL). La capa orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío para dar un aceite incoloro. La purificación del residuo por cromatografía instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con 10-30% EtOAc/heptano, proporcionó 1,0 g (90% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

22b)

Éster bencílico de ácido ((S)-1-bencil-2-oxo-etil)-carbámico

Se añadió hidruro de aluminio y litio (0,95 mL de una disolución 1,0 M en THF, 0,95 mmoles) a una disolución a temperatura ambiente de éster bencílico de ácido [(S)-1-(metoxi-metil-carbamoil)-2-fenil-etil]-carbámico (0,30 g, 0,86 mmoles) en THF (10 mL). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 h, después se inactivó por dilución con EtOAc (200 mL) y se lavó con HCl acuoso al 1% (200 mL). La capa orgánica se secó (MgSO_4) y se

concentró a vacío. El residuo se diluyó repetidamente con CH₃CN (2x200 mL) y se concentró a vacío para dar 0,24 g (rendimiento aproximadamente cuantitativo) de éster bencilico de ácido ((S)-1-bencil-2-oxo-etil)-carbámico en forma de un aceite incoloro, que se llevó a cabo sin purificación adicional: ES+ LC/MS m/e 284 (M+H), RT = 4,75 min.

22c)

- 5 Éster bencilico de ácido {(S)-1-bencil-2-[(E)-2-metilamino-fenilimino]-etil}-carbámico Se añadió 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ, 0,20 g, 0,86 mmoles) a una disolución a temperatura ambiente de éster bencilico de ácido ((S)-1-bencil-2-oxo-etil)-carbámico (0,24 g, 0,86 mmoles) y 1,2-fenilenodiamina (0,093 g, 0,86 mmoles) en CH₃CN (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y luego se concentró a vacío. El residuo se redisolvió en EtOAc (150 mL) y se lavó con NaHCO₃ saturado, acuoso (3x125 mL). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío para dar un sólido oleoso pardo. La purificación del residuo por cromatografía instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con 10-40% EtOAc/heptano, proporcionó 0,091 g (28% de rendimiento) de éster bencilico de ácido {(S)-1-bencil-2-[(E)-2-metilamino-fenilimino]-etil}-carbámico en forma de un aceite incoloro: ES+ LC/MS m/e 372 (M+H), RT = 3,03 min. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 9,90 (bd s, 1), 7,68 (bd s, 1), 7,21-7,33 (m, 11), 7,16 (d, 2, J=6,7 Hz), 5,64 (d, 1, J=7,2 Hz), 5,15 (dd, 1, J=15,2, 7,5 Hz), 5,07 (s, 2), 3,45 (d, 2, J=7,5 Hz).

22d)

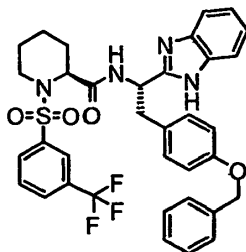
- 20 Éster bencilico de ácido N-[(S)-2-amino-3-fenil-prop-(E)-ilideno]-N'-metil-benceno-1,2-diamina {(S)-1-bencil-2-[(E)-2-metilamino-fenilimino]-etil}-carbámico (0,075 g, 0,20 mmol) se disolvió en etanol absoluto (7 mL) y se trató con paladio al 10% sobre carbono (0,040 g). La suspensión resultante se agitó bajo 60-65 psi de H₂ a temperatura ambiente durante 16 h. La suspensión se filtró, y la torta de filtro se lavó con MeOH (~100 mL), y los filtrados combinados se concentraron a vacío para dar N-[(S)-2-Amino-3-fenil-prop-(E)-ilideno]-N'-metil-benceno-1,2-diamina, e forma de un aceite amarillo ligero (0,052 g, rendimiento aproximadamente cuantitativo): ES+ LC/MS m/e 238 (M+H), RT = 3,12 min.

22e)

- 25 {(S)-1-Bencil-2-[(E)-2-metilamino-fenilimino]-etil}-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico

- Se añadieron PyBOP (0,11 g, 0,22 mmoles) y trietilamina (0,076 mL, 0,55 mmoles) a una disolución a temperatura ambiente de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico (0,074 g, 0,22 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 min, se añadió una disolución de N-[(S)-2-amino-3-fenil-prop-(E)-ilideno]-N'-metil-benceno-1,2-diamina (0,052 g, 0,22 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (100 mL) y se lavó con NaHCO₃ saturado, acuoso (100 mL) y salmuera (100 mL). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío para dar un aceite amarillo. La purificación del residuo por cromatografía instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con 10-50% EtOAc/heptano proporcionó 0,078 g (64%) del compuesto del título en forma de un polvo incoloro. ES+ LC/MS m/e 557 (M+H), RT = 2,92 min. RMN de ¹H CDCl₃: δ 9,99 (bd s, 1), 8,05 (s, 1), 7,94 (d, 1, J=8,0 Hz), 7,83 (d, 1, J=7,9 Hz), 7,62 (t, 1, J=7,9 Hz), 7,23-7,56 (m, 8), 7,00 (d, 1, J=7,5 Hz), 5,45 (m, 1), 4,40 (bd s, 1), 3,72 (dd, 1, J=14,5, 5,1 Hz), 3,54 (d, 1, J=14,1 Hz), 3,44 (dd, 1, J=14,5, 10,8 Hz), 2,13-2,26 (m, 2), 1,37 (m, 1), 1,22 (m, 1), 0,92-1,10 (m, 4).

EJEMPLO 23



23.

[(S)-1-(1H-Bencimidazol-2-il)-2-(4-benciloxi-fenil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-Trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico

Se puede preparar de acuerdo con el Esquema 5 anteriormente expuesto.

- 45 23a)

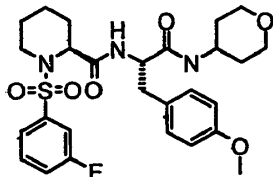
Éster terc-butílico de ácido [(S)-1-(1H-bencimidazol-2-il)-2-(4-benciloxi-fenil)-etil]-carbámico Se añadió 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina (EEDQ, 0,17 g, 0,68 mmol) a una disolución a temperatura ambiente de ácido (S)-3-(4-benciloxi-fenil)-2-tert-butoxicarbonilamino-propiónico (0,25 g, 0,68 mmol) en DMF (3 mL). Después de agitar durante 20 minutos a temperatura ambiente, se añadió una disolución de 1,2-fenilenodiamina (0,049 g, 0,45 mmol) en DMF (2 mL), y la mezcla se calentó a 120-140 ° C durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con NaHCO₃ saturado (2x100 mL) y salmuera (100 mL). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío para dar 0,20 g de un aceite pardo. La purificación del residuo por cromatografía instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con 10-50% EtOAc/heptano, proporcionó 0,083 g (42% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un polvo incoloro. ES+ LC/MS m/e 444 (M+H), RT = 2,89 min. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 10,03 (bd s, 1), 7,73 (bd s, 1), 7,30-7,42 (m, 6), 7,24 (m, 2), 7,06 (d, 1, J=9,5 Hz), 6,83 (dd, 1, J=8,8, 1,0 Hz), 5,42 (bd s, 1), 5,07 (dd, 1, J=12,9, 7,9 Hz), 4,97 (s, 2), 3,32 (d, 2, J=7,3 Hz), 1,41 (s, 9).

23b)

[(S)-1-(1H-Bencimidazol-2-il)-2-(4-benciloxi-fenil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-terc-butil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico

Se añadió ácido trifluoroacético (0,063 mL, 0,82 mmol) a una disolución a temperatura ambiente de éster terc-butílico de ácido [(S)-1-(1H-bencimidazol-2-il)-2-(4-benciloxi-fenil)-etil]-carbámico (0,073 g, 0,16 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se concentró a vacío para dar trifluoro-acetato de (S)-1-(1H-Bencimidazol-2-il)-2-(4-benciloxi-fenil)-etilamonio en forma de un aceite rojo-pardo. Este material se resuspendió en CH₂Cl₂ (4 mL) y se trató con una disolución a temperatura ambiente de PyBOP (0,086 g, 0,16 mmoles), trietilamina (0,080 mL, 0,58 mmol) y ácido (S)-1-(3-Trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico (0,056 g, 0,16 mmol) en CH₂Cl₂ (4 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La purificación del producto por cromatografía instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con 10-50% EtOAc/heptano, proporcionó 0,075 g (69%) del compuesto del título en forma de un polvo incoloro: ES+ LC/MS m/e 663 (M+H), 100% pureza; RMN de ¹H (CDCl₃) ~1:1 mezcla de diastereómeros δ 10,07 (bd s, 1), 8,07 (s, 1), 7,95 (d, 1, J=7,8 Hz), 7,81 (m, 1), 7,60 (m, 1), 7,24-7,42 (m, 9), 7,10 (d, 2, J=8,6 Hz), 6,88 (d, 2, J=8,6 Hz), 5,25-5,42 (m, 1), 5,04 (s, 2), 4,48 (bd s, 1), 3,32-3,84 (m, 3), 2,88 (m, 1), 1,05-1,77 (m, 6).

EJEMPLO 24



24.

[(S)-2-(4-Metoxi-fenil)-1-(tetrahidro-piran-4-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico

24a)

Éster bencílico de ácido (S)-2-[(S)-1-terc-butoxicarbonil-2-(4-hidroxi-fenil)-etilcarbamoil]-piperidina-1-carboxílico

Se añadió tetrafluoroborato de 2-1H-benzotriazol-1-il-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU, 4,15 g, 12,9 mmoles) a una disolución a temperatura ambiente de éster terc-butílico de ácido (S)-2-amino-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico (1,70 g, 7,17 mmoles) y 1-metilimidazol (2,60 mL, 32,7 mmoles) en 1,2-DCE (15 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 min, se añadió una disolución de éster 1-bencílico de ácido (S)-piperidina-1,2-dicarboxílico (1,70 g, 6,46 mmoles) en 1,2-DCE (15 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 mL) y se lavó con salmuera (3x200 mL). Las capas acuosas se re-extrajeron con EtOAc (2 x 200 mL). Las capas orgánicas se secaron (Na₂SO₄), se combinaron y se concentraron a vacío para dar 4,21 g de un aceite. La purificación del residuo por cromatografía instantánea, eluyendo con 0-20% EtOAc/CH₂Cl₂, proporcionó 3,02 g (97% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo ligero.

24b)

Éster bencílico de ácido (S)-2-[(S)-1-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxi-fenil)-etilcarbamoil]-piperidina-1-carboxílico

Se añadió yoduro de metilo (4,00 mL, 64,2 mmoles) a una disolución a temperatura ambiente de éster bencílico de ácido (S)-2-[(S)-1-terc-butoxicarbonil-2-(4-hidroxi-fenil)-etilcarbamoil]-piperidina-1-carboxílico (1,39 g, 2,88 mmoles) y carbonato de cesio (1,87 g, 5,75 mmoles) en DMF (10 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 mL) y se lavó con salmuera (3 x 200 mL). Las capas acuosas

se re-extrajeron con EtOAc (2 x 200 ml). Las capas orgánicas se secaron (Na_2SO_4), se combinaron y se concentraron a vacío para dar un aceite amarillo. La purificación del residuo por cromatografía instantánea, eluyendo con 0-10% EtOAc/ CH_2Cl_2 , proporcionó 0,71 g (50% de rendimiento) de éster bencílico de ácido (S)-2-[(S)-1-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxi-fenil)-etilcarbamoil]-piperidina-1-carboxílico, en forma de un aceite incoloro.

5 24c)

Éster terc-butílico de ácido (S)-3-(4-metoxi-fenil)-2-[(S)-piperidina-2-carbonil]-amino]-propiónico

10 Se disolvió éster bencílico de ácido (S)-2-[(S)-1-terc-butoxicarbonil-2-(4-metoxi-fenil)-etilcarbamoil]-piperidina-1-carboxílico (0,85 g, 1,7 mmoles) en etanol absoluto (60 mL) y se trató con paladio al 10% sobre carbono (0,85 g) en atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 65-70 psi H_2 a temperatura ambiente durante 18 h, después de lo cual se filtró, y la torta de filtro se lavó con EtOH (~200 mL) y se concentró a vacío para dar 0,51 g de un aceite amarillo. La purificación del residuo por cromatografía instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con 0-5% MeOH/ CH_2Cl_2 , proporcionó 0,26 g (42% de rendimiento) de éster terc-butílico de ácido (S)-3-(4-metoxi-fenil)-2-[(S)-piperidina-2-carbonil]-amino]-propiónico en forma de un aceite incoloro: ES+ LC/MS m/e 363 (M+H), RT = 2,33 min; SiO_2 TLC (5% MeOH/ CH_2Cl_2) Rf=0,28.

15 24d)

Éster terc-butílico de ácido (S)-2-[(S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carbonil]-amino]-3-(4-metoxifenil)-propiónico

20 Se añadió sulfonilcloruro de 3-fluorobenceno (0,092 g, 0,47 mmoles) a una disolución a temperatura ambiente de éster terc-butílico de ácido (S)-3-(4-metoxi-fenil)-2-[(S)-piperidina-2-carbonil]-amino]-propiónico (0,13 g, 0,36 mmoles) y trietilamina (0,25 mL, 1,8 mmoles) en 1,2-DCE (3 mL), y la disolución resultante se calentó a 50 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con salmuera (100 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x100mL). Las capas orgánicas se secaron (Na_2SO_4), se combinaron y se concentraron a vacío para dar 0,20 g de un aceite amarillo. La purificación del residuo por cromatografía instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con 1-10% EtOAc/ CH_2Cl_2 , proporcionó 0,17 g (92% de rendimiento) de éster terc-butílico de ácido (S)-2-[(S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carbonil]-amino]-3-(4-metoxi-fenil)-propiónico, en forma de un aceite incoloro: ES+ LC/MS m/e 465 (M-tBu), RT = 3,73 min.

25 24e)

Ácido (S)-2-[(S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carbonil]-amino]-3-(4-metoxifenil)-propiónico

30 Se añadió ácido trifluoroacético (10 mL, 130 mmoles) a una disolución a temperatura ambiente de éster terc-butílico de ácido (S)-2-[(S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carbonil]-amino]-3-(4-metoxi-fenil)-propiónico (0,150 g, 0,288 mmoles) en CH_2Cl_2 (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, después de lo cual se concentró a vacío para dar 0,141 g de un aceite rojo-pardo. La purificación del residuo por cromatografía instantánea con 0-30% MeOH/ CH_2Cl_2 proporcionó 0,115 g (86%) de ácido (S)-2-[(S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carbonil]-amino]-3-(4-metoxi-fenil)-propiónico en forma de un polvo incoloro: ES+ LC/MS m/e 456 (M+H), 419 (M-CO₂H) RT = 3,08 min.

35

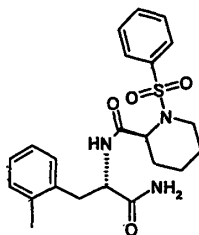
24f)

[(S)-2-(4-Metoxi-fenil)-1-(tetrahydro-piran-4-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico

40 Se añadió tetrafluoroborato de 2-1H-benzotriazol-1-il-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU, 0,072 g, 0,22 mmoles) a una disolución a temperatura ambiente de ácido (S)-2-[(S)-1-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carbonil]-amino]-3-(4-metoxi-fenil)-propiónico (0,050 g, 0,108 mmoles) y 1-metilimidazol (0,050 mL, 0,63 mmoles) en 1,2-DCE (3 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 min, se añadió una disolución de 4-aminotetrahydro-piran (0,022 g, 0,218 mmoles) en CH_2Cl_2 (2 mL). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 mL) y se lavó con salmuera (3 x 200 mL). La fracción acuosa se re-extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). El extracto orgánico se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío para dar 0,25 g de un polvo blanquecino. La purificación del residuo por cromatografía instantánea, eluyendo con 1-10% MeOH/ CH_2Cl_2 , proporcionó 0,046 g (78% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. ES+ LC/MS m/e 548 (M+H), RT = 3,39 min, 90% de pureza; RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,51-7,68 (m, 3), 7,30-7,37 (m, 1), 7,16 (d, 2, J=8,7Hz), 6,81-7,13 (m, 3), 6,04 (d, 1, J=7,5 Hz), 4,43 (dd, 1, J=8,0, 1,7 Hz), 4,36 (m, 1), 3,83-4,04 (m, 2), 3,80 (s, 3), 3,65 (d, 1, J=14,1 Hz), 3,40-3,52 (m, 2), 3,19 (dd, 1, J=14,1, 6,4 Hz), 2,94-3,08 (m, 1), 2,64-2,74 (m, 1), 2,07-2,22 (m, 1), 1,80-1,86 (m, 2), 1,08-1,52 (m, 8); SiO_2 TLC (5% MeOH/ CH_2Cl_2) Rf= 0,35.

50

EJEMPLO 25



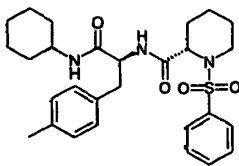
25.

((S)-1-Amido-2-o-tolil-etil)-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico

5 Se puede preparar de acuerdo con el Método A, descrito anteriormente.

Se cargó un tubo Jones con resina de amida de Rink (1,0 g, 1,0 mmol/g), y la resina de amina se liberó agitando con 20 % piperidina/DMF (2 mL) durante ½ h. La resina se filtró, se lavó con DMF (5x), luego se volvió a exponer a la disolución desprotegida como anteriormente. Después de la filtración y el lavado [DMF (5x), MeOH (2x), DMF (5x)], se añadió DMF para expandir la resina seguida por Fmoc-o-Me-Phe-OH (1,6 g), diisopropilcarbodiimida (0,47 mL), HOBt (0,46 g), HBTU (1,1 g) y N,N-diisopropiletilamina (1,1 mL). El tubo se tapó, y la mezcla de reacción se agitó toda la noche. Se filtraron los reactivos, y la resina se lavó dos veces con la siguiente secuencia de disolventes: [DMF (4x), DMF/H₂O (2x), DMF (2x), THF (2x), THF/H₂O (2x), THF (2x) y CH₂Cl₂ (2x)]. Una muestra de las esferas dio resultado negativo en la prueba de de Kaiser. La resina se enjuagó con DMF (2x), se trató empleando el protocolo de desprotección anteriormente descrito durante ½ hora, luego se lavó como se indicó antes. Después de expandir la resina con DMF, se añadió ácido N-Fmoc-2(S)-piperidina-carboxílico (Fmoc-pip-OH) (1,4 g) seguido de HOAt (0,54 g), HATU (1,5 g) y N,N-diisopropiletilamina (1,4 mL). La mezcla de reacción se agitó durante una noche, luego se lavó como se indicó anteriormente, seguida de MeOH (2x) y Et₂O (2x). Una muestra de las esferas dio resultado negativo en la prueba de Kaiser. El dipéptido soportado por polímero se lavó con DMF (2x), luego se desprotegió y se lavó como en el último método de acoplamiento. La suspensión de la resina en diclorometano y la adición de N,N-diisopropiletilamina (0,16 mL, 0,93 mmol) fueron sucedidas por la adición de cloruro de bencenosulfonilo (0,06 mL, 0,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche, luego se lavó con CH₂Cl₂ (3x), THF (2x), THF/H₂O (2x), THF (3x) y CH₂Cl₂ (2x). La resina se lavó luego con CH₂Cl₂ (6x), después se expuso a 20% TFA/CH₂Cl₂, en presencia de trietilsilano al 0,1% durante 1 hora a temperatura ambiente. La filtración de la disolución de escisión seguida por evaporación del filtrado proporcionó el producto deseado. LC-MS: RT = 3,77 minutos (100% por ELSD); MS(ES⁺) 385 (M-CONH₂).

EJEMPLO 26



26.

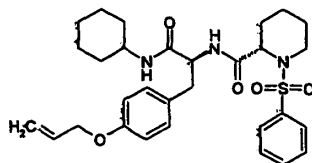
((S)-1-Ciclohexilamido-2-p-tolil-etil)-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico

30 Se puede preparar de acuerdo con el Método B, descrito anteriormente.

Se expandió la resina AMEBA (enlazador 3-metoxi-4-formilfenilo) (0,81 g, 1,5 mmol/g) en DMF, luego se trató con ciclohexilamina (0,61 mL), Na(OAc)3BH (1,2 g) y AcOH (1% volumen). El tubo Jones se tapó y se perforaron varios orificios de ventilación en la tapa con una aguja. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La resina se lavó con DMF/H₂O (3x), DMF (2x), DMF/H₂O (2x), THF (2x), THF/H₂O (2x), THF (3x), CH₂Cl₂ (2x), MeOH (2x) y Et₂O (1x) en una caja de vacío VacMaster y se secó. Después de controlar el consumo del aldehído de partida en una muestra de las esferas (espectroscopia IR), la resina se acopló secuencialmente con Fmoc-p-Me-Phe-OH, se desprotegió se acopló con Fmoc-pip-OH, se desprotegió, se sulfoniló, luego se escindió usando las condiciones descritas en el Método A. LC-MS: RT = 3,32 minutos (100% por ELSD); MS(ES⁺) 512 (M+H); RMN de ¹H δ 1,07-1,39 (m, 10H), 1,50-1,54 (m, 1H), 1,61-1,64 (m, 4H), 1,89 (d, 1H, J = 13 Hz), 2,25 (s, 3H), 2,75 (dd, 1H, J = 9,3, 13,5 Hz), 2,87 (dd, 1H, J = 5,2, 13,7 Hz), 3,14-3,12 (m, 1H), 3,46-3,48 (m, 1H), 3,58 (d, 1H, J = 13,2 Hz), 4,27-4,34 (m, 1H), 4,465 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 7,08-7,15 (m, 4H), 7,38-7,44 (m, 2H), 7,57-7,61 (m, 3H), 7,745 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,86, 1H, J = 8,3 Hz).

Los siguientes compuestos de los Ejemplos 27-29 se prepararon de acuerdo con el Método B:

EJEMPLO 27

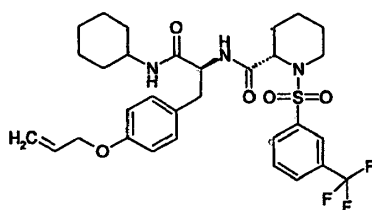


27.

[(S)-2-(4-Aliloxi-fenil)-1-ciclohexilamido-etil]-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico

5 LC-MS: RT = 3,30 minutos (100% por ELSD); MS (ES+) 554 (M+H)

EJEMPLO 28

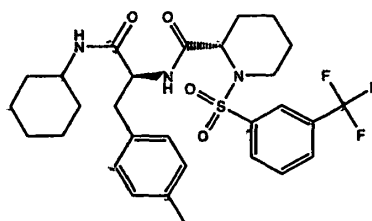


28.

10 [(S)-2-(4-Aliloxi-fenil)-1-ciclohexilcarbamoil-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico

LC-MS: RT = 3,51 minutos (100% por ELSD); MS (ES+) 622 (M+H)

EJEMPLO 29



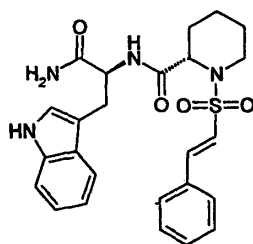
29.

15 ((S)-1-Ciclohexilcarbamoil-2-p-tolil-etil)-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico

LC-MS: RT = 3,52 minutos (100% por ELSD); MS(ES+) 580 (M+H); RMN de ^1H δ 0,96-1,14 (m, 7H), 1,20-1,66 (m, 8H), 1,94 (bd, 1H, J = 12,7 Hz), 2,24(s, 3H), 2,84 (dd, 1H, J = 6, 13,5 Hz), 2,69 (dd, 1H, J = 8,5, 13,5 Hz), 3,18-3,25 (m, 1H), 3,43-3,45 (m, 1H), 3,66 (bd, 1H, J = 12,5 Hz), 4,27 (dd, 1H, J = 8,3, 14,3 Hz), 4,56 (d, 1H, J = 0,5 Hz), 7,10 (m, 4H), 7,56-7,61 (m, 1H), 7,70-7,76 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,96-8,01 (m, 2H).

20 La síntesis del siguiente Ejemplo ilustra el uso del Método C.

EJEMPLO 30



30.

[(S)-1-Amido-2-(1H-indol-3-il)-etil]-amida de ácido (S)-1-((E)-2-fenil-etenosulfonyl)-piperidina-2-carboxílico

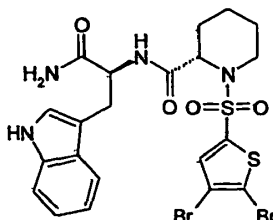
Una muestra de la resina de amida Rink (0,06 g, 1 mmol/g) se cargó con Fmoc-Trp(Boc)-OH y Fmoc-pip-OH, usando las condiciones en el Método A. Después de la desprotección y el lavado del dipéptido, se añadió dicloroetano seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,1 mL, 0,44 mmol). La resina se agitó durante 5 minutos, luego se trató con cloruro de β-estirenosulfonyl (0,06 g). La resina se dispuso en un horno giratorio FlexChem® (Robbins) y se giró a 45 °C durante una noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la resina se lavó con dicloroetano (2x), CH₂Cl₂ (3x), THF (2x), THF/H₂O (2x), THF (3x) y CH₂Cl₂ (3x). El producto se escindió de la resina como en el Método A. LC-MS: RT = 3,28 minutos (100% por ELSD); MS(ES+) 436 (M-CONH₂).

La síntesis del siguiente Ejemplo ilustra el uso del Método D.

EJEMPLO 31

31.

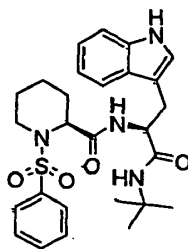
[(S)-1-Amido-2-(1H-indol-3-il)-etil]-amida de ácido (S)-1-(4,5-dibromo-tiofeno-2-sulfonyl)-piperidina-2-carboxílico



El dipéptido soportado por la resina Rink (0,033 g), preparado y desprotegido de acuerdo con el Método A, se dispuso en un reactor microkan® (Irrori) con una etiqueta codificada por radiofrecuencia. El kan cargado se dispuso en un tubo de ensayo (13 x 100 mm), y se añadió CH₂Cl₂ (1,2 mL) seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,06 mL) y 4,5-dibromotiofeno-2-sulfonylcloruro (0,06 g). La mezcla de reacción se agitó durante una noche, luego se lavó con CH₂Cl₂ (3x), THF (2x), THF/H₂O (2x), THF (2x), CH₂Cl₂ (2x), MeOH (2x) y Et₂O (2x). Se secó el microkan® en una corriente de nitrógeno, luego se escindió con 20% TFA/CH₂Cl₂ en presencia de trietilsilano (0,1%) y se aisló como en el Método A. LC-MS: RT = 3,50 minutos (100% por ELSD); MS(ES+) 574 (M-CONH₂). RMN de ¹H δ 1,11-1,47 (m, 3H), 1,49-1,54 (m, 3H), 1,99 (bd, 1H, J = 13,3 Hz), 2,94 (dd, 1H, J = 7,7, 14,5 Hz), 3,09 (dd, 1H, J = 5,7, 14,5 Hz), 3,30-3,28 (m, 1H), 3,60-3,56 (m, 1H), 4,40 (q, 1H, J = 7,8, 14 Hz); 4,55 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 6,95-7,07 (m, 3H); 7,15 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,39 (bs, 1H), 7,59 (d, 1H, J = 15 Hz), 8,01 (d, 1H, J = 8 Hz), 10,80 (s, 1H).

El siguiente Ejemplo ilustra el uso del Método E, como se demostró anteriormente en la presente memoria.

EJEMPLO 32



32.

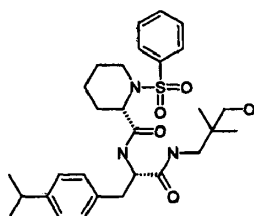
((S)-1-Terc-butilamido-2-(1H-indol-3-il)-etil]-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonyl-piperidina-2-carboxílico

Se cargó un recipiente de síntesis de péptidos con resina Marshall (enlazador hidroxi-tiofenol, resina Wang) (6 g, 1,34 mmol/g) y se añadió DMF (60 mL) seguida de Boc-Trp-OH (5 g), HOBt (2,2 g), diisopropilcarbodiimida (2,6 mL) y 4-(dimetilamino)piridina (0,1 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, y luego la resina se lavó con DMF (3x), THF (3x), CH₂Cl₂ (3x) y Et₂O (3x), y se secó a vacío durante una noche. La resina seca se enjuagó algunas veces con CH₂Cl₂, luego se trató con ácido trifluoroacético al 50% en CH₂Cl₂ (80 mL) en presencia de 1 mg de indol. Después de agitar durante 1,5 minutos, la disolución de escisión se eliminó, y se añadió disolución de escisión nueva (80 mL). La resina se agitó a temperatura ambiente durante ½ h, se drenó, luego se lavó con CH₂Cl₂ (4x), 5% N,N-diisopropiletilamina/CH₂Cl₂ (2x, 2 minutos de exposición cada uno) y CH₂Cl₂ (13 x). Se añadieron CH₂Cl₂ (60 mL), PhSO₂-pip-OH (4,8 g) y diisopropilcarbodiimida (2,8 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 h, luego se lavó usando la secuencia de lavado anteriormente indicada. La

resina se re-expuso luego a las condiciones de carga y se lavó como antes. Una muestra de 100 mg de la resina se dispuso en un recipiente de reacción Quest[®] 210, y se añadieron piridina (1 mL), N,N-diisopropiletilamina (0,09 mL) y t-butilamina (0,14 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, luego se filtró y concentró. El producto deseado se obtuvo después de la cromatografía SCX (Varian[®] BondElut[®], MeOH luego NH₃ 2M/MeOH) y evaporación del disolvente. LC-MS: RT = 1,92 minutos (70% por ELSD); MS(ES+) 511 (M+H).

La síntesis de los Ejemplos 33-35 se logró mediante el uso del Método F, como se indicó anteriormente.

EJEMPLO 33

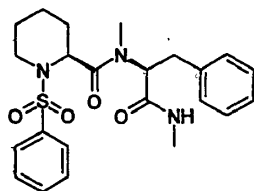


33.

10 [(S)-1-(3-Hidroxi-2,2-dimetil-propilamido)-2-(4-isopropil-fenil)-etil]-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico

Se expandió resina Wang (6 g, 10,2 mmol) en DMF anhidra (60 ml) durante 10 minutos en un recipiente de péptido, luego se trató con Fmoc-L-Phe(4-i-Pr)-OH (3 eq), diisopropilcarbodiimida (3 eq) y 4-(dimetilamino)piridina (0,3 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La resina se filtró y luego se lavó sucesivamente con DMF (3x), 20% agua/DMF (3x), DMF (3x), THF (3x) y CH₂Cl₂ (3x) y se secó a vacío. Una alícuota de 3 g (5,1 mmol) de esta resina se transfirió a un tubo Jones, luego se trató con 20% piperidina/DMF (30 mL) durante aproximadamente 1 hora para eliminación de Fmoc, se lavó como antes y se secó a vacío. La resina luego se expandió en DMF anhidra (30 ml) durante 10 minutos en un tubo Jones, después se trató con PhSO₂-pip-OH (3 eq), HOBt (3 eq), HBTU (3 eq), diisopropilcarbodiimida (3 eq) y N,N-diisopropiletilamina (6 eq). La mezcla se agitó en vórtex durante una noche, se lavó como anteriormente y se secó a vacío. La resina se escindió con 50%TFA en CH₂Cl₂ (30 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se filtró, la resina se enjuagó con CH₂Cl₂ tres veces, y el filtrado combinado se concentró y secó a vacío durante una noche. Se expandió resina de tetrafluorofenol (resina Wang, enlazador tetrafluorofenoxi, 1,5g, 1,5 mmol) en DMF anhidra (15 ml) durante 10 minutos en un tubo Jones y luego se trató con una disolución del residuo de ácido carboxílico anteriormente preparado en DMF anhidra (5 ml) y diisopropilcarbodiimida (2 eq). La mezcla se agitó en vórtex durante una noche a temperatura ambiente, se lavó como anteriormente y se secó a vacío. Una alícuota de esta resina cargada (0,5 g, 0,5 mmol) se dispuso en un tubo Jones, luego se suspendió en dicloroetano (5 mL) y se trató con 3-amino-2, 2-dimetil-1-propanol (0,4 mmol) y luego se agitó durante una noche. La mezcla se filtró, la resina se enjuagó con dicloroetano tres veces, y el filtrado combinado se concentró y purificó por HPLC de fase inversa. LC-MS (de mezcla diastereomérica): RT = 3,40 minutos (100% por ELSD); MS (ES+) 544 (M+H); RMN de ¹H (CDCl₃) (como una mezcla aprox. 3:2 de diastereómeros) δ 0,70 (s, menor) y 0,84 (s, mayor, 3H), 0,78 (s, menor) y 0,86 (s, mayor) (3H), 1,20 (d, 3H, J = 7 Hz), 1,22 (d, 3H, J = 7 Hz), 0,82-1,52 (serie de m, 5H), 3,00-3,86 (serie of m, 10H), 4,31 (m, mayor) y 4,49 (m, menor) (1H), 4,52 (ddd, menor, J = 8, 7,5, 7 Hz) y 4,74 (ddd, mayor, J = 10, 8, 5,5 Hz) (1H), 6,31 (t, menor) y 6,91 (t, mayor, J = 6 Hz) (1H), 6,73 (d, J = 8Hz, mayor) y 6,94 (d, menor, J = 8 Hz) (1H), 7,14-7,20 (m, 4H), 7,50-7,66 (m, 3H), 7,80 (m, mayor) y 7,85 (m, menor) (2H).

EJEMPLO 34

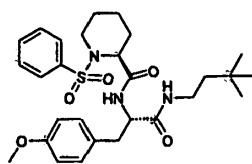


34.

Metil-((S)-1-metilamido-2-(feniletil)-amida de ácido S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico

40 LC-MS: RT = 3,29 minutos (100% por ELSD); MS (ES+) 413 (M+H)

EJEMPLO 35

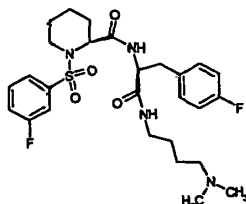


35.

[(S)-1-(3,3-Dimetil-butilamido)-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico

5 LC-MS: RT = 3,46 minutos (100% por ELSD); MS (ES+) 530-(M+H); RMN de ^1H (CDCl_3) (se aisló como una mezcla 47:53 de diastereómeros) δ 0,89 (2s, 9H), 1,10-1,19 (m, 2H), 1,21-1,50 (m, 5H), 2,19-2,08 (m, 1H), 2,42-2,50 (m, 0,5H), 2,88-3,26 (m, 4,6H), 3,62 (bd, 0,5 H, J = 14Hz), 3,79 y 3,77 (s, 3H), 3,85-3,90 (bd, 0,5H, J = 14Hz); 4,37-4,38 (m, 0,5H), 4,39-4,46 (m, 0,5H), 4,48-4,50 (m, 0,5H), 4,56-4,64 (m, 0,5H), 5,51 and 6,03 (t, 1H, J = 5 Hz), 6,81 y 7,03 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,84 (m, 2H) 7,13 (2 d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,64-7,51 (m, 3H), 7,82 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 7 Hz).

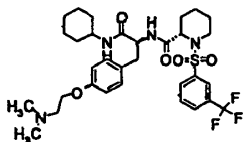
10 EJEMPLO 36



[(S)-1-(4-Dimetilamino-butylcarbamoyl)-2-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó empleando el procedimiento descrito para el Ejemplo 4.

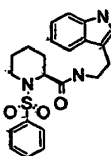
15 EJEMPLO 37



{(S)-1-Ciclohexilcarbamoyl-2-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-etil}-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó empleando el procedimiento descrito para el Ejemplo 17.

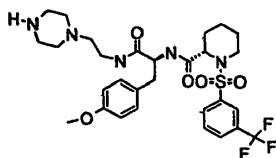
20 EJEMPLO 38



[1-carbamoyl-2-(1H-indol-3-il)-etil]-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó empleando el procedimiento descrito para el Ejemplo 7.

EJEMPLO 39

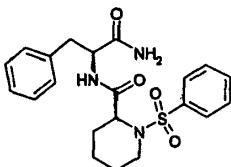


25

[(S)-2-(4-Metoxifenil)-1-(2-piperazin-1-il-etilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó empleando el procedimiento descrito para el Ejemplo 4.

EJEMPLO 40

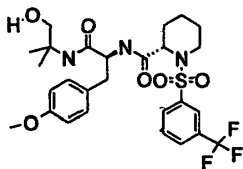


5

((S)-1-Carbamoil-2-fenil-etil)-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó empleando el procedimiento descrito para el Ejemplo 7.

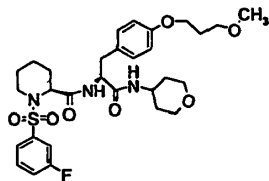
EJEMPLO 41



10 [(S)-1-(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etilcarbamoil)-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó empleando el procedimiento descrito para el Ejemplo 4.

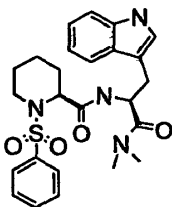
EJEMPLO 42



15 [(S)-2[4-(3-Metoxi-propoxi)-fenil]-1-(tetrahidro-piran-4-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó empleando el procedimiento descrito para el Ejemplo 17.

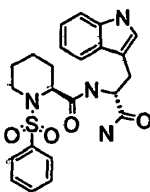
EJEMPLO 43



20 [(S)-1-Dimetilcarbamoil-2-(1H-indol-3-il)-etil]-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó empleando el procedimiento descrito para el Ejemplo 4.

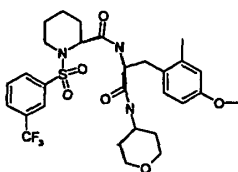
EJEMPLO 44



[(R)-1-carbamoyl-2-(1H-indol-3-yl)-etil]-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó empleando el procedimiento descrito para el Ejemplo 7.

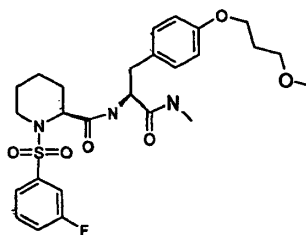
EJEMPLO 45



{(S)-2-(2-Metil-4-metoxi-fenil)-1-(tetrahidro-piran-4-ilcarbamoyl)-etil}-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó empleando el procedimiento descrito para el Ejemplo 4.

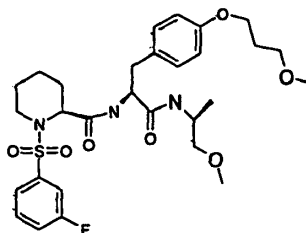
EJEMPLO 46



{(S)-2-[4-(3-Metoxi-propoxi)-fenil]-1-metilcarbamoyl-etil}-amida de ácido (S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico

A ácido (S)-2-[[{(S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carbonil]-amino}-3-[4-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-propiónico (98mg, 0,19mmol) en diclorometano (3mL) se le añadió una disolución de metilamina 2,0M en THF (97μL, 1,9mmol), PyBoP (87mg, 0,19mmol) a temperatura ambiente. Tras completar la reacción se añadió agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo, 80/20 como eluyente) para producir 35 (34%) mg de {(S)-2-[4-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-1-metilcarbamoyl-etil}-amida de ácido (S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico. LC/MS rt = 3,95,536 m/e (M+H). RMN de ¹H (300MHz, dmso-d₆) 7,93 (d, J=8,2Hz, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,48-7,37 (m, 4H), 7,11 (d, J= 8,3Hz, 2H), 6,83 (d, J= 8,5Hz, 2H), 4,51 (d, J= 4,5Hz, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,95 (t, J=6,5Hz, 2H), 3,61 (m, 1H), 3,42 (t, J= 6,2Hz, 2H), 3,30-3,21 (m, 5H), 3,15 (m, 1H), 2,90-2,83 (m, 1H), 2,73-2,66 (m, 1H), 2,54 (d, J= 4,8Hz, 3H), 1,95-1,97 (m, 2H), 1,50-1,25 (m, 2H), 150-1,05 (m, 2H).

EJEMPLO 47

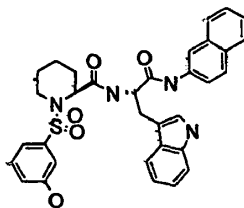


{(S)-1-[(S)-2-Metoxi-1-metil-etilcarbamoyl]-2-[4-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-etil}-amida de ácido (S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico

A ácido (S)-2-[[{(S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carbonil]-amino}-3-[4-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-propiónico (98mg, 0,19mmol) en diclorometano (2mL) se le añadió 2-metoxi-1-(S)-metil etil amina (19mg, 0,19mmol), hidrato de

1-hidroxibenzotriazol (36mg, 0,27mol) e hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (47mg, 0,25mmol) a temperatura ambiente. Tras completar la reacción se añadió agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo, 80/20 como eluyente) para producir 87 (77%) mg de {(S)-1-((S)-2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-2-[4-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-etil}-amida de ácido (S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico. LC/MS rt = 3,95,536 m/e (M+H). RMN de ¹H (300MHz, dmso-d₆) 7,90 (d, J=8Hz, 1H), 7,76 (d, J=8Hz, 1H), 7,48-7,37 (m, 4H), 7,13(d, J=8,5Hz, 2H), 6,83 (d, J=8,5Hz, 2H), 4,50 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,96 (t, J=6,4Hz, 2H), 3,79 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,42 (t, J=6,2Hz, 2H), 3,30-3,21 (m, 9H), 3,17-3,05 (m, 2H), 3,90-3,82 (m, 1H), 3,75-3,65 (m, 1H), 1,98-1,85 (m, 2H), 1,45-1,10 (m, 4H), 1,00 (d, J=6,7Hz, 3H).

EJEMPLO 48



[(S)-2-(1H-Indol-3-il)-1-(naftalen-2-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-hidroxi-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó empleando el procedimiento descrito para el Ejemplo 4.

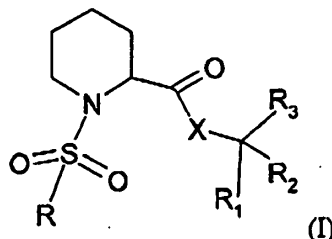
TABLA 3

Compuesto	Número de Compuesto	Método de preparación	Recipiente de reacción	CL	MS
(S)-1-(2,2-Dimetil-propilamido)-2-fenil-etil]-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico	49	Método E	Tubo Jones	3,17 (100% ELSD)	486 (M+H) ⁺
Éster dietílico de ácido (4- {(S)-2-[(S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carbonil]-arnino]-2-amido-etil]-bencil)-fosfónico	50	Método A	Tubo Jones	3,09 (100% ELSD)	566 (M+H) ⁺
[(S)-2-(4-(Acetilamino)-fenil-1-amido-etil)-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico	51	Método A	Tubo Jones	2,83 (100% ELSD)	473 (M+H) ⁺
[(S)-1-Amido-2-(4-(hidroximetil)-fenil)-etil]-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico	52	Método A	Tubo Jones	2,75 (100% ELSD)	428-(M-OH) ⁺
[1-Amido-2-(1H-indol-3-il)-etil]-amida de ácido (S)-1-(naftaleno-2-sulfonil)-piperidina-2-carboxílico	53	Método A	Tubo Jones	3,35 (100% ELSD)	460 (M-CONH ₂) ⁺
[(S)-1-(Ciclohexilmetil-amido)-2-(4-metilfenil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico	54	Método B	Tubo Jones	3,99 (100% ELSD)	594 (M+H) ⁺
[(S)-1-(4-Amino-butilamido)-2-(4-metilfenil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico	55	Método B	Tubo Jones	3,24 (100% ELSD)	569 (M+H) ⁺
[(S)-1-Amido-2-(1H-indol-3-il)-etil]-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico	56	Método A	Quest 210 (Argonaut)	1,64 ELSD)	455 (M+H) ⁺
((S)-1-Amido-2-(piridin-4-il)-etil)-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico	57	Método A	Quest 210 (Argonaut) (100%	2,59 ELSD)	417 (M+H) ⁺
((S)-1-Amido-2-ciclohexil-etil)-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonilpiperidina-2-carboxílico	58	Método A	Quest 210 (Argonaut)	3,50 ELSD)	377 (M-CONH ₂) ⁺
{(S)-2-Fenil-1-[(tiofen-2-ilmetil)-amido]-etil}-	59	Método A	Quest 210	3,05	512

Compuesto	Número de Compuesto	Método de preparación	Recipiente de reacción	CL	MS
amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico			(Argonaut)	(100% ELSD)	(M+H) ⁺

REIVINDICACIONES

1. Compuestos, incluyendo enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros y tautómeros de dichos compuestos y sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, teniendo dichos compuestos la estructura general mostrada en la fórmula I:



donde: R es fluoroalquilo de la fórmula $C_nH_xF_y$ en la que n es un entero entre 1 y 6, x es un entero entre 0 y 12, y es un entero entre 1 y 13, y la suma de x y y es $2n+1$, arilo, aril-alquilo C_{1-6} , aril-alqueno C_{2-4} , donde arilo se selecciona entre fenilo, bifenilo y naftilo, heteroarilo o heteroaril-alquilo C_{1-4} , donde heteroarilo se selecciona entre piridilo, tiofenilo y benzotiofenilo, y heterociclilo se selecciona entre piperidinilo y piperazinilo,

R_1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

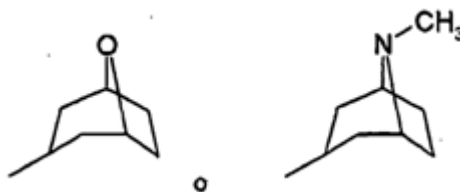
R_2 es $CONHR_4$, bencimidazol-2-ilo, CR_5R_6OH o $CR_7R_8NHR_9$;

R_3 es arilo, aril-alquilo C_{1-4} o aril-alqueno C_2 , donde arilo se selecciona entre fenilo, bifenilo, naftilo, bisarilmetilo, heteroarilo y heteroaril-alquilo C_{1-4} , donde heteroarilo se selecciona entre indolilo, tiofenilo, benzotiofenilo, furanilo, benzofuranilo, 1,3-benzodioxolilo, 1, 4-benzodioxanilo y cicloalquil C_{5-7} -alquilo C_1 ;

X es NR_{10} o CH_2 ;

donde:

R_4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-8} , bicicloalquilo C_{8-12} , tricloalquilo C_{10-14} , cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{1-6} , bicicloalquil C_{8-12} -alquilo C_{1-6} , bicicloalquilamino C_{8-12} -alquilo C_{1-6} , tricloalquilamino C_{8-12} -alquilo C_{1-6} , cicloalqueno C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} -alquilo C_{1-6} , fluoroalquilo de la fórmula $C_nH_xF_y$ donde n es un entero entre 1 y 20, x es un entero entre 0 y 40, y es un entero entre 1 y 41, y la suma de x y y es $2n+1$, amino-alquilo C_{2-20} , mono o dialquilamino-alquilo C_{2-20} , mono-, di o trihidroxi-alquilo C_{2-20} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{2-20} , tioalquilo C_{1-20} , alquil C_{1-6} -tio-alquilo C_{2-20} , hidroxialcoxi C_{2-6} -alquilo C_{2-6} , alquil C_{1-6} -bis-(hidroxialquilo C_{1-6}), arilo, aril-alquilo C_{1-10} , aril-alqueno C_{3-4} , donde arilo se selecciona entre fenilo, bifenilo, indanilo y naftilo, heteroarilo o heteroaril-alquilo C_{1-10} , donde heteroarilo se selecciona entre piridilo, tiofenilo, furanilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, pirrolidinilo e indolilo; heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo C_{1-10} donde heterocicloalquilo se selecciona entre tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrotiofenilo, piperazinilo, dioxolanilo, sulfolanilo y 1,1-dioxotetrahidrotiopiranilo; heterobiciclilo de la fórmula:



que comprende cicloalquilo C_{5-8} , bicicloalquilo C_{8-10} y/o heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , hidroxialcoxi C_{1-10} , hidroxialquilo C_{1-10} , aciloxi C_{1-10} , amino, alquilcarbonilamino C_{1-10} , hidroxialquilcarbonilamino C_{1-20} , amino-alcoxi C_{2-10} , mono-alquilamino C_{1-6} -alcoxi- C_{2-10} , di-alquilamino C_{1-6} -alcoxi- C_{2-10} , mono(alquil C_{1-10})amino, di-(alquil C_{1-10})amino, amino-alquilcarbonilamino C_{1-10} , alquilaminocarbonilo C_{1-10} , hidroxialquilaminocarbonilo C_{1-10} , amino-alquilaminocarbonilo C_{2-10} , mono o dialquilamino-alquilaminocarbonilo C_{1-10} , oxo, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido, donde arilo se selecciona entre fenilo, naftilo y bifenilo, y heteroarilo se selecciona entre piridilo y tiofenilo; y

donde: los grupos arilo o heteroarilo de R están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, alquilo C_{1-20} , fluoroalquilo o fluoroalcoxi de la fórmula $C_nH_xF_y$ o $-OC_nH_xF_y$ donde n es un entero entre 1 y 4, x es un entero entre 0 y 8, y es un entero entre 1 y 9, y la suma de x y y es $2n+1$, alcoxi C_{1-20} , alqueno C_{1-20} , alcoxi C_{1-10} -alcoxi- C_{1-10} , hidroxialcoxi C_{1-20} , hidroxialquilo C_{1-20} , aciloxi C_{1-20} , hidroxialcoxi C_{1-20} , nitro, amino, aminosulfonilo, alquilcarbonilamino C_{1-20} , hidroxialquilcarbonilamino

C₁₋₂₀, amino-alcoxi C₂₋₂₀, amino-alquilcarbonilamino C₁₋₂₀, alquilaminocarbonilo C₁₋₂₀, hidroxialquilaminocarbonilo C₁₋₂₀, amino-alquilaminocarbonilo C₁₋₂₀, mono o dialquilamino-alquilaminocarbonilo C₁₋₂₀, arilo o heteroarilsulfonilo opcionalmente sustituido, aminosulfonilo, mono- o di-alquilaminosulfonilo (C₁₋₆), fenilo o tiofenilo opcionalmente sustituido-alquiloxi C₁₋₁₀ y ciano;

- 5 donde: el sustituyente fenilo o tiofenilo en el grupo arilo o heteroarilo de R está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, alquilo C₁₋₅, fluoroalquilo o fluoroalcoxi de la fórmula C_nH_xF_y o OC_nH_xF_y donde n es un entero entre 1 y 4, x es un entero entre 0 y 8, y es un entero entre 1 y 9, y la suma de x y y es 2n+1, alcoxi C₁₋₁₀, alqueniloxi C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₅-alcoxi C₁₋₅, hidroxil, hidroxil C₁₋₁₀, hidroxil-alquilo C₁₋₁₀, hidroxil-alquiloxo C₁₋₂₀, nitro, amino, aminosulfonilo, alquilcarbonilamino C₁₋₁₀, hidroxil-alquilcarbonilamino C₁₋₁₀, amino-alcoxi C₂₋₁₀, amino-alquilcarbonilamino C₁₋₁₀, alquilaminocarbonilo C₁₋₁₀, hidroxil-alquilaminocarbonilo C₁₋₁₀, amino-alquilaminocarbonilo C₁₋₁₀, mono o dialquilamino-alquilaminocarbonilo C₁₋₁₀, arilo opcionalmente sustituido-alquiloxi C₁₋₁₀ y ciano;

- 15 donde: el arilo o heteroarilo de R₃ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre lo siguiente: cicloalquiloxi C₃₋₈, alcoxi C₁₋₁₀, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alqueniloxi C₃₋₁₀, mono- (alquil C₁₋₆alquil)amino-alquiloxi C₂₋₆, di-(alquil C₁₋₆)amino-alquiloxi C₂₋₆, amino-alquiloxi C₂₋₆, heterociclil-alquiloxi C₂₋₆, aril-alquiloxi C₂₋₆, heteroaril-alquiloxi C₂₋₆, fluoroalquilo o fluoroalcoxi de la fórmula C_nH_xF_y o OC_nH_xF_y donde n es un entero entre 1 y 4, x es un entero entre 0 y 8, y es un entero entre 1 y 9, y la suma de x y y es 2n+1, alcoxi C₁₋₆-alcoxi C₂₋₆, aril-alquiloxi C₁₋₆, hidroxil, cloro, fluoro, bromo, hidroxil-alcoxi C₁₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₁₀, alquiloxo C₁₋₆, ciano, amino, 4-ariloxo, di-alquilfosfotil C₁₋₅-alquilo C₁₋₅, alquiloxoamino C₁₋₆, alquiloxo C₁₋₆(alquil C₁₋₆)amino, alquilsulfonilo C₁₋₁₀, arilsulfonilo, carboxil, carboalcoxi C₁₋₂₀, dialquilamino-alquilo C₁₋₁₀, monoalquilamino-alquilo C₁₋₁₀ y amino-alquilo C₁₋₁₀;

- 20 donde: el grupo sustituyente heterocicloalquilo unido al grupo alquiloxi de R₃ se selecciona entre lo siguiente: pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo;

donde: el grupo sustituyente heteroarilo unido al grupo alquiloxi de R₃ se selecciona entre piridinilo y pirrolidinilo::

donde: el arilo del sustituyente arilsulfonilo en el arilo de R₃ se selecciona entre fenilo, indolilo, tiofenilo y furanilo;

- 25 donde: los grupos arilo o heteroarilo de R₄ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre lo siguiente: mono- o di-(alquil C₁₋₆)amino, mono- o di-alquilamino (C₁₋₆)-alquilo C₂₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo, amino, alcoxi C₁₋₂₀, cloro, fluoro, bromo, alquilo C₁₋₁₀, arilo y heteroarilo;

donde: el grupo heterocicloalquilo unido al arilo de R₄ se selecciona entre lo siguiente: morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo y piperidinilo;

- 30 donde: el grupo heteroarilo unido al arilo de R₄ se selecciona entre piridilo, pirrolilo y furanilo;

R₅, R₆ = independientemente H, o alquilo C₁₋₆;

R₇, R₈ = independientemente H, o alquilo C₁₋₆;

R₉ = di-(alquil C₁₋₅)amino-alquilo C₂₋₄; mono(alquil C₁₋₅)amino-alquilo C₂₋₄; amino-alquilo C₂₋₄, o heterocicloalquil metilo en el que heterocicloalquilo se selecciona del grupo que consiste en tiofenilo, furanilo, pirrolilo y piridinilo; y

- 35 R₁₀ = H, o alquilo C₁₋₆, excepto el compuesto en el que R es un fenilo para-sustituido con un grupo metilo, R₁ es hidrógeno, R₂ es CR₅R₆OH, R₃ es fenilmetilo, X es NR₁₀, R₅, R₆ y R₁₀ son hidrógeno.

2. El compuesto según la reivindicación 1, donde:

- 40 R se selecciona del grupo que consiste en arilo, aril-alquilo C₁₋₆, aril-alquenilo C₂₋₄, donde arilo se selecciona entre fenilo, bifenilo o naftilo; heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₄, donde heteroarilo se selecciona entre piridilo, tiofenilo o benzotiofenilo; y heterociclilo se selecciona entre piperidinilo o piperazinilo;

R₁ es hidrógeno o metilo;

R₂ es CONHR₄, bencimidazol-2-ilo, CR₅R₆OH o CR₇R₈NHR₉;

- 45 R₃ se selecciona del grupo que consiste en fenilo y aril-alquilo C₁₋₄ o aril-alquenilo C₂₋₄, donde arilo se selecciona entre fenilo, bifenilo, naftilo o bisarilmetilo, y heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₄, donde heteroarilo se selecciona entre indolilo y tiofenilo.

- 50 X es NR₁₀ o CH₂; en el que R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₈, bicicloalquilo C₁₋₁₂, tricicloalquilo C₁₀₋₁₄, cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆, bicicloalquil C₈₋₁₂ bicicloalquil-alquilo C₁₋₆, bicicloalquilamino C₈₋₁₂-alquilo C₁₋₆, tricicloalquilamino C₈₋₁₂-alquilo C₁₋₆, cicloalquenilo C₃₋₈, cicloalquenal C₃₋₈-alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo de la fórmula C_nH_xF_y en la que n es un entero entre 1 y 10, x es un entero entre 0 y 20, y es un entero entre 1 y 21, y la suma de x y y es 2n+1, amino-alquilo C₂₋₁₀, mono o dialquilamino-alquilo C₂₋₁₀, mono-, di o trihidroxil-alquilo C₂₋₁₀, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₂₋₁₀, tioalquilo C₁₋₁₀, alquil C₁₋₆-tio-alquilo C₂₋₁₀, hidroxil-alcoxi C₂₋

6-alquilo C₂₋₆, alquil C₁₋₆-bis-(hidroxi-alquilo C₁₋₆), arilo, aril-alquilo C₁₋₆ y aril-alqueno C₃₋₄, donde arilo se selecciona entre fenilo, bifenilo, indanilo y naftilo, heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₁₀, donde heteroarilo se selecciona entre piridilo, tiofenilo, furanilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, pirrolidinilo e indolilo; heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo C₁₋₁₀ donde heterocicloalquilo se selecciona entre tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, dioxolanilo, sulfolanilo y 1,1-dioxotetrahidrotiopiranilo; donde cicloalquilo C₅₋₈, bicicloalquilo C₈₋₁₂ o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, hidroxi-alcoxi C₁₋₆, amino, alquilcarbonilamino C₁₋₆, hidroxi-alquilcarbonilamino C₁₋₆, amino-alcoxi C₂₋₆, mono-alquilamino C₁₋₆-alcoxi C₂₋₆, di-alquilamino C₁₋₆-alcoxi C₂₋₆, mono-(alquil C₁₋₆)amino, di-(alquil C₁₋₆)amino, amino-alquilcarbonilamino C₁₋₆, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, hidroxi-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, amino-alquilaminocarbonilo C₂₋₆, mono o dialquilamino-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, oxo, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; donde arilo se selecciona entre fenilo, naftilo y bifenilo, y heteroarilo se selecciona entre piridilo y tiofenilo;

donde: los grupos arilo o heteroarilo de R están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, alquilo C₁₋₁₀, fluoroalquilo o fluoroalcoxi de la fórmula C_nH_xF_y o OC_nH_xF_y donde n es un entero entre 1 y 4, x es un entero entre 0 y 8, y es un entero entre 1 y 9, y la suma de x y y es 2n+1, alcoxi C₁₋₁₀, alquenoalcoxi C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀-alcoxi C₁₋₁₀, hidroxilo, hidroxi-alcoxi C₁₋₁₀, hidroxi-alquilo C₁₋₁₀, hidroxi-acilo C₁₋₁₀, nitro, amino, aminosulfonilo, alquilcarbonilamino C₁₋₁₀, hidroxi-alquilcarbonilamino C₁₋₁₀, amino-alcoxi C₂₋₁₀, amino-alquilcarbonilamino C₁₋₁₀, alquilaminocarbonilo C₁₋₁₀, hidroxi-alquilaminocarbonilo C₁₋₁₀, amino-alquilaminocarbonilo C₁₋₁₀, mono o dialquilamino-alquilaminocarbonilo C₁₋₁₀, arilo o heteroarilsulfonilo opcionalmente sustituido, aminosulfonilo, mono- o di-alquilaminosulfonilo (C₁₋₆), fenilo o tiofenilo opcionalmente sustituido, fenilo o tiofenilo opcionalmente sustituido-alquilo C₁₋₁₀ y ciano;

donde el sustituyente fenilo o tiofenilo en el grupo arilo o heteroarilo de R está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, alquilo C₁₋₅, CF₃, OCF₃, alcoxi C₁₋₆, alquenoalcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₅-alcoxi C₁₋₅, hidroxilo, hidroxi-alcoxi C₁₋₁₀, hidroxi-alquilo C₁₋₁₀, nitro, amino, aminosulfonilo, alquilcarbonilamino C₁₋₁₀, hidroxi-alquilcarbonilamino C₁₋₆, amino-alcoxi C₂₋₆, amino-alquilcarbonilamino C₁₋₆, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, hidroxi-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, amino-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, mono o dialquilamino-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, arilo opcionalmente sustituido-alquilo C₁₋₆ y ciano;

donde:

el arilo o heteroarilo de R₃ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre lo siguiente: cicloalquiloalcoxi C₃₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquenoalcoxi C₃₋₆, mono- (alquil C₁₋₆)amino-alquiloalcoxi C₂₋₆, di-(alquil C₁₋₆)amino-alquiloalcoxi C₂₋₆, amino-alquiloalcoxi C₂₋₆, heterociclicil-alquiloalcoxi C₂₋₆, aril-alquiloalcoxi C₂₋₆, heteroaril-alquiloalcoxi C₂₋₆, fluoroalquilo o fluoroalcoxi de la fórmula C_nH_xF_y o OC_nH_xF_y donde n es un entero entre 1 y 4, x es un entero entre 0 y 8, y es un entero entre 1 y 9, y la suma de x y y es 2n+1, alcoxi C₁₋₆, alquiloalcoxi C₂₋₆, aril- alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, cloro, fluoro, bromo, hidroxi-alcoxi C₁₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₁₀, alquiloalcoxi C₁₋₆, ciano, amino, 4-ariloxo, alquiloalcoxi C₁₋₆, alquiloalcoxi C₁₋₆ (alquil C₁₋₆)amino, carboxi, dialquilamino-alquilo C₁₋₆, monoalquilamino-alquilo C₁₋₆ y amino-alquilo C₁₋₆;

donde: el sustituyente heterociclico unido al grupo alquiloalcoxi de R₃ se selecciona entre lo siguiente: pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo;

donde: el grupo sustituyente heteroarilo unido al grupo alquiloalcoxi de R₃ se selecciona entre piridinilo y pirrolidinilo;;

donde:

los grupos arilo o heteroarilo de R₄ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre lo siguiente: mono- o di-(alquil C₁₋₆)amino,

mono- o di-alquilamino (C₁₋₆)-alquilo C₂₋₆, amino-alquilo C₁₋₆,

heterociclico, amino, alcoxi C₁₋₁₀, cloro, fluoro, bromo, alquilo C₁₋₁₀, arilo y heteroarilo;

donde el grupo heterociclico unido al arilo de R₄ se selecciona entre lo siguiente: morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo y piperidinilo;

donde el grupo heteroarilo unido al arilo de R₄ se selecciona entre piridilo, pirrolilo y furanilo;

R₅, R₆ = H;

R₇, R₈ = H;

R₉ = di-(alquil C₁₋₅)amino-alquilo C₂₋₄; mono(alquil C₁₋₅)amino-alquilo C₂₋₄; amino-alquilo C₂₋₄, heterocicloalquil metilo en el que heterocicloalquilo se selecciona del grupo que consiste en tiofenilo, furanilo, pirrolilo, piridinilo; y

R₁₀ = H, CH₃, excepto el compuesto en el que R es un fenilo para-sustituido con un grupo metilo, R₁ es hidrógeno, R₂ es CR₅R₆H, R₃ es fenilmetilo, X es NR₁₀, R₅, R₆ y R₁₀ son hidrógeno.

3. El compuesto según la reivindicación 2, en el que:

R es arilo seleccionado entre fenilo, naftilo y bifenilo, o heteroarilo seleccionado entre piridilo y tiofenilo,

R₁ es hidrógeno o metilo,

R₂ es CONHR₄

- 5 R₃ es aril-alquilo C₁ donde arilo se selecciona entre fenilo, bifenilo y naftilo, o heteroaril-alquilo C₁, donde heteroarilo se selecciona entre indolilo y tiofenilo,

10 X es NR₁₀, donde R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₈, bicicloalquilo C₈₋₁₂, tricicloalquilo C₁₀₋₁₄, cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆, bicicloalquil C₈₋₁₂ bicicloalquil-alquilo C₁₋₆, bicicloamino C₈₋₁₂-alquilo C₁₋₆, tricicloamino C₈₋₁₂-alquilo C₁₋₆, cicloalqueno C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈-alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo de la fórmula C_nH_xF_y donde n es un entero entre 1 y 6, x es un entero entre 0 y 12, y es un entero entre 1 y 13, y la suma de x y y es 2n+1, amino-alquilo C₂₋₈, mono o dialquilamino-alquilo C₂₋₈, mono-, di- o trihidroxialquilo C₂₋₁₀, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₂₋₁₀, tioalquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-tio-alquilo C₂₋₆, hidroxialcoxi C₂₋₆-alquilo C₂₋₆, alquil C₁₋₆-bis-(hidroxialquilo C₁₋₆), arilo, aril-alquilo C₁₋₆, donde arilo se selecciona entre fenilo, bifenilo y naftilo, heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₆, donde heteroarilo se selecciona entre piridilo, tiofenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquilalquilo C₁₋₆ donde heterocicloalquilo se selecciona entre tetrahidrofurano, tetrahidropirano, morfolino, piperidino, pirrolidino y piperazino;

15 donde: los grupos arilo o heteroarilo de R están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, alquilo C₁₋₁₀, CF₃, OCF₃, alcoxi C₁₋₁₀, alqueno C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₅-alcoxi C₁₋₁₀, hidroxialcoxi C₁₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₁₀, nitro, amino, alquilcarbonilamino C₁₋₁₀, hidroxialquilcarbonilamino C₁₋₁₀, amino-alcoxi C₂₋₁₀, amino-alquilcarbonilamino C₁₋₁₀, fenilo o tiofenilo opcionalmente sustituido, alquiloxi C₁₋₁₀ y ciano;

20 donde el sustituyente fenilo o tiofenilo en el grupo arilo o heteroarilo de R está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, alquilo C₁₋₅, CF₃, OCF₃, alcoxi C₁₋₆, alqueno C₁₋₆, alcoxi C₁₋₅-alcoxi C₁₋₅, hidroxialcoxi C₁₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₁₀, nitro, arilo opcionalmente sustituido-alquiloxi C₁₋₆ y ciano;

25 donde: el arilo o heteroarilo de R₃ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre: cicloalquiloxi C₃₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₃₋₆, mono- (alquil C₁₋₆)amino-alquiloxi C₂₋₆, di- (alquil C₁₋₆)amino-alquiloxi C₂₋₆, amino-alquiloxi C₂₋₆, heterociclicil-alquiloxi C₂₋₆, aril-alquiloxi C₂₋₆, heteroaril-alquiloxi C₂₋₆, fluoroalquilo o fluoroalcoxi de la fórmula C_nH_xF_y o OC_nH_xF_y donde n es un entero entre 1 y 4, x es un entero entre 0 y 8, y es un entero entre 1 y 9, y la suma de x y y es 2n+1, alcoxi C₁₋₆-alcoxi C₂₋₆, aril-alquiloxi C₁₋₆, hidroxialcoxi, cloro, fluoro, bromo, nitro, hidroxialcoxi C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, ciano, amino, 4-ariloxi, alquiloxiamino C₁₋₆, carboxi, dialquilamino-alquilo C₁₋₆, monoalquilamino-alquilo C₁₋₆-alquil y amino-alquilo C₁₋₆; donde: el grupo sustituyente heterocicloalquilo unido al grupo alquiloxi de R₃ se selecciona entre: pirrolidino, morfolino y piperidino;

35 donde: el grupo sustituyente heteroarilo unido al grupo alquiloxi de R₃ se selecciona entre piridino y pirrolidino;

donde: los grupos arilo o heteroarilo de R₄ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre lo siguiente: mono- o di-(alquil C₁₋₆)amino, mono- o di-alquilamino (C₁₋₆)

alquilo C₂₋₆, amino-alquilo C₁₋₆,

40 heterocicloalquilo, amino, alcoxi C₁₋₆, cloro, fluoro, bromo, alquilo C₁₋₆, arilo y heteroarilo; donde el grupo heterocicloalquilo unido al arilo de R₄ se selecciona entre lo siguiente: morfolino, pirrolidino, piperazino y piperidino; y

donde el grupo heteroarilo unido al arilo de R₄ se selecciona entre piridilo y pirrolilo.

4. El compuesto según la reivindicación 3, en donde:

R es arilo, donde arilo se selecciona entre fenilo y naftilo,

45 R₁ es hidrógeno o metilo,

R₂ es CONHR₄,

R₃ es aril-alquilo C₁, donde arilo se selecciona entre fenilo, indolilo y tiofenilo;

50 X es NH donde R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, adamantilo, adamantil-alquilo C₁, 2-adamantilaminoetilo, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁, 3-propenilo, trifluorometil-alquilo C₁, 4-amino-n-butilo, 4-(metilamino)-n-butilo, 4-(dimetilamino)-n-butilo; 4-dietilaminobutilo, 2-hidroxietilo, 2-(2-hidroxietoxi)etilo, 3-

hidroxipropilo, 2-metoxietilarilo, donde arilo se selecciona entre fenilo y naftilo; aril-alquilo C₁, donde arilo se selecciona entre fenilo y bifenilo, heteroaril-alquilo C₁, donde heteroarilo se selecciona entre 2-tiofenilo y 2-piridinilo, heterocicloalquilo, donde heterocicloalquilo se selecciona entre 4-tetrahidropiranilo, 4-piperidinilo, 2,2,6,6-tetrametilpiperidinilo y 1-etil-4-piperidinilo, heterocicloalquil-C₁-alquilo, donde heterocicloalquilo se selecciona entre 4-tetrahidropiranilo y 2-tetrahidrofuranilo, 2- heterocicloalquil-alquilo C₁, donde heterocicloalquilo se selecciona entre 4-tetrahidropiranilo y 1-piperazinilo;

donde: el fenilo de R está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes en las posiciones 3, 4 o 5 seleccionadas del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, alquilo C₁₋₇, alqueno C₁₋₇, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo e hidroxipropilo C₂₋₃; el naftilo de R está opcionalmente sustituido con uno de los sustituyentes seleccionados entre cloro, flúor y dimetilamino; el fenilo de R₃ está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₅, alquilo C₁₋₅, 2-dimetilaminoetoxi, 2-pirrolidino-etoxi, 3-fluoropropilo, 3-metoxipropilo, ciclopentoxi, benciloxi, cloro, fluoro, bromo, trifluorometilo, 1-hidroxietilo, acetilo, aliloxi, ciano, amino, 4-benzoilo y acetoxi; el fenilo de R₄ está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en 4-dimetilamino, 4-metilamino, 4-amino, metoxi, etoxi, cloro, 4-morfolino, fluoro y metilo.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre:

[(S)-1-(4-Dimetilamino-fenilcarbamoil)-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;

[(S)-2-(4-Acetilfenil)-1-(4-etoxi-fenilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;

[(S)-1-(4-Morfolin-4-il-fenilcarbamoil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;

[(S)-2-(4-Metoxifenil)-1-(tetrahydro-piran-4-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico ;

[(S)-2-(2-Metil-4-metoxi-fenil)-1-(tetrahydro-piran-4-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico ;

[(S)-2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-1-(tetrahydro-piran-4-il-carbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;

[(S)-2-(4-Metoxifenil)-1-(4-morfolin-4-il-fenilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;

((S)-1-Carbamoil-2-feniletil)-amida de ácido (S)-1-(3-metoxi-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;

((S)-1-Carbamoil-2-feniletil)-amida de ácido (S)-1-(3-hidroxi-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;

((S)-1-Carbamoil-2-feniletil)-amida de ácido (S)-1-(3-Propoxi-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico ;

[(S)-2-(4-(1-Hidroxi-etil)-fenil)-1-(4-morfolin-4-il-fenilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;

{(S)-1-(4-Etoxi-fenilcarbamoil)-2-[4-(1-hidroxi-etil)-fenil]-etil}-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;

[(S)-2-(Indol-3-il)-1-(naphthalen-2-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-metoxi-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;

{(S)-1-(4-Dimetilamino-fenilcarbamoil)-2-[4-(1-hidroxi-etil)-fenil]-etil}-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;

[(S)-2-(1H-Indol-3-il)-1-metilcarbamoil-etil]-amida de ácido (S)-1-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;

[(S)-2-(4-Acetilfenil)-1-(4-morfolin-4-il-fenilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;

[(S)-2-(4-Ciclopentilo-fenil)-1-metil-1-(tetrahydro-piran-4-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;

[(S)-2-(4-Isopropoxi-fenil)-1-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;

- [(S)-2-[4-(3-Fluoro-propoxi)-fenil]-1-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-(2S)-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-2-[4-(3-fluoro-propoxi)-fenil]-1-((S)-2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- 5 [(S)-2-(4-Isopropoxi-fenil)-1-metilcarbamoil-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-2-(4-Isopropoxi-fenil)-1-(tetrahidro-piran-4-il-carbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- 10 [(S)-2-(Fenil)-1-(bencimidazol-2-il)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-2-(4-(Benciloxi)fenil)-1-(bencimidazol-2-il)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-2-(4-Metoxi-fenil)-1-(tetrahidropiran-4-il-carbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- 15 ((S)-1-Amido-2-(2-metilfenil)-etil)-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- ((S)-1-Ciclohexilamido-2-(4-metilfenil)-etil)-amida de ácido ((S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-2-(4-Aliloxi-fenil)-1-ciclohexilamido-etil]-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-2-(4-Aliloxi-fenil)-1-ciclohexilcarbamoil-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- 20 ((S)-1-Ciclohexilamido-2-(4-metilfenil)-etil)-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-1-Amido-2-(1H-indol-3-il)-etil]-amida de ácido (S)-1-((E)-2-fenil-etenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-1-Amido-2-(1H-indol-3-il)-etil]-amida de ácido (S)-1-(4,5-dibromo-tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-1-Terc-butilamido-2-(1H-indol-3-il)-etil]-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico
- 25 [(S)-1-(3-Hidroxi-2,2-dimetil-propilamido)-2-(4-isopropil-fenil)-etil]-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- Metil-((S)-1-metilamido-2-(fenil)-etil)-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-1-(3,3-Dimetil-butilamido)-2-(4-metoxifenil)-etil]-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-1-(2,2-Dimetil-propilamido)-2-(fenil)-etil]-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- 30 Éster dietílico de ácido 4- {[(S)-2-[(S)-1-Bencenosulfonil-piperidina-2-carbonil]-arnino]-2-amido-etil}-bencil)-fosfónico;
- [(S)-2-(4-(Acetilamino)-fenil)-1-amido-etil]-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-1-Amido-2-(4-(hidroximetil)-fenil)-etil]-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-1-Amido-2-(1H-indol-3-il)-etil]-amida de ácido (S)-1-(naftaleno-2-sulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-1-(Ciclohexilmetil-amido)-2-(4-metilfenil)etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- 35 [(S)-1-(4-Amino-butilamido)-2-(4-metilfenil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-1-Amido-2-(1H-indol-3-il)-etil]-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- ((S)-1-Amido-2-(piridin-4-il)-etil)-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- 40 ((S)-1-Amido-2-ciclohexil-etil)-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- {[(S)-2-Fenil-1-[(tiofen-2-ilmetil)-amido]-etil]-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;

- [(S)-1-(4-Dimetilamino-butilcarbamoil)-2-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-2[4-(3-Metoxi-propoxi)-fenil]-1-(tetrahidro-piran-4-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- 5 {[(S)-1-Ciclohexilcarbamoil-2-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-2-(4-Metoxifenil)-1-(2-piperazin-1-il-etilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- 10 [(S)-1-(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etilcarbamoil)-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- ((S)-1-Carbamoil-2-fenil-etil)-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- {[(S)-2-[4-(3-Metoxi-propoxi)-fenil]-1-metilcarbamoil-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- 15 {[(S)-1-((S)-2-Metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-2-[4-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico; y
- [(S)-2-(1H-Indol-3-il)-1-(naftalen-2-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-hidroxi-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico.
6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, incluyendo enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros y tautómeros de dicho compuesto y sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, teniendo la estructura general mostrada en la fórmula I como se define en la reivindicación 1.
- 20 7. La composición farmacéutica según la reivindicación 6, en la que dicho compuesto de fórmula I es como se definió en la reivindicación 2.
8. La composición farmacéutica según la reivindicación 7, en la que dicho compuesto de fórmula I es como se definió en la reivindicación 3.
- 25 9. La composición farmacéutica según la reivindicación 8, en la que dicho compuesto de fórmula I es como se definió en la reivindicación 4.
10. Una composición farmacéutica según la reivindicación 7, en la que el compuesto se selecciona entre:
- [(S)-1-(4-Dimetilamino-fenilcarbamoil)-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- 30 [(S)-2-(4-Acetilfenil)-1-(4-etoxi-fenilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-1-(4-Morfolin-4-il-fenilcarbamoil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- 35 [(S)-2-(4-Metoxifenil)-1-(tetrahidro-piran-4-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico ;
- [(S)-2-(2-Metil-4-metoxi-fenil)-1-(tetrahidro-piran-4-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico ;
- [(S)-2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-1-(tetrahidro-piran-4-il-carbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- 40 [(S)-2-(4-Metoxifenil)-1-(4-morfolin-4-il-fenilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- ((S)-1-Carbamoil-2-feniletal)-amida de ácido (S)-1-(3-metoxi-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- ((S)-1-Carbamoil-2-feniletal)-amida de ácido (S)-1-(3-hidroxi-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- ((S)-1-Carbamoil-2-feniletal)-amida de ácido (S)-1-(3-Propoxi-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico ;
- 45 [(S)-2-(4-(1-Hidroxi-etil)-fenil)-1-(4-morfolin-4-il-fenilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;

- {(S)-1-(4-Etoxi-fenilcarbamoil)-2-[4-(1-hidroxi-etil)-fenil]-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-2-(Indol-3-il)-1-(naphthalen-2-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-metoxi-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- 5 {(S)-1-(4-Dimetilamino-fenilcarbamoil)-2-[4-(1-hidroxi-etil)-fenil]-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-2-(1H-Indol-3-il)-1-metilcarbamoil-etil]-amida de ácido (S)-1-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- 10 [(S)-2-(4-Acetilfenil)-1-(4-morfolin-4-il-fenilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-2-(4-Ciclopentiloxi-fenil)-1-metil-1-(tetrahidro-piran-4-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-2-(4-Isopropoxi-fenil)-1-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- 15 [(S)-2-[4-(3-Fluoro-propoxi)-fenil]-1-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-(2S)-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-2-(4-(3-fluoro-propoxi)-fenil)-1-((S)-2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- 20 [(S)-2-(4-Isopropoxi-fenil)-1-metilcarbamoil-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-2-(4-Isopropoxi-fenil)-1-(tetrahidro-piran-4-il-carbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-2-(Fenil)-1-(bencimidazol-2-il)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- 25 [(S)-2-(4-(Benciloxi)fenil)-1-(bencimidazol-2-il)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-2-(4-Metoxi-fenil)-1-(tetrahidropiran-4-il-carbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- ((S)-1-Amido-2-(2-metilfenil)-etil)-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- 30 ((S)-1-Ciclohexilamido-2-(4-metilfenil)-etil)-amida de ácido ((S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-2-(4-Aliloxi-fenil)-1-ciclohexilamido-etil]-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-2-(4-Aliloxi-fenil)-1-ciclohexilcarbamoil-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- 35 ((S)-1-Ciclohexilamido-2-(4-metilfenil)-etil)-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-1-Amido-2-(1H-indol-3-il)-etil]-amida de ácido (S)-1-((E)-2-fenil-etenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-1-Amido-2-(1H-indol-3-il)-etil]-amida de ácido (S)-1-(4,5-dibromo-tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- (S)-1-Terc-butilamido-2-(1H-indol-3-il)-etil]-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico
- 40 [(S)-1-(3-Hidroxi-2,2-dimetil-propilamido)-2-(4-isopropil-fenil)-etil]-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- Metil-((S)-1-metilamido-2-(fenil)-etil)-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-1-(3,3-Dimetil-butilamido)-2-(4-metoxifenil)-etil]-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-1-(2,2-Dimetil-propilamido)-2-(fenil)-etil]-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- Éster dietílico de ácido 4- {(S)-2-[(S)-1-Bencenosulfonil-piperidina-2-carbonil]-arnino]-2-amido-etil}-bencil)-fosfónico;

- [(S)-2-(4-(Acetilamino)-fenil)-1-amido-etil]-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-1-Amido-2-(4-(hidroximetil)-fenil)-etil]-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-1-Amido-2-(1H-indol-3-il)-etil]-amida de ácido (S)-1-(naftaleno-2-sulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- 5 [(S)-1-(Ciclohexilmetil-amido)-2-(4-metilfenil)etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-1-(4-Amino-butilamido)-2-(4-metilfenil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-1-Amido-2-(1H-indol-3-il)-etil]-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- ((S)-1-Amido-2-(piridin-4-il)-etil)-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- 10 ((S)-1-Amido-2-ciclohexil-etil)-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- {{(S)-2-Fenil-1-[(tiofen-2-ilmetil)-amido]-etil}-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-1-(4-Dimetilamino-butylcarbamoil)-2-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- 15 [(S)-2[4-(3-Metoxi-propoxi)-fenil]-1-(tetrahidro-piran-4-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- {{(S)-1-Ciclohexilcarbamoil-2-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-etil}-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-2-(4-Metoxifenil)-1-(2-piperazin-1-il-etilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- 20 [(S)-1-(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etilcarbamoil)-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- ((S)-1-Carbamoil-2-fenil-etil)-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- {{(S)-2-[4-(3-Metoxi-propoxi)-fenil]-1-metilcarbamoil-etil}-amida de ácido (S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- 25 {{(S)-1-((S)-2-Metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-2-[4-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-etil}-amida de ácido (S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico; y
- [(S)-2-(1H-Indol-3-il)-1-(naftalen-2-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-hidroxi-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico.
- 30 11. Un compuesto que tiene la estructura general que se muestra en la fórmula I según se define en la reivindicación 1, que incluye enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros y tautómeros de dicho compuesto y sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para tratar un trastorno neurológico que implica daño neurológico,
12. El compuesto según la reivindicación 11, en el que el trastorno neurológico es la enfermedad de Parkinson.
13. El compuesto según la reivindicación 11, en el que el trastorno neurológico es esclerosis múltiple.
- 35 14. Los compuestos según la reivindicación 11, en los que el trastorno es la enfermedad de Alzheimer.
15. El compuesto según la reivindicación 11, en el que el trastorno es accidente cerebrovascular.
16. El compuesto según la reivindicación 11, en el que el trastorno es lesión de la médula espinal.
17. El compuesto según la reivindicación 11, en el que dicho compuesto es como se ha definido en la reivindicación 2.
- 40 18. El compuesto según la reivindicación 11, en el que dicho compuesto es como se ha definido en la reivindicación 3.
19. El compuesto según la reivindicación 11, en el que dicho compuesto es como se ha definido en la reivindicación 4.
20. El compuesto según la reivindicación 11, en el que dicho compuesto se selecciona entre

- [(S)-1-(4-Dimetilamino-fenilcarbamoil)-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-2-(4-Acetilfenil)-1-(4-etoxi-fenilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- 5 [(S)-1-(4-Morfolin-4-il-fenilcarbamoil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-2-(4-Metoxifenil)-1-(tetrahydro-piran-4-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico ;
- 10 [(S)-2-(2-Metil-4-metoxi-fenil)-1-(tetrahydro-piran-4-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico ;
- [(S)-2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-1-(tetrahydro-piran-4-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-2-(4-Metoxifenil)-1-(4-morfolin-4-il-fenilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- 15 ((S)-1-Carbamoil-2-feniletil)-amida de ácido (S)-1-(3-metoxi-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- ((S)-1-Carbamoil-2-feniletil)-amida de ácido (S)-1-(3-hidroxi-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- ((S)-1-Carbamoil-2-feniletil)-amida de ácido (S)-1-(3-Propoxi-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico ;
- [(S)-2-(4-(1-Hidroxi-etil)-fenil)-1-(4-morfolin-4-il-fenilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- 20 {(S)-1-(4-Etoxi-fenilcarbamoil)-2-[4-(1-hidroxi-etil)-fenil]-etil}-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-2-(Indol-3-il)-1-(naphthalen-2-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-metoxi-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- {(S)-1-(4-Dimetilamino-fenilcarbamoil)-2-[4-(1-hidroxi-etil)-fenil]-etil}-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- 25 [(S)-2-(1H-Indol-3-il)-1-metilcarbamoil-etil]-amida de ácido (S)-1-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-2-(4-Acetilfenil)-1-(4-morfolin-4-il-fenilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- 30 [(S)-2-(4-Ciclopentiloxi-fenil)-1-metil-1-(tetrahydro-piran-4-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-2-(4-Isopropoxi-fenil)-1-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- 35 [(S)-2-[4-(3-Fluoro-propoxi)-fenil]-1-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-(2S)-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-2-(4-(3-fluoro-propoxi)-fenil)-1-((S)-2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-2-(4-Isopropoxi-fenil)-1-metilcarbamoil-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- 40 [(S)-2-(4-Isopropoxi-fenil)-1-(tetrahydro-piran-4-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-2-(Fenil)-1-(bencimidazol-2-il)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- 45 [(S)-2-(4-(Benciloxi)fenil)-1-(bencimidazol-2-il)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;

- [(S)-2-(4-Metoxi-fenil)-1-(tetrahidropiran-4-il-carbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- ((S)-1-Amido-2-(2-metilfenil)-etil)-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- ((S)-1-Ciclohexilamido-2-(4-metilfenil)-etil)-amida de ácido ((S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- 5 [(S)-2-(4-Aliloxi-fenil)-1-ciclohexilamido-etil]-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-2-(4-Aliloxi-fenil)-1-ciclohexilcarbamoil-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- ((S)-1-Ciclohexilamido-2-(4-metilfenil)-etil)-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- 10 [(S)-1-Amido-2-(1H-indol-3-il)-etil]-amida de ácido (S)-1-((E)-2-fenil-etenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-1-Amido-2-(1H-indol-3-il)-etil]-amida de ácido (S)-1-(4,5-dibromo-tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-1-Terc-butilamido-2-(1H-indol-3-il)-etil]-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico
- [(S)-1-(3-Hidroxi-2,2-dimetil-propilamido)-2-(4-isopropil-fenil)-etil]-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- 15 Metil-((S)-1-metilamido-2-(fenil)-etil)-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-1-(3,3-Dimetil-butilamido)-2-(4-metoxifenil)-etil]-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-1-(2,2-Dimetil-propilamido)-2-(fenil)-etil]-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- Éster dietílico de ácido (4- {(S)-2-[(S)-1-Bencenosulfonil-piperidina-2-carbonil]-arnino]-2-amido-etil)-bencil)-fosfónico;
- [(S)-2-(4-(Acetilamino)-fenil)-1-amido-etil]-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- 20 [(S)-1-Amido-2-(4-(hidroximetil)-fenil)-etil]-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-1-Amido-2-(1H-indol-3-il)-etil]-amida de ácido (S)-1-(naftaleno-2-sulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-1-(Ciclohexilmetil-amido)-2-(4-metilfenil)etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-1-(4-Amino-butilamido)-2-(4-metilfenil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- 25 [(S)-1-Amido-2-(1H-indol-3-il)-etil]-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- ((S)-1-Amido-2-(piridin-4-il)-etil)-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- ((S)-1-Amido-2-ciclohexil-etil)-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- {(S)-2-Fenil-1-[(tiofen-2-ilmetil)-amido]-etil}-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- 30 [(S)-1-(4-Dimetilamino-butilcarbamoil)-2-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-2[4-(3-Metoxi-propoxi)-fenil]-1-(tetrahidro-piran-4-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- {(S)-1-Ciclohexilcarbamoil-2-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-etil}-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- 35 [(S)-2-(4-Metoxifenil)-1-(2-piperazin-1-il-etilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- [(S)-1-(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etilcarbamoil)-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;
- 40 ((S)-1-Carbamoil-2-fenil-etil)-amida de ácido (S)-1-bencenosulfonil-piperidina-2-carboxílico;
- {(S)-2-[4-(3-Metoxi-propoxi)-fenil]-1-metilcarbamoil-etil}-amida de ácido (S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico;

{(S)-1-((S)-2-Metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-2-[4-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-etil}-amida de ácido (S)-1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico; y

[(S)-2-(1H-Indol-3-il)-1-(naftalen-2-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-1-(3-hidroxi-bencenosulfonil)-piperidina-2-carboxílico.