

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 582**

51 Int. Cl.:

**C07C 317/48** (2006.01)

**C07D 213/32** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.03.2006 E 06748476 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.02.2013 EP 1865940**

54 Título: **Compuestos de alfa cetoamida como inhibidores de cisteína proteasa**

30 Prioridad:

**21.03.2005 US 663970 P**

**24.05.2005 US 684623 P**

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

**10.04.2013**

73 Titular/es:

**VIROBAY, INC. (100.0%)  
1490 O'BRIEN DRIVE, SUITE G  
MENLO PARK, CA 94025, US**

72 Inventor/es:

**GRAUPE, MICHAEL;  
LINK, JOHN, O. y  
ROEPEL, MICHAEL, G.**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 400 582 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de alfa cetoamida como inhibidores de cisteína proteasa

5 **Campo de la invención**

La presente invención está dirigida a compuestos que son inhibidores de cisteína proteasas, en particular, catepsinas B, K, L, F, y S y por lo tanto son útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por estas proteasas. La presente invención también está dirigida a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y a los procedimientos para prepararlos.

**Estado de la técnica**

Las cisteína proteasas representan una clase de peptidasas caracterizadas por la presencia de un residuo de cisteína en el sitio catalítico de la enzima. Las cisteína proteasas están asociadas con la degradación y el procesamiento normales de las proteínas. La actividad aberrante de las cisteína proteasas, p. ej., como resultado de un incremento de la expresión o una intensificación de la activación, no obstante, puede tener consecuencias patológicas. En este sentido, ciertas cisteína proteasas están asociadas con numerosos estados de enfermedad, incluyendo artritis, distrofia muscular, inflamación, invasión tumoral, glomerulonefritis, malaria, enfermedad periodontal, leucodistrofia metacromática y otros. Por ejemplo, en los tumores se encuentra un incremento de los niveles de catepsina B y una redistribución de la enzima; sugiriendo de ese modo un papel para la enzima en la invasión tumoral y la metástasis. Además, la actividad aberrante de la catepsina B está implicada en estados de enfermedad tales como artritis reumatoide, osteoartritis, Pneumocystis carinii, pancreatitis aguda, enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias y trastornos de huesos y articulaciones.

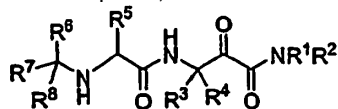
La expresión prominente de la catepsina K en osteoclastos y células multinucleadas relacionadas con osteoclastos y su elevada actividad colagenolítica sugieren que la enzima está implicada en la resorción ósea mediada por osteoclastos y, por consiguiente, en anomalías óseas tales como las que se producen en la osteoporosis. Además, la expresión de la catepsina K en el pulmón y su actividad elastinolítica sugieren que la enzima juega también un papel en los trastornos pulmonares.

La catepsina L está implicada en la proteólisis lisosomal normal así como en varios estados de enfermedad, incluyendo, pero no limitados a, la metástasis de los melanomas. La catepsina S está implicada en la enfermedad de Alzheimer y ciertos trastornos autoinmunitarios, incluyendo, pero no limitados a diabetes de comienzo juvenil, esclerosis múltiple, pénfigo vulgar, enfermedad de Graves, miastenia grave, lupus eritematoso generalizado, artritis reumatoide, dolor neuropático, y tiroiditis de Hashimoto. Además, la catepsina S está implicada en: trastornos alérgicos, incluyendo, pero no limitados a asma; y respuestas inmunitarias alogénicas, incluyendo, pero no limitadas a, rechazo de trasplantes de órganos o injertos de tejidos. Algunos inhibidores de catepsina conocidos se describen en el documento WO 2003/024924.

En vista de las numerosas enfermedades en las que se reconoce que un incremento en la actividad cisteína proteasa contribuye a la patología y/o sintomatología de la enfermedad, las moléculas que inhiben la actividad de esta clase de enzimas, en particular las moléculas que inhiben las catepsinas B, K, L, F, y/o S, serán útiles por lo tanto como agentes terapéuticos.

**Compendio de la invención**

En un aspecto, esta invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I):



50 donde:

R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo;

R<sup>2</sup> es cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroaralquilo sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, alcoxi, o halo;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo o alcoxilalquilo;

55 R<sup>4</sup> es alquilo; o

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con el átomo de carbono al que están anclados forman cicloalquileo sustituido opcionalmente con uno a cuatro flúoros o heterocicloalquileo sustituido opcionalmente con alquilo, alcoxilalquilo, hidroxialquilo, acilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, o haloalquilo;

60 R<sup>5</sup> es alquilo, haloalquilo sustituido opcionalmente con cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, heterocicloalquilalquilo, -(alquileo)-X-R<sup>9</sup> donde X es -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, o -NHSO<sub>2</sub>- y R<sup>9</sup> es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroaralquilo, en donde el anillo aromático o alicíclico en R<sup>5</sup>

5 está sustituido opcionalmente con uno, dos, o tres R<sup>a</sup> seleccionados independientemente entre alquilo, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, haloalcoxi, ciano, halo, carboxi, o alcóxicarbonilo; o sustituido opcionalmente con uno o dos R<sup>b</sup> seleccionados independientemente entre hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, haloalcoxi, halo, carboxi, o alcóxicarbonilo y un R<sup>c</sup> seleccionado hidroxialquilo, alcóxialquilo, aminoalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, acilo, acilalquilo, ariloxicarbonilo, aralquilocarbonilo, heteroariloxicarbonilo, heteroaralquilocarbonilo, heterocicloalquilocarbonilo, cicloalquilocarbonilo, ariloxi, heteroariloxi, aralquilo, heteroariloxi, heteroaralquilo, aminocarbonilo, aminosulfonilo, o -SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup> (donde R<sup>11</sup> es alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo); y adicionalmente en donde el anillo aromático o alicíclico en R<sup>c</sup> está sustituido  
 10 opcionalmente con uno, dos, o tres R<sup>d</sup> seleccionados independientemente entre alquilo, alquilsulfonilo, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, haloalcoxi, o halo;  
 R<sup>6</sup> es haloalquilo;  
 R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo, o haloalquilo; y  
 R<sup>8</sup> es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo anclado a través de un  
 15 átomo de carbono en donde el anillo aromático o alicíclico en R<sup>8</sup> está sustituido opcionalmente con uno, dos, o tres R<sup>e</sup> seleccionados independientemente entre alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, carboxi, ciano, alquilsulfonilo, alquilsulfonilamino, aminocarbonilo, o aminosulfonilo; o  
 20 una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En un segundo aspecto, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables mezclado con uno o más excipientes adecuados.

25 También se describe un método para el tratamiento de una enfermedad en un animal mediada por cisteína proteasas, en particular catépsina S, cuyo método comprende administrar al animal una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables mezclado con uno o más excipientes adecuados.

30 En un cuarto aspecto, esta invención se refiere a procedimientos para preparar compuestos de Fórmula (I).

También se describe un método para tratar un paciente que experimente una terapia en donde la terapia causa una respuesta inmunitaria, preferiblemente una respuesta inmunitaria dañina, en el paciente que comprende administrar al paciente un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Preferiblemente, la respuesta inmunitaria está mediada por moléculas de clase II del MHC. El compuesto de esta invención se puede  
 35 administrar antes de, simultáneamente, o después de la terapia. Preferiblemente, la terapia implica el tratamiento con un agente biológico. Preferiblemente, la terapia implica tratamiento con una molécula pequeña.

40 Preferiblemente, el agente biológico es una proteína, preferiblemente una proteína, más preferiblemente un anticuerpo monoclonal. Más preferiblemente, el agente biológico es Remicade<sup>®</sup>, Refacto<sup>®</sup>, Referon-A<sup>®</sup>, Factor VIII, Factor VII, Betaseron<sup>®</sup>, Epogen<sup>®</sup>, Enbrel<sup>®</sup>, Interferón beta, Botox<sup>®</sup>, Fabrazyme<sup>®</sup>, Elspar<sup>®</sup>, Cerezyme<sup>®</sup>, Myobloc<sup>®</sup>, Aldurazyme<sup>®</sup>, Verluma<sup>®</sup>, Interferón alfa, Humira<sup>®</sup>, Aranesp<sup>®</sup>, Zevalin<sup>®</sup> o OKT3,

45 Preferiblemente, el tratamiento implica el uso de heparina, heparina de bajo peso molecular, procainamida o hidralazina.

También se describe un método para tratar una respuesta inmunitaria en un animal que está causada por la administración de un agente biológico al animal cuyo método comprende administrar al animal que necesite tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

50 Se describe adicionalmente un método para llevar a cabo una prueba clínica para un agente biológico que comprende administrar a un individuo que participe en la prueba clínica un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con el agente biológico.

55 También se describe un método para tratar profilácticamente un paciente que experimente tratamiento con un agente biológico con un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para tratar la respuesta inmunitaria causada por el agente biológico en el paciente.

60 Se describe adicionalmente un método para determinar la pérdida de eficacia de un agente biológico en un animal debida a la respuesta inmunitaria ocasionada por el agente biológico que comprende administrar el agente biológico al animal en presencia y ausencia de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y

un método para mejorar la eficacia de un agente biológico en un animal que comprende administrar el agente biológico al animal con un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En un undécimo aspecto, esta invención se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de un medicamento. Preferiblemente, el medicamento es para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por Catepsina S.

- 5 Se describe el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de un medicamento para la terapia combinada con un agente biológico, en donde el compuesto de esta invención trata la respuesta inmunitaria causada por el agente biológico. Preferiblemente, el compuesto o los compuestos de la invención se administran antes de la administración del agente biológico. Preferiblemente, el compuesto o los compuestos de la invención se administran concomitantemente con el agente biológico.  
10 Preferiblemente, el compuesto o los compuestos de la invención se administran después de la administración del agente biológico.

### Descripción detallada de la invención

#### 15 Definiciones:

A no ser que se especifique lo contrario, los siguientes términos utilizados en la memoria y las reivindicaciones se definen para los propósitos de esta Solicitud y tienen los siguientes significados.

- 20 "Alicíclico" significa una fracción caracterizada por el reordenamiento de los átomos de carbono en estructuras anulares no aromáticas cerradas p. ej., los anillos de cicloalquilo y heterocicloalquilo definidos en la presente memoria.

- 25 "Alquilo" representado por sí mismo significa un radical alifático saturado, lineal o ramificado que contiene de uno a ocho átomos de carbono, a no ser que se indique lo contrario p. ej., alquilo incluye metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, y similares.

- 30 "Alquileno", a no ser que se indique lo contrario, significa un radical divalente, saturado alifático, lineal o ramificado, que tiene de uno a seis átomos de carbono, p. ej., metileno (-CH<sub>2</sub>-), etileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), trimetileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), tetrametileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) 2-metil tetrametileno (-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), pentametileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), y similares.

- 35 "Alquilsulfonilo" significa un radical -SO<sub>2</sub>R donde R es alquilo según se define en la presente memoria p. ej., metilsulfonilo, etilsulfonilo, y similares.

- "Alquilsulfonilamino" significa un radical NHSO<sub>2</sub>R donde R es alquilo según se define en la presente memoria p. ej., metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, y similares.

- 40 "Alcoxi" hace referencia a un radical -OR donde R es un grupo alquilo como se ha definido anteriormente p. ej., metoxi, etoxi, y similares.

- 45 "Alcoxialquilo" significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis carbonos sustituido con al menos un grupo alcoxi, preferiblemente uno o dos grupos alcoxi, como se ha definido anteriormente, p. ej., 2-metoxi-etilo, 1-, 2-, o 3-metoxipropilo, 2-etoxietilo, y similares.

- "Alcoxicarbonilo" hace referencia a un radical -C(O)OR donde R es un grupo alquilo como se ha definido anteriormente p. ej., metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, y similares.

- 50 "Aminoalquilo" significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis carbonos sustituido con al menos uno, preferiblemente uno o dos, -NRR' donde R es hidrógeno, alquilo, acilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo o heterocicloalquilalquilo y R' es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aminocarbonilo, o aminosulfonilo según se define en la presente memoria p. ej., aminometilo, metilaminoetilo, dimetilaminoetilo, 1,3-diaminopropilo, acetilaminopropilo, y similares.

- 60 "Acilo" hace referencia a un radical -COR donde R es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, o heterocicloalquilo según se define en la presente memoria, p. ej., formilo, acetilo, trifluoroacetilo, benzoilo, piperazin-1-ilcarbonilo, y similares. Cuando R es alquilo éste es referido en la presente solicitud como alquilcarbonilo.

"Acilalquilo" significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis carbonos sustituido con al menos uno, preferiblemente uno o

dos, grupos acilo según se define en la presente memoria p. ej., metilcarbonilmetilo, benzoiletilo, piperidin-1-ilcarbonilmetilo o etilo, y similares.

5 "Aminocarbonilo" significa un radical -CONRR' donde R y R' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, o heterocicloalquilalquilo o R y R' junto con el átomo de nitrógeno al que están anclados forman heterocicloamino según se define en la presente memoria.

10 "Aminosulfonilo" significa un radical -SO<sub>2</sub>NRR' donde R y R' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, o heterocicloalquilalquilo o R y R' junto con el átomo de nitrógeno al que están anclados forman heterocicloamino según se define en la presente memoria.

"Animal" incluye seres humanos, mamíferos no humanos (p. ej., perros, gatos, conejos, vacas, caballos, ovejas, cabras, cerdos, ciervos, y similares) y no mamíferos (p. ej., aves, y similares).

15 "Aromático" hace referencia a una fracción en donde los átomos constitutivos determinan un sistema anular insaturado, todos los átomos en el sistema anular son sp<sup>2</sup> hibridados y el número total de electrones pi es igual a 4n+2,

20 "Arilo" hace referencia a un ensamblaje anular monocíclico o bicíclico fusionado que contiene de 6 a 10 átomos de carbono anulares en donde cada anillo es aromático p. ej., fenilo o naftilo.

"Arioxi" hace referencia a un radical -O-R donde R es arilo como se ha definido anteriormente p. ej., fenoxi, naftiloxi, y similares.

25 "Ariloxycarbonilo" hace referencia a un radical -C(O)OR donde R es arilo como se ha definido anteriormente p. ej., feniloxycarbonilo, naftiloxycarbonilo, y similares.

30 "Aralquilo" hace referencia a un radical -(alquileo)-R donde R es arilo como se ha definido anteriormente p. ej., bencilo, fenetilo, y similares.

"Aralquiloxi" hace referencia a un radical -O-R donde R es aralquilo como se ha definido anteriormente p. ej., benciloxi, fenetiloxi, y similares.

35 "Aralquiloxicarbonilo" hace referencia a un radical -C(O)OR donde R es aralquilo como se ha definido anteriormente p. ej., benciloixycarbonilo, fenetiloxycarbonilo, y similares.

40 "Biológico" significa un agente terapéutico derivado originalmente de organismos vivos para el tratamiento o el manejo de una enfermedad. Sus ejemplos incluyen, pero no están limitados a, proteínas (recombinantes y derivadas de plasma), anticuerpos humanizados o murinos monoclonales o policlonales, toxinas, hormonas, y similares. En la actualidad se encuentran disponibles agentes biológicos para el tratamiento de una variedad enfermedades tales como el cáncer, la artritis reumatoide, y hemofilia.

"Carboxi" hace referencia a un radical -C(O)OH.

45 "Cicloalquilo," hace referencia a un anillo monocíclico saturado monovalente que contiene de tres a ocho átomos de carbono anulares p. ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y similares.

50 "Cicloalquilalquilo" hace referencia a un radical -(alquileo)-R donde R es cicloalquilo como se ha definido anteriormente p. ej., ciclopropilmetilo, ciclobutiletilo, ciclobutilmetilo, y similares.

"Cicloalquiloixycarbonilo" hace referencia a un radical -C(O)OR donde R es cicloalquilo como se ha definido anteriormente p. ej., ciclopropiloxycarbonilo, ciclopentiloxycarbonilo, y similares.

55 "Cicloalquileo" hace referencia a un anillo monocíclico saturado divalente que contiene de tres a ocho átomos de carbono anulares. Por ejemplo, el caso en el que "R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con el átomo de carbono al que están anclados R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> forman cicloalquileo" incluye, pero no está limitado a, el siguiente:



y similares.

60 "Enfermedad" incluye específicamente cualquier estado morbozo de un animal o una parte del mismo e incluye un

estado morbosos que puede estar causado por, o incidir en, la terapia médica o veterinaria aplicada a ese animal, esto es, los "efectos secundarios" de dicha terapia.

"Derivado" representa un agente similar que puede ser rastreado.

"Respuesta inmunitaria deletérea" representa una respuesta inmunitaria que evita el tratamiento eficaz de un paciente o que causa una enfermedad en un paciente. Como ejemplo, la administración a un paciente de un anticuerpo murino ya sea como terapia ya sea como agente diagnóstico ocasiona la producción de anticuerpos anti-ratón humanos que evitan o interfieren en los tratamientos subsiguientes. La incidencia de la formación de anticuerpos frente a monoclonales murinos puros puede exceder el 70% (véanse Khazaeli, M. B. et al. *J. Immunother.* 1994, 15, págs. 42-52; Dillman R. O. et al. *Cancer Biother.* 1994, 9, págs. 17-28; y Reinsberg, J. *Hybridoma.* 1995, 14, págs. 205-208). Otros ejemplos de agentes conocidos que adolecen de respuestas inmunitarias deletéreas son los factores de coagulación de la sangre tales como el factor VIII. Cuando se administra a pacientes con hemofilia A, el factor VIII restaura la capacidad de la sangre para coagular. Aunque el factor VIII es una proteína humana, todavía provoca una respuesta inmunitaria en los hemofílicos ya que el factor VIII endógeno no está presente en su sangre y por lo tanto aparece como un antígeno foráneo para el sistema inmunitario. Aproximadamente 29-33% de los nuevos pacientes producirán anticuerpos que se unirán y neutralizarán el factor VII administrado terapéuticamente (véase Lusher J. M. *Semin Thromb Hemost.* 2002, 28(3), págs. 273-276). Estos anticuerpos neutralizadores requieren la administración de cantidades mayores de factor VIII con el fin de mantener parámetros normales de coagulación de la sangre; un régimen de tratamiento costoso con el fin de inducir tolerancia inmunitaria (véase Briet E et al. *Adv. Exp. Med. Bio.* 2001, 489, págs. 89-97). Otro ejemplo inmunogénico son los vectores adenovirales. La terapia con retrovirales sigue siendo experimental y tiene una utilidad limitada. Una razón es que la aplicación de un virus terapéutico genera una respuesta inmunitaria capaz de bloquear cualquier administración subsiguiente del mismo virus o uno similar (véase Yiping Yang et al. *J. of Virology.* 1995, 69, págs. 2004-2015). Esto garantiza que las terapias retrovirales deben estar basadas en la expresión transitoria de una proteína o la incorporación directa de la secuencia viral al genoma del anfitrión. La búsqueda dirigida ha identificado múltiples epítomos neutralizadores virales reconocidos por los anticuerpos del anfitrión (véase Hanne, Gahery-Segard et al. *J. of Virology* 1998, 72, págs. 2388-2397) sugiriendo que las modificaciones virales no serán suficientes para superar este obstáculo. Esta invención permitirá un proceso por medio del cual una terapia con adenovirales tendrá utilidad para una aplicación repetida. Otro ejemplo de un agente inmunogénico que logra anticuerpos neutralizadores es el agente cosmético bien conocido Bótox. La proteína toxina botulínica es purificada a partir de la fermentación de *Clostridium botulinum*. Como agente terapéutico, se utiliza para trastornos musculares tales como la distonía cervical además de su aplicación cosmética. Después de una exposición repetida, los pacientes generan anticuerpos neutralizadores para la toxina lo que da como resultado una reducción de la eficacia (véanse Birklein F. et al. *Ann Neurol.* 2002, 52, págs. 68-73 y Rollnik, J. D. et al. *Neurol. Clin. Neurophysiol.* 2001, 2001(3), págs. 2-4). Una "respuesta inmunitaria deletérea" también incluye las enfermedades causadas por agentes terapéuticos. Un ejemplo específico de esto es la respuesta inmunitaria a la terapia con eritropoyetina humana recombinante (EPO). La eritropoyetina se utiliza para estimular el crecimiento de los glóbulos y restaurar el recuento de glóbulos rojos en pacientes que han experimentado quimioterapia o diálisis. Un pequeño porcentaje de pacientes desarrolla anticuerpos contra la EPO y por consiguiente no responden ni a la EPO administrada terapéuticamente ni a su propia EPO endógena (véase Casadevall, N. et al., *NEJM* 2002, 346, págs. 469-475). Contraen un trastorno, la aplasia pura de glóbulos rojos, en el que la producción de glóbulos rojos de la sangre se ve severamente disminuida (véase Gershon S. K. et al. *NEJM.* 2002, 346, págs. 1584-1586). Esta complicación de la terapia con EPO es letal si no se trata. Otro ejemplo específico es el anticuerpo murino, OKT3 (también conocido como Orthoclone) un anticuerpo monoclonal dirigido contra el dominio CD-3 de las células T activadas. En las pruebas clínicas 20-40% de los pacientes a los que se ha administrado OKT3 producen anticuerpos frente a la terapia. Estos anticuerpos, además de neutralizar la terapia, también estimulan una fuerte reacción inmunitaria del anfitrión. La reacción inmunitaria es suficientemente grave como para que a los pacientes con títulos elevados de anticuerpos anti-ratón humanos se les impida específicamente ingerir el fármaco (véase la etiqueta del envase de Orthoclone). Un ejemplo final es un agente terapéutico de anticuerpo humano. El Humira<sup>®</sup> es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el TNF y se utiliza para tratar a pacientes con artritis reumatoide. Cuando se ingiere solo ~12% de los pacientes desarrollan anticuerpos neutralizadores. Además, un pequeño porcentaje de los pacientes a los que se administra el fármaco también contrae una afección de tipo lupus eritematoso generalizado que es una respuesta inmunitaria mediada por IgG inducida por el agente terapéutico (véase la etiqueta del envase de Humira).

Otro ejemplo de "respuesta inmunitaria deletérea" es una reacción del anfitrión a fármacos de molécula pequeña. Es sabido por los expertos en la técnica que ciertas estructuras químicas se conjugarán con proteínas del anfitrión para estimular el reconocimiento inmunitario (véanse Ju. C. et al. 2002. *Current Drug Metabolism* 3, págs. 367-377 y Kimber I. et al. 2002, *Toxicologic Pathology* 30, págs. 54-58.) Una porción sustancial de estas reacciones del anfitrión está mediada por IgG. Las "respuestas inmunitarias deletéreas" específicas que están mediadas por IgG incluyen: anemia hemolítica, el síndrome de Steven-Johnson y el Lupus inducido por fármacos.

"Halo" hace referencia a flúor, cloro, bromo o yodo.

"Haloalquilo" hace referencia a alquilo como se ha definido anteriormente sustituido con uno o más, por ejemplo de uno a trece, preferiblemente de uno a siete, átomos de "halo", puesto que tales términos se definen en esta Solicitud. Haloalquilo incluye monohaloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, perhaloalquilo y similares p. ej. clorometilo, diclorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, perfluoroetilo, 2,2,2-trifluoro-1,1-dicloroetilo, y similares.

"Haloalquileno" significa un radical alquileno como se ha definido anteriormente en donde de uno a cuatro, preferiblemente uno o dos hidrógeno átomos en la cadena de alquileno ha o han sido remplazados por uno o varios átomos de flúoro.

"Haloalcoxi" hace referencia a un radical -OR donde R es un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente p. ej., trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, difluorometoxi, y similares.

"Heteroarilo" como grupo o parte de un grupo indica una fracción monocíclica o bicíclica aromática de 5 a 10 átomos anulares en la que uno o más, preferiblemente uno, dos, o tres, del átomo o los átomos anulares se selecciona o seleccionan entre nitrógeno, oxígeno o azufre, siendo los átomos anulares restantes carbono. Los anillos de heteroarilo representativos incluyen, pero no están limitados a, pirrolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, pirazolilo, y similares.

"Heteroariloxi" hace referencia a un radical -O-R donde R es heteroarilo como se ha definido anteriormente p. ej., furaniloxi, piridiniloxi, indoliloxi, y similares.

"Heteroariloxicarbonilo" hace referencia a un radical -C(O)O-R donde R es heteroarilo como se ha definido anteriormente p. ej., piridiniloxicarbonilo, pirimidiniloxicarbonilo, y similares.

"Heteroaralquilo" hace referencia a un radical -(alquileno)-R donde R es heteroarilo como se ha definido anteriormente p. ej., piridinilmetilo, 1- o 2-furaniletilo, imidazolilmetilo, y similares.

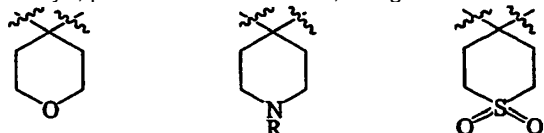
"Heteroaralquilo" hace referencia a un radical -O-R donde R es heteroaralquilo como se ha definido anteriormente p. ej., piridinilmetiloxi, furaniletiloxi, y similares.

"Heteroaralquiloxicarbonilo" hace referencia a un radical -C(O)O-R donde R es heteroaralquilo como se ha definido anteriormente p. ej., piridinilmetiloxicarbonilo, pirimidinilmetiloxicarbonilo, y similares.

"Heterocicloalquilo" hace referencia a un radical mono o bicíclico saturado o parcialmente insaturado, de 4, 5 o 6 átomos de carbono anulares en donde uno o más, preferiblemente uno, dos, o tres de los átomos de carbono anulares son remplazados por un heteroátomo seleccionado entre -N=, -N-, -O-, -S-, -SO-, o -S(O)<sub>2</sub>- y adicionalmente en donde uno o dos átomos de carbono anulares son remplazados opcionalmente por un grupo ceto (-CO-). El anillo de heterocicloalquilo está fusionado opcionalmente a un anillo de cicloalquilo, arilo o heteroarilo según se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos incluyen, pero no están limitados a, imidazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolin-1-óxido, tiomorfolin-1,1-dióxido, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirranilo, tetrahidropirranilo, 1-oxotetrahidropirranilo, 1,1-dioxotetrahidropirranilo, indolinilo, piperazinilo piperidilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, quinuclidinilo, 3,4-dihidroisoquinolinilo, dihidroindolilo, y similares.

Cuando el grupo heterocicloalquilo contiene al menos un átomo de nitrógeno anular éste es referido en la presente memoria como "heterocicloamino" y es un subgrupo del grupo heterocicloalquilo grupo como se ha definido anteriormente.

"Heterociclilalquileno" hace referencia a un grupo heterociclilo divalente, como se define en esta Solicitud, p. ej., el caso en donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con el átomo de carbono al que están anclados R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> forman heterociclilalquileno" incluye, pero no está limitado a, el siguiente:



en el que R es un sustituyente definido en el Compendio de la Invención

"Heterocicloalquilalquilo" hace referencia a un radical -(alquileno)-R donde R es heterocicloalquilo como se ha definido anteriormente p. ej., pirrolidinilmetilo, tetrahidrofuraniletilo, piridinilmetilpiperidinilmetilo, y similares.

"Heterocicloalquiloxicarbonilo" hace referencia a un radical -C(O)OR donde R es heterocicloalquilo como se ha definido anteriormente p. ej., piridiniloxicarbonilo, pirimidiniloxicarbonilo, y similares.

"Hidroxi" significa un radical -OH.

"Hidroxi-alquilo" significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis carbonos sustituido con uno o dos hidroxilo grupos, siempre que si están presentes dos grupos hidroxilo no están ambos sobre el mismo átomo de carbono. Los ejemplos representativos incluyen, pero no están limitados a, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-hidroxietilo, 2,3-dihidroxibutilo, 3,4-dihidroxibutilo y 2-(hidroximetil)-3-hidroxipropilo, preferiblemente 2-hidroxietilo, 2,3-dihidroxipropilo, y 1-(hidroximetil)-2-hidroxietilo.

"Isómeros" representa compuestos de Fórmula (I) que tienen fórmulas moleculares idénticas pero difieren en la naturaleza o la secuencia de enlace de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio. Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes especulares de otro se denominan "diastereómeros" y los estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles se denominan "enantiómeros" o algunas veces "isómeros ópticos". Un átomo de carbono unido a cuatro sustituyentes no idénticos se denomina un "centro quiral". Un compuesto con un centro quiral que tiene dos formas enantioméricas de quiralidad opuesta se denomina "mezcla racémica". Un compuesto que tiene más de un centro quiral tiene  $2^{n-1}$  pares enantioméricos, donde n es el número de centros quirales. Los compuestos con más de un centro quiral pueden existir o bien en forma de un diastereómero individual o bien en forma de una mezcla de diastereómeros, denominada "mezcla diastereoimérica". Cuando un centro quiral está presente, se puede caracterizar un estereoisómero por la configuración absoluta de ese centro quiral. La configuración absoluta hace referencia a la disposición en el espacio de los sustituyentes anclados al centro quiral. Los enantiómeros están caracterizados por la configuración absoluta de sus centros quirales y se describen por las reglas de secuenciación R- y S- de Cahn, Ingold y Prelog. Los convenios para la nomenclatura estereoquímica, los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de los estereoisómeros son bien conocidos en la técnica (p. ej., véase "Advanced Organic Chemistry", 4ª edición, March, Jerry, John Wiley & Sons, Nueva York, 1992). Se entiende que los nombres y los ejemplos utilizados en esta Solicitud para describir los compuestos de Fórmula (I) están destinados a incluir todos los posibles estereoisómeros.

"Opcional" u "opcionalmente" o "puede ser" significan que el evento o circunstancia descritos con posterioridad pueden producirse o no, y que la descripción incluye los casos en los que el evento o la circunstancia se producen y los casos en los que no. Por ejemplo, la expresión "en donde el anillo aromático de R<sup>3</sup> está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo" significa que el anillo aromático puede estar sustituido o no con alquilo con el fin de caer dentro del alcance de la invención.

La presente invención también incluye derivados N-óxido de un compuesto de Fórmula (I). Derivado N-óxido representa un compuesto de Fórmula (I) en el que un átomo de nitrógeno se encuentra en un estado oxidado (esto es, N→O) p. ej., N-óxido de piridina, y que posee la actividad farmacológica deseada.

"Patología" de una enfermedad representa la naturaleza esencial, las causas y el desarrollo de la enfermedad así como los cambios estructurales y funcionales que resultan de los procesos de la enfermedad.

"Farmacéuticamente aceptable" representa aquello que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y que no es deseable ni biológicamente no de otro modo e incluye aquellos es aceptable para uso veterinario así como para uso farmacéutico en seres humanos.

"Sales farmacéuticamente aceptables" representa las sales de los compuestos de Fórmula (I) que son farmacéuticamente aceptables, como se ha definido anteriormente, y que poseen la actividad farmacológica deseada. Tales sales incluyen sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido heptanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido o-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbicyclo[2,2,2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, 4,4'-metilbis(ácido 3-hidroxietano-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropionico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen sales de adición de álcali que pueden formarse cuando los protones ácidos presentes son capaces de reaccionar con bases inorgánicas u orgánicas. Las bases inorgánicas aceptables incluyen hidróxido de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de aluminio e hidróxido de calcio. Las bases orgánicas aceptables incluyen etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-



metilglucamina y similares.

También se describen los profármacos de un compuesto de Fórmula (I). Profármaco representa un compuesto que es convertible *in vivo* por medio de métodos metabólicos (p. ej. por medio de hidrólisis) en un compuesto de Fórmula (I). Por ejemplo, un éster de un compuesto de Fórmula (I) que contiene un grupo hidroxilo puede ser convertible, mediante hidrólisis *in vivo*, en la molécula parental. Alternativamente un éster de un compuesto de Fórmula (I) que contiene un grupo carboxilo puede ser convertible, mediante hidrólisis *in vivo*, en la molécula parental. Los ésteres adecuados de los compuestos de Fórmula (I) que contienen un grupo hidroxilo, son por ejemplo acetatos, citratos, lactatos, tartratos, malonatos, oxalatos, salicilatos, propionatos, succinatos, fumaratos, maleatos, metileno-bis- $\beta$ -hidroxinaftoatos, gentisatos, isetionatos, di-p-toluoiltartratos, metilsulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, p-toluenosulfonatos, ciclohexilsulfamatos y quinatos. Los ésteres adecuados de los compuestos de Fórmula (I) que contienen un grupo carboxilo, son por ejemplo aquellos descritos por Leinweber, F. J. Drug Metab. Res., 1987, 18, página 379. Una clase especialmente útil de ésteres de los compuestos de Fórmula (I) que contienen un grupo hidroxilo, se puede formar a partir de radicales ácidos seleccionados entre los descritos por Bundgaard et al., J. Med Chem., 1989, 32, págs. 2503-2507, e incluyen (aminometil)-benzoatos sustituidos, por ejemplo, dialquilamino-metilbenzoatos en los que dos grupos alquilo pueden estar unidos entre sí y/o interrumpidos por un átomo de oxígeno o por un átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido, p. ej. un átomo de nitrógeno alquilado, más especialmente (morfolino-metil)benzoatos, p. ej. 3- o 4-(morfolinometil)-benzoatos, y (4-alquilpiperazin-1-il)benzoatos, p. ej. 3- o 4-(4-alquilpiperazin-1-il)benzoatos.

"Derivados protegidos" representa derivados de los compuestos de Fórmula (I) en los que uno o varios sitios están bloqueados con grupos protectores. Los derivados protegidos de los compuestos de Fórmula (I) son útiles en la preparación de los compuestos de Fórmula (I) o por sí mismos pueden ser inhibidores activos de catepsina S. Se puede encontrar una lista exhaustiva de grupos protectores adecuados en T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, John Wiley & Sons, Inc. 1999.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" representa aquella cantidad que, cuando se administra a un animal para el tratamiento de una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento de la enfermedad.

"Tratamiento" o "tratar" representa cualquier administración de un compuesto de la presente invención e incluye:

- (1) evitar que se produzca la enfermedad en un animal que puede estar predispuesto a la enfermedad pero que todavía no ha experimentado o presentado la patología o sintomatología de la enfermedad,
- (2) inhibir la enfermedad en un animal que está experimentando o presentado la patología o sintomatología del afectado (esto es, detener el desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología), o
- (3) mejorar la enfermedad en un animal que está experimentando o presentado la patología o sintomatología del afectado (esto es, revertir la patología y/o sintomatología).

"Tratamiento" o "tratar" con respecto a la terapia combinada, esto es, el uso con un agente biológico, representa cualquier administración de un compuesto de la presente invención e incluye:

- (1) evitar que se produzca la respuesta inmunitaria en un animal que puede estar predispuesto a la respuesta inmunitaria pero que todavía no experimenta o presenta la patología o sintomatología de la respuesta inmunitaria,
- (2) inhibir la respuesta inmunitaria en un animal que está experimentando o presentando la patología o sintomatología de la respuesta inmunitaria (esto es, detener el desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología), o
- (3) mejorar la respuesta inmunitaria en un animal que está experimentando o presentando la patología o sintomatología de la respuesta inmunitaria (esto es, reducir el grado o la gravedad, o el alcance o la duración, las manifestaciones evidentes de la respuesta inmunitaria o revertir la patología y/o sintomatología p. ej., la unión y la presentación reducidas de péptidos antigénicos por las moléculas del de clase II del MHC, la activación reducida de las células T y las células B, las respuestas humoral y mediada por células reducidas y, según sea apropiado para la respuesta inmunitaria concreta, una inflamación, congestión, dolor, necrosis reducidas, una reducción de la pérdida en la eficacia de un agente biológico, y similares).

La expresión "donde el anillo aromático o alicíclico en R<sup>5</sup> está sustituido opcionalmente con uno, dos, o tres R<sup>a</sup> seleccionados independientemente entre alquilo, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, haloalcoxi, o halo; o sustituido opcionalmente con uno o dos R<sup>b</sup> seleccionados independientemente entre hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, haloalcoxi, halo, carboxilo, o alcoxycarbonilo y un R<sup>c</sup> seleccionado entre hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, ....." en la definición de R<sup>5</sup> en el compuesto de Fórmula (I) significa que todos los anillos aromáticos y alicíclicos dentro del alcance de R<sup>5</sup> ya sea unidos directamente o indirectamente (p. ej., R<sup>5</sup> es cicloalquilalquilo, -alquilen-X-R<sup>9</sup> donde X se define como en el Compendio de la Invención y R<sup>9</sup> es arilo, aralquilo, etc., ..) están opcionalmente sustituidos con R<sup>a</sup>, o R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup>, o R<sup>c</sup> solo.

**Realizaciones Preferidas**

I. Se prefieren ciertos compuestos de Fórmula (I) dentro del alcance más amplio mostrado en el Compendio de la Invención. Por ejemplo:

- 5
1. (A) Un grupo preferido de compuestos es aquel en donde:  
 $R^1$  es hidrógeno o metilo, preferiblemente hidrógeno;  
 $R^2$  es ciclopropilo, 1-feniletilo [ $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}_3$ ], o 1H-pirazol-5-ilo; preferiblemente ciclopropilo.
- 10 (1) Dentro del grupo (A) preferido anteriormente y del grupo más preferido contenido en el mismo, un grupo más preferido de compuestos es aquel en donde  $R^3$  es hidrógeno y  $R^4$  es alquilo, preferiblemente metilo, etilo, propilo o butilo, más preferiblemente  $R^4$  es etilo o propilo.
- 15 (2) Dentro del grupo (A) preferido anteriormente y del grupo más preferido contenido en el mismo, un grupo más preferido de compuestos es aquel en donde  $R^3$  es alquilo, preferiblemente metilo o etilo y  $R^4$  es alquilo, preferiblemente metilo, etilo, propilo o butilo, más preferiblemente  $R^4$  es metilo. Preferiblemente,  $R^3$  y  $R^4$  are metilo.
- 20 (3) Dentro del grupo (A) preferido anteriormente y de los grupos más preferidos contenidos en el mismo, un grupo más preferido de compuestos es aquel en donde  $R^3$  y  $R^4$  junto con el átomo de carbono al que están anclados forman cicloalquileo, preferiblemente ciclopropileno, ciclopentileno, o ciclohexileno, más preferiblemente ciclopropileno.
- 25 (4) Dentro del grupo (A) preferido anteriormente y del grupo más preferido contenido en el mismo, un grupo más preferido de compuestos es aquel en donde  $R^3$  y  $R^4$  junto con el átomo de carbono al que están anclados forman piperidin-4-ilo sustituido en el átomo de nitrógeno con etilo, 2,2,2-trifluoroetilo o ciclopropilo, tetrahidropiran-4-ilo, tetrahidrotiopiran-4-ilo, o 1,1-dioxotetrahidrotiopiran-4-ilo.
- 30 (i) Dentro de los grupos preferidos anteriores (A) y A(1-4) y de los grupos más preferidos contenidos en el mismo, un grupo más preferido de compuestos es aquel en donde  $R^6$  es haloalquilo, preferiblemente, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, 1,1,2,2,3,3,3-heptafluoropropilo y  $R^7$  y  $R^8$  son hidrógeno.
- 35 (ii) Dentro de los grupos preferidos anteriores (A) y A(1-4) y de los grupos más preferidos contenidos en el mismo, un grupo más preferido de compuestos es aquel en donde  $R^6$  es haloalquilo, preferiblemente, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, o 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo,  $R^7$  es haloalquilo, preferiblemente, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, o 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, y  $R^8$  es hidrógeno.
- 40 (iii) Dentro de los grupos preferidos anteriores (A) y A(1-4) y de los grupos más preferidos contenidos en el mismo, un grupo más preferido de compuestos es aquel en donde  $R^6$  es haloalquilo, preferiblemente, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, o 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo,  $R^7$  es alquilo, preferiblemente, metilo, etilo, o propilo, y  $R^8$  es hidrógeno.
- 45 (iv) Dentro de los grupos preferidos anteriores (A) y A(1-4) y de los grupos más preferidos contenidos en el mismo, un grupo más preferido de compuestos es aquel en donde  $R^6$  es haloalquilo, preferiblemente, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, o 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo,  $R^7$  es haloalquilo, preferiblemente, trifluorometilo o 2,2,2-trifluoroetilo, y  $R^8$  es arilo sustituido opcionalmente con uno, dos, o tres  $R^e$ . Preferiblemente  $R^8$  es fenilo, 4-fluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, o 3,5-difluorofenilo. Más preferiblemente,  $R^6$  y  $R^7$  are trifluorometilo y  $R^8$  es fenilo, 4-fluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, o 3,5-difluorofenilo.
- 50 (iv) Dentro de los grupos preferidos anteriores (A) y A(1-4) y de los grupos más preferidos contenidos en el mismo, un grupo más preferido de compuestos es aquel en donde  $R^6$  es haloalquilo, preferiblemente, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, o 1,1,2,2,3-pentafluoroetilo,  $R^7$  es alquilo, preferiblemente, metilo o etilo, y  $R^8$  es arilo sustituido opcionalmente con uno, dos, o tres  $R^e$ . Preferiblemente  $R^8$  es fenilo, 4-fluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, o 3,5-difluorofenilo. Más preferiblemente,  $R^6$  es trifluorometilo y  $R^7$  es metilo y  $R^8$  es fenilo, 4-fluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, o 3,5-difluorofenilo.
- 55 (v) Dentro de los grupos preferidos anteriores (A) y A(1-4) y de los grupos más preferidos contenidos en el mismo, un grupo más preferido de compuestos es aquel en donde  $R^6$  es haloalquilo, preferiblemente, trifluorometilo, difluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, o 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo,  $R^7$  es hidrógeno, y  $R^8$  es arilo sustituido opcionalmente con uno, dos, o tres  $R^e$ . Preferiblemente  $R^8$  is fenilo, 4-fluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, o 3,5-difluorofenilo. Más preferiblemente,  $R^6$  es trifluorometilo y  $R^8$  es fenilo, 4-fluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, o 3,5-difluorofenilo, preferiblemente 2,4-difluorofenilo.
- 60 (vi) Dentro de los grupos preferidos anteriores (A) y A(1-4) y de los grupos más preferidos contenidos en el mismo, un grupo más preferido de compuestos es aquel en donde  $R^6$  es haloalquilo, preferiblemente, trifluorometilo, 2,2,2-

- trifluoroetilo, o 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo,  $R^7$  es haloalquilo, preferiblemente, trifluorometilo o 2,2,2-trifluoroetilo, y  $R^8$  es heteroarilo sustituido opcionalmente con uno, dos, o tres  $R^e$ . Preferiblemente  $R^8$  es indol-5-ilo, benzoxazol-5-ilo, tiofen-3-ilo, tiofen-2-ilo, furan-2-ilo, piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, imidazol-5-ilo, pirimidin-2-ilo, pirazin-2-ilo, pirimidin-5-ilo, pirimidin-4-ilo, piridazin-4-ilo, isoxazol-4-ilo, imidazol-2-ilo, [1,2,3]tiadiazol-4-ilo, imidazol-4-ilo, pirazol-4-ilo, tiazol-2-ilo, pirazol-4-ilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo sustituido opcionalmente con uno o dos metilo.
- (vii) Dentro de los grupos preferidos anteriores (A) y A(1-4) y de los grupos más preferidos contenidos en el mismo, un grupo más preferido de compuestos es aquel en donde  $R^6$  es haloalquilo, preferiblemente, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, o 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo,  $R^7$  es alquilo, preferiblemente, metilo o etilo, y  $R^8$  es heteroarilo sustituido opcionalmente con uno, dos, o tres  $R^e$ . Preferiblemente  $R^8$  es indol-5-ilo, benzoxazol-5-ilo, tiofen-3-ilo, tiofen-2-ilo, furan-2-ilo, piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, imidazol-5-ilo, pirimidin-2-ilo, pirazin-2-ilo, pirimidin-5-ilo, pirimidin-4-ilo, piridazin-4-ilo, isoxazol-4-ilo, imidazol-2-ilo, [1,2,3]tiadiazol-4-ilo, imidazol-4-ilo, pirazol-4-ilo, tiazol-2-ilo, pirazol-4-ilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo sustituido opcionalmente con uno o dos metilo.
- (viii) Dentro de los grupos preferidos anteriores (A) y A(1-4) y de los grupos más preferidos contenidos en el mismo, un grupo más preferido de compuestos es aquel en donde  $R^6$  es haloalquilo, preferiblemente, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, o 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo,  $R^7$  es hidrógeno, y  $R^8$  es heteroarilo sustituido opcionalmente con uno, dos, o tres  $R^e$ . Preferiblemente  $R^8$  es indol-5-ilo, benzoxazol-5-ilo, tiofen-3-ilo, tiofen-2-ilo, furan-2-ilo, piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, imidazol-5-ilo, pirimidin-2-ilo, pirazin-2-ilo, pirimidin-5-ilo, pirimidin-4-ilo, piridazin-4-ilo, isoxazol-4-ilo, imidazol-2-ilo, [1,2,3]tiadiazol-4-ilo, imidazol-4-ilo, pirazol-4-ilo, tiazol-2-ilo, pirazol-4-ilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo sustituido opcionalmente con uno o dos metilo.
- (a) Dentro de los grupos preferidos anteriores (A), A(1-4), A(i-viii) y A(1-4)(i-viii), y de los grupos más preferidos contenidos en el mismo, un grupo incluso más preferido de compuesto es aquel en donde  $R^5$  es cicloalquilalquilo sustituido opcionalmente con uno, dos, o tres  $R^a$  seleccionados independientemente entre alquilo o halo o un  $R^c$  seleccionado entre aralquilo o heteroaralquilo, preferiblemente 1-metilciclopentilmetilo, 1-metilciclohexilmetilo, 1-metilciclobutilmetilo, 1-metil-3,3-difluorociclobutilmetilo, 1-metil-4,4-difluorociclohexilmetilo, 1-bencil-ciclopropilmetilo, 1-tiazol-2-ilmetilciclopropilmetilo, o 1-metil-3,3-difluorociclopentilmetilo.
- (b) Dentro de los grupos preferidos anteriores (A), A(1-4), A(1-viii) y A(i-4)(i-viii), y de los grupos más preferidos contenidos en el mismo, un grupo incluso más preferido de compuesto es aquel en donde  $R^5$  es alquilo, preferiblemente 2,2-dimetilpropilo, 3,3-dimetilpentilo, 2,2,3,3-tetrametilbutilo.
- (c) Dentro de los grupos preferidos anteriores (A), A(1-4), A(1-viii) y A(i-4)(i-viii), y de los grupos más preferidos contenidos en el mismo, un grupo incluso más preferido de compuesto es aquel en donde  $R^5$  es haloalquilo, preferiblemente 2,2-dicloroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2,2-trifluorometiletilo, o 2,2,2-trifluoroetilo.
- (e) Dentro de los grupos preferidos anteriores (A), A(1-4), A(i-viii) y A(1-4)(i-viii), y de los grupos más preferidos contenidos en el mismo, un grupo incluso más preferido de compuesto es aquel en donde  $R^5$  es aralquilo sustituido opcionalmente con uno, dos, o tres  $R^a$  seleccionados independientemente entre alquilo, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, haloalcoxi, ciano, o halo; o sustituido opcionalmente con uno o dos  $R^b$  seleccionados independientemente entre hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, haloalcoxi, halo, carboxilo, o alcóxicarbonilo y un  $R^c$  seleccionado entre hidroxialquilo, alcóxialquilo, aminoalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, acilo, ariloxicarbonilo, aralquilo, heteroariloxicarbonilo, heteroaralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, ariloxi, heteroariloxi, aralquilo, heteroaralquilo, aminocarbonilo, aminosulfonilo, o  $-SO_2R^{11}$  (donde  $R^{11}$  es alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo); y adicionalmente en donde el anillo aromático o alicíclico en  $R^c$  está sustituido opcionalmente con uno, dos, o tres  $R^d$  seleccionados independientemente entre alquilo, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, haloalcoxi, o halo. Preferiblemente,  $R^5$  es bencilo, 4-metoxibencilo, 3,4-diclorobencilo, 2-clorobencilo, 4-etoxibencilo, bifen-4-ilmetilo, naft-1-ilmetilo, naft-2-ilmetilo, 4-clorobencilo, 3-clorobencilo, 4-fluorobencilo, 2-fenetilo, 4-hidroxibencilo, 2-(4-hidroxifenil)etilo, 2,6-difluorobencilo, bifenil-3-ilmetilo, 3-fenilpropilo, o 2,2-dimetil-3-fenilpropilo. Preferiblemente,  $R^5$  es 2-clorobencilo, 3-clorobencilo, o 4-fluorobencilo.
- (g) Dentro de los grupos preferidos anteriores (A), A(1-4), A(i-viii) y A(1-4)(i-viii), y de los grupos más preferidos contenidos en el mismo, un grupo incluso más preferido de compuesto es aquel en donde  $R^5$  es  $-(alquilen)-S(O)_2-R^9$  donde  $R^9$  es alquilo, preferiblemente  $R^5$  es metilsulfonilmetilo, etilsulfonilmetilo, propil-1-sulfonilmetilo, 2-metilpropilsulfonilmetilo, 2-metil-sulfoniletilo, o 2-etilsulfoniletilo.
- (h) Dentro de los grupos preferidos anteriores (A), A(1-4), A(i-viii) y A(1-4)(i-viii), y de los grupos más preferidos contenidos en el mismo, un grupo incluso más preferido de compuesto es aquel en donde  $R^5$  es  $-(alquilen)-S(O)_2-R^9$  donde  $R^9$  es arilo o aralquilo sustituido opcionalmente con uno, dos, o tres  $R^a$  seleccionados independientemente entre alquilo, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, haloalcoxi, ciano, o halo; o sustituido opcionalmente con uno o dos  $R^b$  seleccionados independientemente entre hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, haloalcoxi,

halo, carboxi, o alcóxicarbonilo y un R<sup>c</sup> seleccionado hidroxialquilo, alcóxialquilo, aminoalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, acilo, ariloxicarbonilo, aralquioxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo, heteroaralquioxicarbonilo, ariloxi, heteroariloxi, aralquilo, heteroaralquilo, aminocarbonilo, aminosulfonilo, o -SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup> (donde R<sup>11</sup> es alquilo, arilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo); y adicionalmente en donde el anillo aromático o alicíclico en R<sup>c</sup> está sustituido opcionalmente con uno, dos, o tres R<sup>d</sup> seleccionados independientemente entre alquilo, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, haloalcoxi, o halo. Preferiblemente R<sup>d</sup> es 2-difluorometoxifenilmetanosulfonilmetilo, 2-fenilsulfonilmetilo, 4-fluorofenilmetanosulfonilmetilo, 4-aminocarbonilfenilmetanosulfonilmetilo, 4-piperazin-1-ilfenilmetanosulfonilmetilo, 2-fluorofenilmetanosulfonilmetilo, 3-fluorofenilmetanosulfonilmetilo, 2,4,6-trifluorofenilmetanosulfonilmetilo, 2-, 3-, o 4-trifluorometilfenilmetanosulfonilmetilo, fenilmetanosulfonilmetilo, 2-(2-, 3-, o 4-trifluorometilfenil)sulfonilmetilo, o 2-(2-, 3-, o 4-fluorofenil)sulfonilmetilo.

(i) Dentro de los grupos preferidos anteriores (A), A(1-4), A(i-viii) y A(1-4)(i-viii), y de los grupos más preferidos contenidos en el mismo, un grupo incluso más preferido de compuesto es aquel en donde R<sup>e</sup> es  
 15 -(alquilen)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>9</sup> donde R<sup>9</sup> es heteroarilo o heteroaralquilo sustituido opcionalmente con uno, dos, o tres R<sup>a</sup> seleccionados independientemente entre alquilo, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, haloalcoxi, ciano, o halo; o sustituido opcionalmente con uno o dos R<sup>b</sup> seleccionados independientemente entre hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, haloalcoxi, halo, carboxi, o alcóxicarbonilo y un R<sup>c</sup> seleccionado entre hidroxialquilo, alcóxialquilo, aminoalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, acilo, ariloxicarbonilo, aralquioxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo, heteroaralquioxicarbonilo, ariloxi, heteroariloxi, aralquilo, heteroaralquilo, aminocarbonilo, aminosulfonilo, o -SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup> (donde R<sup>11</sup> es alquilo, arilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo); y adicionalmente en donde el anillo aromático o alicíclico en R<sup>c</sup> está sustituido  
 20 opcionalmente con uno, dos, o tres R<sup>d</sup> seleccionados independientemente entre alquilo, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, haloalcoxi, o halo. Preferiblemente R<sup>d</sup> es piridin-2-ilmetanosulfonilmetilo, piridin-3-ilmetanosulfonilmetilo, piridin-4-ilmetanosulfonilmetilo, 3-difluorometoxipiridin-2-ilmetanosulfonilmetilo, 2-difluorometoxipiridin-3-ilmetanosulfonilmetilo, 4-difluorometoxipiridin-3-ilmetanosulfonilmetilo, 3-difluorometoxipiridin-4-ilmetanosulfonilmetilo, pirimidin-2-ilmetanosulfonilmetilo, pirimidin-5-ilmetanosulfonilmetilo, 3-trifluorometilpiridin-2-ilmetanosulfonilmetilo, 4-trifluorometilpiridin-3-ilmetanosulfonilmetilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilmetanosulfonilmetilo, 2-fluorofuran-5-ilmetanosulfonilmetilo, 2-metilazol-4-ilmetanosulfonilmetilo, furan-2-ilmetanosulfonilmetilo, 2-piridin-2-iletanosulfonilmetilo, 2-piridin-3-iletanosulfonilmetilo, 2-piridin-4-iletanosulfonilmetilo, 2-piridin-3-ilsulfonilmetilo, 2-piridin-4-ilsulfonilmetilo, 3-piridin-3-ilsulfonilpropilo, 1,3,5-triazin-2-ilmetanosulfonilmetilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilmetanosulfonilmetilo, oxazol-5-ilmetanosulfonilmetilo, tiazol-5-ilmetanosulfonilmetilo, o tiazol-2-ilmetanosulfonilmetilo.

(k) Dentro de los grupos preferidos anteriores (A), A(1-4), A(i-viii) y A(1-4)(i-viii), y de los grupos más preferidos contenidos en el mismo, un grupo incluso más preferido de compuesto es aquel en donde R<sup>e</sup> es  
 35 -(alquilen)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>9</sup> donde R<sup>9</sup> es cicloalquilalquilo, preferiblemente R<sup>e</sup> es ciclopropilmetilsulfonilmetilo.

(1) Dentro de los grupos preferidos anteriores (A), A(1-4), A(i-viii) y A(1-4)(i-viii), y de los grupos más preferidos contenidos en el mismo, R<sup>e</sup> es etilsulfonilmetilo, 2-metilsulfonilmetilo, 2-metilpropilsulfonilmetilo, bencenosulfonilmetilo, 2-fenilsulfonilmetilo, naft-2-ilmetanosulfonilmetilo, bifenil-2-ilmetanosulfonilmetilo, bifenil-4-ilmetanosulfonilmetilo, fenilmetanosulfonilmetilo, 2-fenilmetanosulfonilmetilo, 4-terc-butilfenilmetanosulfonilmetilo, 2-fluorofenilmetanosulfonilmetilo, 3-fluorofenilmetano-sulfonilmetilo, 4-fluorofenilmetanosulfonilmetilo, 2-clorofenilmetanosulfonilmetilo, 3-clorofenilmetanosulfonilmetilo, 4-clorofenilmetanosulfonilmetilo, 2-metoxifenilmetanosulfonilmetilo, 4-metoxifenilmetanosulfonilmetilo, 2-trifluorometoxifenilmetanosulfonilmetilo, 3-trifluorometoxifenilmetanosulfonilmetilo, 4-trifluorometoxifenilmetanosulfonilmetilo, 2-trifluorometilfenilmetanosulfonilmetilo, 3-trifluorometilfenilmetanosulfonilmetilo, 4-trifluorometilfenilmetanosulfonilmetilo, 2-cianofenilmetanosulfonilmetilo, 3-cianofenilmetanosulfonilmetilo, 2-bromofenilmetanosulfonilmetilo, 2-metilfenilmetanosulfonilmetilo, 3-metilfenilmetanosulfonilmetilo, 4-metilfenilmetanosulfonilmetilo, 2-(4-trifluorometoxibencenosulfonil)etilo, 2-(3-trifluorometoxibencenosulfonil)etilo, 2-(2-trifluorometoxibencenosulfonil)etilo, 2-difluorometoxifenilmetanosulfonilmetilo, 3-difluorometoxifenilmetanosulfonilmetilo, 4-difluorometoxifenilmetanosulfonilmetilo, 2-(4-difluorometoxibencenosulfonil)etilo, 2-(2-difluorometoxibencenosulfonil)etilo, 2-(3-difluorometoxibencenosulfonil)etilo, 3-cloro-2-fluorofenilmetanosulfonilmetilo, 3,5-dimetilfenilmetanosulfonilmetilo, 3,5-bis-trifluorometilfenilmetanosulfonilmetilo, 2,5-difluorofenilmetanosulfonilmetilo, 2,6-difluorofenilmetanosulfonilmetilo, 2,3-difluorofenilmetanosulfonilmetilo, 3,4-difluorofenilmetanosulfonilmetilo, 2,4-difluorofenilmetanosulfonilmetilo, 2,5-diclorofenilmetanosulfonilmetilo, 3,4-diclorofenilmetanosulfonilmetilo, 2,6-diclorofenilmetanosulfonilmetilo, 2-fluoro-3-metilfenilmetanosulfonilmetilo, 4-fluoro-2-trifluorometoxifenilmetanosulfonilmetilo, 2-fluoro-6-trifluorometilfenilmetanosulfonilmetilo, 2-fluoro-3-trifluorometilfenilmetanosulfonilmetilo, 2-fluoro-4-trifluorometilfenilmetanosulfonilmetilo, 2-fluoro-5-trifluorometilfenilmetanosulfonilmetilo, 4-fluoro-3-trifluorometilfenilmetanosulfonilmetilo, 2-cloro-5-trifluorometilfenilmetanosulfonilmetilo, 2,4,6-trifluorofenilmetanosulfonilmetilo, 2,4,5-trifluorofenilmetanosulfonilmetilo, 2,3,4-trifluorofenilmetanosulfonilmetilo, 2,3,5-trifluorofenilmetanosulfonilmetilo, 2,5,6-trifluorofenilmetanosulfonilmetilo, 3,4,5-trimetoxifenilmetanosulfonilmetilo, piridin-2-ilmetanosulfonilmetilo, piridin-3-ilmetanosulfonilmetilo, piridin-4-ilmetanosulfonilmetilo, 2-(piridin-2-ilsulfonil)etilo, 2-(piridin-4-ilsulfonil)etilo, oxipiridin-2-ilmetanosulfonilmetilo, ciclohexilmetanosulfonilmetilo, ciclohexilmetanosulfonilmetilo,

ciclopropilmetanosulfonilmetilo, tiofeno-2-sulfonilmetilo, 5-clorotien-2-ilmetanosulfonilmetilo, o 3,5-dimetilisoxazol-4-ilmetanosulfonilmetilo.

5 (m) Dentro de los grupos preferidos anteriores (A), A(1-4), A(i-viii) y A(1-4)(i-viii), y de los grupos más preferidos contenidos en el mismo, R<sup>5</sup> es 1-etoxicarbonilpiperidin-4-ilmetilo, 1-metilpiperidin-4-ilmetilo, 2-tetrahidropiran-4-iletilo, pirrolidin-1-ilmetilo, piperidin-1-ilmetilo, morfolin-4-ilmetilo, 2-morfolin-4-iletilo, tiomorfolin-4-ilmetilo, 1-oxo-tiomorfolin-4-ilmetilo, 1,1-dioxotiomorfolin-4-ilmetilo, tetrahidropiran-4-ilmetilo, 1-oxotetrahidropiran-4-ilmetilo, 1,1-dioxotetrahidropiran-4-ilmetilo, 1-metilpiperazin-4-ilmetilo, benciloximetilo, etoximetilo, isopropiloximetilo, 2-piperidin-1-il-etilo, 2-pirrolidin-1-iletilo, *terc*-butiloximetilo, imidazol-4-ilmetilo, indol-3-ilmetilo, indol-2-ilmetilo, 1-bencilimidazol-4-ilmetilo, 4-etil-4-metilpiperidin-1-ilmetilo, indol-1-ilmetilo, 1-metil-piperidin-2-ilmetilo, 2,2,-difluoro-3-tien-2-ilmetilo, o piridin-4-ilmetilo.

15 (n) Dentro de los grupos preferidos anteriores (A), A(1-4), A(i-viii) y A(1-4)(i-viii), y de los grupos más preferidos contenidos en el mismo, R<sup>5</sup> es 3,5-dimetilisoxazol-4-ilmetanosulfonilmetilo; 2-CF<sub>3</sub>metilfenilmetano-sulfonilmetilo, 3-CF<sub>3</sub>piridin-2-ilmetanosulfonilmetilo, 2-F-furan-5-ilmetanosulfonil-metilo, 2-metil-tiazol-4-ilmetanosulfonilmetilo, tetrahidropiran-4-ilmetano-sulfonilmetilo, 1,1-dioxo-1λ<sup>6</sup>-hexahidropiran-4-ilmetanosulfonilmetilo, 1-etilpiperidin-4-ilmetanosulfonilmetilo, 2-oxo-tetrahidropirimidin-4-ilmetano-sulfonilmetilo, 1-etil-2-oxopiperidin-4-ilmetanosulfonilmetilo, 1-acetilpiperidin-4-ilmetanosulfonilmetilo, 1-etoxicarbonilpiperidin-4-ilmetanosulfonilmetilo, 1-metilsulfonilpiperidin-4-ilmetanosulfonilmetilo, 1-ciclopropilpiperidin-4-ilmetano-sulfonilmetilo, 1-acetilazetidín-3-ilmetanosulfonilmetilo, 1-etoxicarbonilazetidín-3-ilmetanosulfonilmetilo, 1-metilsulfonilazetidín-3-ilmetanosulfonilmetilo, 1-etilazetidín-3-ilmetanosulfonilmetilo, 1-ciclopropilazetidín-3-ilmetanosulfonilmetilo furan-2-ilmetanosulfonilmetilo, difluoro-(4-fluorofenil)metanosulfonilmetilo, difluoro-(pirazin-2-il)metanosulfonilmetilo, difluoro-(2-difluorometoxifenil)-metanosulfonilmetilo, 1-acetilpiperidin-4-ilsulfonilmetilo, 1-etoxicarbonilpiperidin-4-ilsulfonilmetilo, 1-ciclopropilpiperidin-4-ilsulfonilmetilo, 2-(piridin-2-il)etanosulfonil-metilo, 2-(piridin-3-il)etanosulfonilmetilo, 2-(piridin-4-il)etanosulfonilmetilo, 3-(piridin-2-il)propanosulfonilmetilo, 2,6-difluorofenilmetanosulfonilo, [1,3,5]triazin-2-ilmetanosulfonilmetilo, [1,3,4]tiadiazol-2-ilmetanosulfonilmetilo, oxazol-5-ilmetano-sulfonilmetilo, tiazol-5-ilmetanosulfonilmetilo, 4-fluorofenilmetanosulfonilmetilo, 4-aminocarbonilfenilmetanosulfonilmetilo, 4-piperazin-4-ilfenilmetanosulfonilmetilo, 5-fluoroindol-3-ilmetanosulfonilmetilo, 4,6-difluoroindol-3-ilmetanosulfonilmetilo, 1-metilindol-3-ilmetanosulfonilmetilo, 4-fluoroindol-3-ilmetanosulfonilmetilo, 2-(5-fluoroindol-3-il)etanosulfonilmetilo, 2-(4,6-difluoroindol-3-il)etanosulfonilmetilo, 2-(1-metilindol-3-il)etanosulfonilmetilo, 2-(4-fluoroindol-3-il)etanosulfonilmetilo, 2-quinolin-3-iletanosulfonilmetilo, 2-quinolin-2-iletanosulfonilmetilo, isoquinolin-3-ilmetano-sulfonilmetilo, 2-(isoquinolin-3-il)etanosulfonilmetilo, 2,4-difluoropiridin-3-ilmetano-sulfonilmetilo, 3,4-difluoropiridin-4-ilmetanosulfonilmetilo, 2-(2,4-difluoropiridin-3-il)etanosulfonilmetilo, 2-(3,4-difluoropiridin-4-il)etanosulfonilmetilo, fluoro-(2,4-difluoropiridin-3-il)metanosulfonilmetilo, fluoro-(3,4-difluoropiridin-4-il)metano-sulfonilmetilo, 2,4-diCF<sub>3</sub>piridin-3-ilmetanosulfonilmetilo, 3,4-diCF<sub>3</sub>piridin-4-ilmetano-sulfonilmetilo, 2-(2,4-diCF<sub>3</sub>piridin-3-il)etanosulfonilmetilo, 2-(3,4-diCF<sub>3</sub>piridin-4-il)etanosulfonilmetilo, fluoro-(2,4-diCF<sub>3</sub>piridin-3-il)metanosulfonilmetilo, fluoro-(3,4-diCF<sub>3</sub>piridin-4-il)metanosulfonilmetilo, 4-F-piridin-3-ilmetanosulfonilmetilo, 3-F-piridin-5-ilmetanosulfonilmetilo, 2-F-piridin-5-ilmetanosulfonilmetilo, 2-F-piridin-3-ilmetanosulfonilmetilo, 5-F-piridin-2-ilmetanosulfonilmetilo, 4-F-piridin-2-ilmetano-sulfonilmetilo, 4-F-1-oxopiridin-3-ilmetanosulfonilmetilo, 3-F-1-oxopiridin-5-ilmetano-sulfonilmetilo, 2-F-1-oxopiridin-5-ilmetanosulfonilmetilo, 2-F-1-oxopiridin-3-ilmetano-sulfonilmetilo, 5-F-1-oxopiridin-2-ilmetanosulfonilmetilo, 4-F-1-oxopiridin-2-ilmetano-sulfonilmetilo, 4-CF<sub>3</sub>-piridin-2-ilmetanosulfonilmetilo, 3-CF<sub>3</sub>-piridin-5-ilmetano-sulfonilmetilo, 3-F-piridin-2-ilmetanosulfonilmetilo, 2-CF<sub>3</sub>-piridin-3-ilmetano-sulfonilmetilo, 4-CF<sub>3</sub>-1-oxopiridin-2-ilmetanosulfonilmetilo, 3-CF<sub>3</sub>-1-oxopiridin-5-ilmetanosulfonilmetilo, 3-F-1-oxopiridin-2-ilmetanosulfonilmetilo, 2-CF<sub>3</sub>-1-oxopiridin-3-ilmetanosulfonilmetilo, 5-CF<sub>3</sub>-1-oxopiridin-2-ilmetanosulfonilmetilo, 2-CH<sub>3</sub>-piridin-6-ilmetanosulfonilmetilo, 3-CH<sub>3</sub>-piridin-2-ilmetanosulfonilmetilo, 4-CH<sub>3</sub>-piridin-3-ilmetanosulfonilmetilo, 3-CH<sub>3</sub>-piridin-4-ilmetanosulfonilmetilo, 2-(2-CH<sub>3</sub>-piridin-6-il)etanosulfonilmetilo, 2-(3-CF<sub>3</sub>.piridin-2-il)etanosulfonilmetilo, 2-(4-CF<sub>3</sub>-piridin-3-il)etanosulfonilmetilo, 2-(3-CF<sub>3</sub>-piridin-4-il)etanosulfonilmetilo, 2-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-piridin-6-ilmetanosulfonilmetilo, 3-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-piridin-2-ilmetanosulfonilmetilo, 4-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-piridin-3-ilmetanosulfonilmetilo, 3-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-piridin-4-ilmetanosulfonilmetilo, 2-(2-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-piridin-6-il)etanosulfonilmetilo, 2-(3-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-piridin-2-il)etanosulfonilmetilo, 2-(4-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-piridin-3-il)etanosulfonilmetilo, 2-(3-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-piridin-4-il)etanosulfonilmetilo, 2-(2-CH<sub>3</sub>-piridin-3-il)etanosulfonilmetilo, 2-CF<sub>3</sub>-piridin-3-ilmetanosulfonilmetilo, 2-(3-CF<sub>3</sub>-piridin-4-il)etanosulfonilmetilo, 3-CF<sub>3</sub>-piridin-4-ilmetanosulfonilmetilo, cinnolin-3-ilmetano-sulfonilmetilo, 2-(cinnolin-3-il)etanosulfonilmetilo, ftalazin-1-ilmetanosulfonilmetilo, 2-(ftalazin-1-il)etanosulfonilmetilo, 2-(quinoxalin-2-il)etanosulfonilmetilo, quinazolin-2-ilmetanosulfonilmetilo, 2-(quinazolin-2-il)etanosulfonilmetilo, [1,8]naftiridin-2-ilmetanosulfonilmetilo, 2-([1,8]naftiridin-2-il)etanosulfonilmetilo, [1,8]naftiridin-3-ilmetanosulfonilmetilo, 2-( [1,8]naftiridin-3-il)etanosulfonilmetilo, 3-Cl-piridin-2-ilmetanosulfonilmetilo, 4-Cl-piridin-3-ilmetanosulfonilmetilo, 3-Cl-piridin-4-ilmetano-sulfonilmetilo, 3-F-piridin-2-ilmetanosulfonilmetilo, 4-F-piridin-3-ilmetanosulfonilmetilo, 3-F-piridin-4-ilmetanosulfonilmetilo, isoquinolin-4-ilmetanosulfonilmetilo, 6-fenilpiridin-2-ilmetanosulfonilmetilo, 3-fenilpiridin-2-ilmetanosulfonilmetilo, 4-fenilpiridin-3-ilmetanosulfonilmetilo, 3-fenilpiridin-4-ilmetanosulfonilmetilo, 2-(6-fenilpiridin-2-il)etanosulfonilmetilo, 2-(3-fenilpiridin-2-il)etanosulfonilmetilo, 2-(4-fenilpiridin-3-il)etanosulfonilmetilo, 2-(3-fenilpiridin-4-il)etanosulfonilmetilo, 6-(piridin-2-il)piridin-2-ilmetanosulfonilmetilo, 3-(piridin-2-il)piridin-2-ilmetanosulfonilmetilo, 4-(piridin-2-il)piridin-3-ilmetanosulfonilmetilo, 3-(piridin-2-il)piridin-4-ilmetanosulfonilmetilo, 2-[6-(piridin-2-il)piridin-2-il]etanosulfonilmetilo, 2-[3-(piridin-2-il)piridin-2-il]etanosulfonilmetilo, 2-[4-(piridin-2-il)piridin-3-il]etanosulfonilmetilo, 2-[3-(piridin-2-il)piridin-4-il]etanosulfonilmetilo, 6-(piridin-3-il)piridin-2-ilmetano-sulfonilmetilo, 3-(piridin-3-il)piridin-2-

5 ilmetanosulfonilmetilo, 4-(piridin-3-il)piridin-3-ilmetanosulfonilmetilo, 3-(piridin-3-il)piridin-4-ilmetanosulfonilmetilo, 2-[6-(piridin-3-il)piridin-2-il]etanosulfonilmetilo, 2-[3-(piridin-3-il)piridin-2-il]etanosulfonilmetilo, 2-[4-(piridin-3-il)piridin-3-il]etanosulfonilmetilo, 2-[3-(piridin-3-il)piridin-4-il]etanosulfonilmetilo, 6-(piridin-4-il)piridin-2-ilmetanosulfonilmetilo, 3-(piridin-4-il)piridin-2-ilmetanosulfonilmetilo, 4-(piridin-4-il)piridin-3-ilmetanosulfonilmetilo, 3-(piridin-4-il)piridin-4-ilmetanosulfonilmetilo, 2-[6-(piridin-4-il)piridin-2-il]etanosulfonilmetilo, 2-[3-(piridin-4-il)piridin-2-il]etanosulfonilmetilo, 2-[4-(piridin-4-il)piridin-3-il]etanosulfonilmetilo, 2-[3-(piridin-4-il)piridin-4-il]etanosulfonilmetilo, 2,2-dimetilciclopropilmetanosulfonilmetilo, bifen-2-ilmetanosulfonilmetilo, 2-tiofen-2-ilfenilmetanosulfonilmetilo, 2-tiazol-2-ilfenilmetanosulfonilmetilo, 2-tiazol-5-ilfenilmetanosulfonilmetilo, 2-[1,2,3]tiadiazol-5-ilfenilmetanosulfonilmetilo, 2-isoxazol-5-ilfenilmetanosulfonilmetilo, 2-(1-metilpirazol-5-il)fenil-metanosulfonilmetilo, 2-[1,2,3]triazol-5-ilfenilmetanosulfonilmetilo, 2-[1,2,3]oxadiazol-5-ilfenilmetanosulfonilmetilo, 2-[(1,2,3)triazol-5-il]fenilmetanosulfonilmetilo, 2-[(1,2,3)triazol-1-il]fenilmetanosulfonilmetilo, oxazolo[5,4-b]piridin-2-ilmetanosulfonilmetilo, oxazolo[4,5-c]piridin-2-ilmetanosulfonilmetilo, oxazolo[4,5-b]piridin-2-ilmetanosulfonilmetilo, benzimidazol-5-ilmetanosulfonilmetilo, benzimidazol-4-ilmetanosulfonilmetilo, 3*H*-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilmetanosulfonilmetilo, 3*H*-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilmetanosulfonilmetilo, 3-*CF*<sub>3</sub>-3*H*-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilmetanosulfonilmetilo, 3-*CF*<sub>3</sub>-3*H*-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilmetanosulfonilmetilo, 1-*CF*<sub>3</sub>-1*H*-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilmetanosulfonilmetilo, 1-*CF*<sub>3</sub>-1*H*-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilmetanosulfonilmetilo, tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilmetanosulfonilmetilo, tiazolo[4,5-c]piridin-2-ilmetanosulfonilmetilo, tiazolo[4,5-b]piridin-2-ilmetanosulfonilmetilo, 5-*CF*<sub>3</sub>-tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilmetanosulfonilmetilo, 4-*CF*<sub>3</sub>-tiazolo[4,5-c]piridin-2-ilmetanosulfonilmetilo, 7-*CF*<sub>3</sub>-tiazolo[4,5-b]piridin-2-ilmetanosulfonilmetilo, 3-*CF*<sub>3</sub>-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ilmetanosulfonilmetilo, 3-*CF*<sub>3</sub>-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetanosulfonilmetilo, 3-*CF*<sub>3</sub>-1*H*-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ilmetanosulfonilmetilo, imidazo[1,2-c]pirimidin-2-ilmetanosulfonilmetilo, 8-*CF*<sub>3</sub>-imidazo[1,2-b]pirimidin-2-ilmetanosulfonilmetilo, imidazo[1,2-a]pirimidin-2-ilmetanosulfonilmetilo, 8-*CF*<sub>3</sub>-imidazo[1,2-a]pirazin-2-ilmetanosulfonilmetilo, pirazolo[1,5-c]pirimidin-2-ilmetanosulfonilmetilo, 3-*CF*<sub>3</sub>-pirazolo[1,5-c]pirimidin-2-ilmetanosulfonilmetilo, 4-*CF*<sub>3</sub>-pirazolo[1,5-c]pirimidin-2-ilmetanosulfonilmetilo, imidazo[1,2-d][1,2,4]triazin-2-ilmetanosulfonilmetilo, 3-*CF*<sub>3</sub>-imidazo[1,2-d][1,2,4]triazin-2-ilmetanosulfonilmetilo, [1,3]benzoxazol-2-ilmetanosulfonilmetilo, 5-*F*-[1,3]benzoxazol-2-ilmetanosulfonilmetilo [1,3]benzoxazol-4-ilmetanosulfonilmetilo, 2-*CF*<sub>3</sub>-[1,3]benzoxazol-4-ilmetanosulfonilmetilo, [1,3]benzoxazol-7-ilmetanosulfonilmetilo, 2-*CF*<sub>3</sub>-[1,3]benzoxazol-7-ilmetano-sulfonilmetilo, [1,2]benzoxazol-3-ilmetanosulfonilmetilo, [1,2]benzoxazol-4-ilmetanosulfonilmetilo, 5-*CF*<sub>3</sub>-[1,2]benzoxazol-4-ilmetanosulfonilmetilo, 3-*CF*<sub>3</sub>-[1,2]benzoxazol-4-ilmetanosulfonilmetilo, 6-*CF*<sub>3</sub>-[1,2]benzoxazol-7-ilmetano-sulfonilmetilo, 6-CN-[1,2]benzoxazol-7-ilmetanosulfonilmetilo, 3-*CF*<sub>3</sub>-[1,2]benzoxazol-7-ilmetanosulfonilmetilo, 5-*F*-[1,2]benzoxazol-3-ilmetanosulfonilmetilo, [2,3]benzoxazol-7-ilmetanosulfonilmetilo, 6-*CF*<sub>3</sub>-[2,3]benzoxazol-7-ilmetanosulfonilmetilo, 1-*CF*<sub>3</sub>-[2,3]benzoxazol-7-ilmetanosulfonilmetilo, 5-*CF*<sub>3</sub>-[2,3]benzoxazol-4-ilmetanosulfonilmetilo, 5-CN-[2,3]benzoxazol-4-ilmetanosulfonilmetilo, 1-*CF*<sub>3</sub>-[2,3]benzoxazol-4-ilmetanosulfonilmetilo, benzotiazol-2-ilmetanosulfonilmetilo, 5-*F*-benzotiazol-2-ilmetanosulfonilmetilo, benzotiazol-4-ilmetanosulfonilmetilo, 2-*CF*<sub>3</sub>-benzotiazol-4-ilmetanosulfonilmetilo, benzotiazol-7-ilmetanosulfonilmetilo, 2-*CF*<sub>3</sub>-benzotiazol-7-ilmetanosulfonilmetilo, [1,2]benzotiazol-3-ilmetanosulfonilmetilo, [1,2]benzotiazol-4-ilmetanosulfonilmetilo, 5-*CF*<sub>3</sub>-[1,2]benzotiazol-4-ilmetanosulfonilmetilo, 3-*CF*<sub>3</sub>-[1,2]benzotiazol-4-ilmetanosulfonilmetilo, 6-*CF*<sub>3</sub>-[1,2]benzotiazol-7-ilmetanosulfonilmetilo, 6-CN-[1,2]benzotiazol-7-ilmetanosulfonilmetilo, 3-*CF*<sub>3</sub>-[1,2]benzotiazol-7-ilmetanosulfonilmetilo, 5-*F*-[1,2]benzotiazol-3-ilmetanosulfonilmetilo, [2,3]benzotiazol-7-ilmetanosulfonilmetilo, 6-*CF*<sub>3</sub>-[2,3]benzotiazol-7-ilmetano-sulfonilmetilo, 1-*CF*<sub>3</sub>-[2,3]benzotiazol-7-ilmetanosulfonilmetilo, 5-*CF*<sub>3</sub>-[2,3]benzotiazol-4-ilmetanosulfonilmetilo, 5-CN-[2,3]benzotiazol-4-ilmetanosulfonilmetilo, 1-*CF*<sub>3</sub>-[2,3]benzotiazol-4-ilmetanosulfonilmetilo, 4-*CF*<sub>3</sub>-2-*CH*<sub>3</sub>-tiazol-5-ilmetanosulfonilmetilo, 4-*CF*<sub>3</sub>-tiazol-5-ilmetanosulfonilmetilo, 4-*CF*<sub>3</sub>-2-fenil-tiazol-5-ilmetanosulfonilmetilo, 5-*CF*<sub>3</sub>-2-*CH*<sub>3</sub>-tiazol-4-ilmetanosulfonilmetilo, 5-*CF*<sub>3</sub>-tiazol-4-ilmetanosulfonilmetilo, 5-*CF*<sub>3</sub>-2-fenil-tiazol-4-ilmetanosulfonilmetilo, 5-*CH*<sub>3</sub>-tiazol-2-ilmetanosulfonilmetilo, 5-*CF*<sub>3</sub>-tiazol-2-ilmetanosulfonilmetilo, 5-fenil-tiazol-2-ilmetanosulfonilmetilo, 4-*CH*<sub>3</sub>-tiazol-2-ilmetanosulfonilmetilo, 4-*CF*<sub>3</sub>-tiazol-2-ilmetanosulfonilmetilo, 4-fenil-tiazol-2-ilmetanosulfonilmetilo, 5-*CH*<sub>3</sub>-2-(piridin-2-il)-[1,2,3]triazol-4-ilmetanosulfonilmetilo, 5-*CF*<sub>3</sub>-2-(piridin-2-il)-[1,2,3]triazol-4-ilmetanosulfonilmetilo, 5-*CF*<sub>3</sub>-2-(4-metilsulfonilfenil)-[1,2,3]triazol-4-ilmetano-sulfonilmetilo, 4,5-dimetil-[1,2,4]triazol-3-ilmetanosulfonilmetilo, 5-*CF*<sub>3</sub>-4-*CH*<sub>3</sub>-[1,2,4]triazol-3-ilmetanosulfonilmetilo, 4-*CH*<sub>3</sub>-5-fenil-[1,2,4]triazol-3-ilmetano-sulfonilmetilo, 5-*CF*<sub>3</sub>-4-ciclopropil-[1,2,4]triazol-3-ilmetanosulfonilmetilo, 2,5-dimetil-[1,2,4]triazol-3-ilmetanosulfonilmetilo, 5-*CF*<sub>3</sub>-2-*CH*<sub>3</sub>-[1,2,4]triazol-3-ilmetano-sulfonilmetilo, 2-*CH*<sub>3</sub>-5-fenil-[1,2,4]triazol-3-ilmetano-sulfonilmetilo, 2-ciclopropil-5-fenil-[1,2,4]triazol-3-ilmetanosulfonilmetilo, 5-*CF*<sub>3</sub>-1-*CH*<sub>3</sub>-[1,2,4]triazol-3-ilmetano-sulfonilmetilo, 1-*CH*<sub>3</sub>-5-fenil-[1,2,4]triazol-3-ilmetanosulfonilmetilo, 5-*CH*<sub>3</sub>-1-fenil-[1,2,4]triazol-3-ilmetanosulfonilmetilo, 3-*CH*<sub>3</sub>-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetanosulfonilmetilo 3-*CF*<sub>3</sub>-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetanosulfonilmetilo, 3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetanosulfonilmetilo, 5-*CH*<sub>3</sub>-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetanosulfonilmetilo, 5-*CF*<sub>3</sub>-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetanosulfonilmetilo, 5-fenil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetanosulfonilmetilo, 2-*CH*<sub>3</sub>-[1,3,4]oxadiazol-5-ilmetanosulfonilmetilo, 2-*CF*<sub>3</sub>-[1,3,4]oxadiazol-5-ilmetanosulfonilmetilo, 2-fenil-[1,3,4]oxadiazol-5-ilmetanosulfonilmetilo, 3-*CH*<sub>3</sub>-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetanosulfonilmetilo, 3-*CF*<sub>3</sub>-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetanosulfonilmetilo, 3-fenil-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetanosulfonilmetilo, 5-*CH*<sub>3</sub>-[1,2,4]tiadiazol-3-ilmetano-sulfonilmetilo, 5-*CF*<sub>3</sub>-[1,2,4]tiadiazol-3-ilmetano-sulfonilmetilo, 5-fenil-[1,2,4]tiadiazol-3-ilmetanosulfonilmetilo, 2-*CH*<sub>3</sub>-[1,3,4]tiadiazol-5-ilmetanosulfonilmetilo, 2-*CF*<sub>3</sub>-[1,3,4]tiadiazol-5-ilmetanosulfonilmetilo, 2-fenil-[1,3,4]tiadiazol-5-ilmetano-sulfonilmetilo, 2,2-difluorpirrolidinilmetanosulfonilmetilo, 3,3-difluorpirrolidinil-metanosulfonilmetilo, 3-*CF*<sub>3</sub>-*N*-*CH*<sub>3</sub>-pirrol-2-ilmetanosulfonilmetilo, 3-CN-*N*-*CH*<sub>3</sub>-pirrol-2-ilmetanosulfonilmetilo, 4-*CF*<sub>3</sub>-*N*-*CH*<sub>3</sub>-pirrol-2-ilmetanosulfonilmetilo, 4-(1-*CH*<sub>3</sub>-1-hidroxietyl)-*N*-*CH*<sub>3</sub>-pirrol-2-ilmetanosulfonilmetilo, 1,3-dimetilpirrol-2-ilmetanosulfonilmetilo, 4-*CF*<sub>3</sub>-*N*-*CH*<sub>3</sub>-pirrol-3-ilmetanosulfonilmetilo, 4-CN-*N*-*CH*<sub>3</sub>-pirrol-3-ilmetanosulfonilmetilo, 4-CN-*N*-(3,3,3-trifluoropropil)-pirrol-3-ilmetanosulfonilmetilo, 2-*CF*<sub>3</sub>-*N*-*CH*<sub>3</sub>-pirrol-3-

- 5 ilmetanosulfonilmetilo, 2-CF<sub>3</sub>-*N*-fenilpirrol-3-ilmetano-sulfonilmetilo, 4-CF<sub>3</sub>-pirrol-2-ilmetanosulfonilmetilo, 4-(1-CH<sub>3</sub>-1-hidroxi-etil)-pirrol-2-ilmetanosulfonilmetilo, 3-CH<sub>3</sub>-pirrol-2-ilmetanosulfonilmetilo, 4-CF<sub>3</sub>-pirrol-3-ilmetano-sulfonilmetilo, 2-CF<sub>3</sub>-pirrol-3-ilmetanosulfonilmetilo, 3-CF<sub>3</sub>-pirrol-2-ilmetano-sulfonilmetilo, 2-CF<sub>3</sub>-pirrol-4-ilmetanosulfonilmetilo, 2-CF<sub>3</sub>-*N*-CH<sub>3</sub>-pirrol-4-ilmetano-sulfonilmetilo, 3-CF<sub>3</sub>-fur-2-ilmetanosulfonilmetilo, 3-CN-fur-2-ilmetanosulfonilmetilo,
- 10 3-CF<sub>3</sub>-fur-4-ilmetanosulfonilmetilo, 3-CN-fur-4-ilmetanosulfonilmetilo, 2-CF<sub>3</sub>-fur-3-ilmetanosulfonilmetilo, 3-CF<sub>3</sub>-tiazol-2-ilmetanosulfonilmetilo, 3-CN-tiazol-2-ilmetanosulfonilmetilo, 3-CF<sub>3</sub>-tiazol-4-ilmetanosulfonilmetilo, 3-CN-tiazol-4-ilmetanosulfonilmetilo, 2-CF<sub>3</sub>-tiazol-3-ilmetanosulfonilmetilo, *N*-CH<sub>3</sub>-3-CF<sub>3</sub>-1*H*-pirazol-5-ilmetanosulfonilmetilo, *N*-CH<sub>3</sub>-3-(1-CH<sub>3</sub>-1-hidroxi-etil)-1*H*-pirazol-5-ilmetano-sulfonilmetilo, *N*-CH<sub>3</sub>-3-fenil-1*H*-pirazol-5-ilmetanosulfonilmetilo, *N*-CH<sub>3</sub>-3-CF<sub>3</sub>-1*H*-pirazol-4-ilmetanosulfonilmetilo, *N*-CH<sub>3</sub>-4-CN-1*H*-pirazol-3-ilmetanosulfonilmetilo, *N*-fenil-4-CN-1*H*-pirazol-3-ilmetanosulfonilmetilo,
- 15 *N*-fenil-3-CF<sub>3</sub>-1*H*-pirazol-4-ilmetanosulfonilmetilo, *N*-fenil-5-CF<sub>3</sub>-1*H*-pirazol-4-ilmetano-sulfonilmetilo, (*N*-CH<sub>3</sub>-4-CF<sub>3</sub>-1*H*-imidazol-2-ilmetano)-sulfonilmetilo, [*N*-CH<sub>3</sub>-4-(1-CH<sub>3</sub>-1-hidroxi-etil)-1*H*-imidazol-2-ilmetano]-sulfonilmetilo, (*N*-CH<sub>3</sub>-4-fenil-1*H*-imidazol-2-ilmetano)-sulfonilmetilo, *N*-CH<sub>3</sub>-3-CF<sub>3</sub>-1*H*-pirazol-4-ilmetanosulfonilmetilo, (*N*-CH<sub>3</sub>-2-CF<sub>3</sub>-1*H*-imidazol-5-ilmetano)-sulfonilmetilo, (*N*-CH<sub>3</sub>-2-fenil-1*H*-imidazol-5-ilmetano)-sulfonilmetilo, (*N*-CH<sub>3</sub>-5-CF<sub>3</sub>-1*H*-imidazol-4-ilmetano)-sulfonilmetilo, (*N*-fenil-5-CF<sub>3</sub>-1*H*-imidazol-4-ilmetano)-sulfonilmetilo,
- 20 4-CN-[1,2]oxazol-5-ilmetanosulfonilmetilo 4-CN-3-fenil-[1,2]oxazol-5-ilmetanosulfonilmetilo, 4-CN-[1,2]oxazol-3-ilmetanosulfonilmetilo, 4-CN-5-fenil-[1,2]oxazol-3-ilmetanosulfonilmetilo, 4-CN-isotiazol-5-ilmetanosulfonilmetilo, 4-CN-3-fenil-isotiazol-5-ilmetanosulfonilmetilo, 4-CN-isotiazol-3-ilmetanosulfonilmetilo, 4-CN-5-fenil-isotiazol-3-ilmetano-sulfonilmetilo, 4-CF<sub>3</sub>-[1,2]oxazol-5-ilmetanosulfonilmetilo, 4-CF<sub>3</sub>-3-CH<sub>3</sub>-[1,2]oxazol-5-ilmetanosulfonilmetilo, 4-CF<sub>3</sub>-3-fenil-[1,2]oxazol-5-ilmetanosulfonilmetilo, 4-CF<sub>3</sub>-[1,2]oxazol-3-ilmetanosulfonilmetilo,
- 25 4-CF<sub>3</sub>-5-CH<sub>3</sub>-[1,2]oxazol-3-ilmetanosulfonilmetilo 4-CF<sub>3</sub>-5-fenil-[1,2]oxazol-3-ilmetanosulfonilmetilo. 3-CF<sub>3</sub>-[1,2]oxazol-4-ilmetano-sulfonilmetilo, 5-CF<sub>3</sub>-[1,2]oxazol-4-ilmetanosulfonilmetilo, 4-CF<sub>3</sub>-3-CH<sub>3</sub>-[1,2]oxazol-5-ilmetanosulfonilmetilo, 4-CF<sub>3</sub>-3-fenil-[1,2]oxazol-5-ilmetanosulfonilmetilo, 4-CF<sub>3</sub>-[1,2]oxazol-3-ilmetanosulfonilmetilo, 4-CF<sub>3</sub>-5-CH<sub>3</sub>-[1,2]oxazol-3-ilmetanosulfonilmetilo, 4-CF<sub>3</sub>-5-fenil-[1,2]oxazol-3-ilmetanosulfonilmetilo, 3-CF<sub>3</sub>-[1,2]oxazol-4-ilmetanosulfonilmetilo,
- 30 5-CF<sub>3</sub>-[1,2]oxazol-4-ilmetanosulfonilmetilo, 4-CH<sub>3</sub>-[1,2]oxazol-5-ilmetanosulfonilmetilo, 4-CH<sub>3</sub>-3-fenil-[1,2]oxazol-5-ilmetanosulfonilmetilo, 4-CH<sub>3</sub>-[1,2]oxazol-3-ilmetanosulfonilmetilo, 4-CH<sub>3</sub>-5-fenil-[1,2]oxazol-3-ilmetanosulfonilmetilo, 3-CH<sub>3</sub>-[1,2]oxazol-4-ilmetano-sulfonilmetilo, 5-CH<sub>3</sub>-[1,2]oxazol-4-ilmetanosulfonilmetilo, 4-CH<sub>3</sub>-isotiazol-5-ilmetano-sulfonilmetilo, 4-CH<sub>3</sub>-3-fenil-isotiazol-5-ilmetanosulfonilmetilo, 4-CH<sub>3</sub>-isotiazol-3-ilmetanosulfonilmetilo, 4-CH<sub>3</sub>-5-fenil-isotiazol-3-ilmetanosulfonilmetilo, 3-CH<sub>3</sub>-isotiazol-4-ilmetanosulfonilmetilo, 5-CH<sub>3</sub>-isotiazol-4-ilmetanosulfonilmetilo, 4-CF<sub>3</sub>-2-CH<sub>3</sub>-[1,3]oxazol-5-ilmetanosulfonilmetilo, 4-CF<sub>3</sub>-[1,3]oxazol-5-ilmetanosulfonilmetilo, 4-CF<sub>3</sub>-2-fenil-[1,3]oxazol-5-ilmetanosulfonilmetilo, 5-CF<sub>3</sub>-2-CH<sub>3</sub>-[1,3]oxazol-4-ilmetanosulfonilmetilo, 5-CF<sub>3</sub>-[1,3]oxazol-4-ilmetanosulfonilmetilo, 5-CF<sub>3</sub>-2-fenil-[1,3]oxazol-4-ilmetanosulfonilmetilo, 5-CH<sub>3</sub>-[1,3]oxazol-2-ilmetanosulfonilmetilo, 5-CF<sub>3</sub>-[1,3]oxazol-2-ilmetanosulfonilmetilo, 5-fenil-[1,3]oxazol-2-ilmetano-sulfonilmetilo, 4-CH<sub>3</sub>-[1,3]oxazol-2-ilmetanosulfonilmetilo, 4-CF<sub>3</sub>-[1,3]oxazol-2-ilmetanosulfonilmetilo,
- 35 4-fenil-[1,3]oxazol-2-ilmetanosulfonilmetilo, *N*-metil-indol-2-ilmetanosulfonilmetilo, 3-CF<sub>3</sub>-indol-2-ilmetanosulfonilmetilo, 3-CF<sub>3</sub>-*N*-metil-indol-2-ilmetanosulfonilmetilo, 5-fluoro-*N*-metil-indol-2-ilmetanosulfonilmetilo, *N*-metil-indol-3-ilmetanosulfonilmetilo, 2-CF<sub>3</sub>-indol-3-ilmetanosulfonilmetilo, 2-CF<sub>3</sub>-*N*-metil-indol-3-ilmetanosulfonilmetilo, 5-fluoro-*N*-metil-indol-3-ilmetanosulfonilmetilo, 5-CF<sub>3</sub>-*N*-metil-indol-4-ilmetanosulfonilmetilo, 5-CN-*N*-metil-indol-4-ilmetanosulfonilmetilo, 2-CF<sub>3</sub>-*N*-metil-indol-4-ilmetanosulfonilmetilo, 3-CF<sub>3</sub>-*N*-metil-indol-4-ilmetanosulfonilmetilo,
- 40 6-CF<sub>3</sub>-*N*-metil-indol-7-ilmetanosulfonilmetilo, 6-CN-*N*-metil-indol-7-ilmetanosulfonilmetilo, 2-CF<sub>3</sub>-*N*-metil-indol-7-ilmetanosulfonilmetilo, 3-CF<sub>3</sub>-*N*-metil-indol-7-ilmetanosulfonilmetilo, benzofuran-2-ilmetanosulfonilmetilo, 3-CF<sub>3</sub>-benzofuran-2-ilmetanosulfonilmetilo, 3-CN-benzofuran-2-ilmetanosulfonilmetilo, 5-F-benzofuran-2-ilmetanosulfonilmetilo, benzofuran-3-ilmetanosulfonilmetilo, 2-CF<sub>3</sub>-benzofuran-3-ilmetanosulfonilmetilo, 2-CH<sub>3</sub>-benzofuran-3-ilmetanosulfonilmetilo, 5-F-benzofuran-3-ilmetanosulfonilmetilo, 5-CF<sub>3</sub>-benzofuran-4-ilmetanosulfonilmetilo,
- 45 5-CN-benzofuran-4-ilmetanosulfonilmetilo, 2-CF<sub>3</sub>-benzofuran-4-ilmetanosulfonilmetilo, 3-CF<sub>3</sub>-benzofuran-4-ilmetanosulfonilmetilo, 6-CF<sub>3</sub>-benzofuran-7-ilmetanosulfonilmetilo, 6-CN-benzofuran-7-ilmetanosulfonilmetilo, 2-CF<sub>3</sub>-benzofuran-7-ilmetanosulfonilmetilo, 3-CF<sub>3</sub>-benzofuran-7-ilmetanosulfonilmetilo, benzotien-2-ilmetanosulfonilmetilo, (3-CF<sub>3</sub>-benzotien-2-ilmetano)-sulfonilmetilo, (3-CN-benzotien-2-ilmetano)-sulfonilmetilo, (5-F-benzotien-2-ilmetano)-sulfonilmetilo, benzotien-3-ilmetanosulfonilmetilo, (2-CF<sub>3</sub>-benzotien-3-ilmetano)-sulfonilmetilo, (2-CH<sub>3</sub>-benzotien-3-ilmetano)-sulfonilmetilo, (5-fluoro-benzotien-3-ilmetano)-sulfonilmetilo, (5-CF<sub>3</sub>-benzotien-4-ilmetano)-sulfonilmetilo, (5-CN-benzotien-4-ilmetano)-sulfonilmetilo, (2-CF<sub>3</sub>-benzotien-4-ilmetano)-sulfonilmetilo, (3-CF<sub>3</sub>-benzotien-4-ilmetano)-sulfonilmetilo, (6-CF<sub>3</sub>-benzotien-7-ilmetano)-sulfonilmetilo, (6-CN-benzotien-7-ilmetano)-sulfonilmetilo, (2-CF<sub>3</sub>-benzotien-7-ilmetano)-sulfonilmetilo, (3-CF<sub>3</sub>-benzotien-7-ilmetano)-sulfonilmetilo,
- 50 *N*-metil-benzimidazol-2-ilmetanosulfonilmetilo, (5-fluoro-*N*-metil-benzimidazol-2-ilmetano)-sulfonilmetilo, (*N*-metil-indazol-3-ilmetano)-sulfonilmetilo, (5-fluoro-*N*-metil-indazol-3-ilmetano)-sulfonilmetilo, (2-CF<sub>3</sub>-*N*-metil-benzimidazol-4-ilmetano)-sulfonilmetilo, (2-CF<sub>3</sub>-*N*-metil-benzimidazol-7-ilmetano)-sulfonilmetilo, (*N*-metil-indazol-4-ilmetano)-sulfonilmetilo, (5-CF<sub>3</sub>-*N*-metil-indazol-4-ilmetano)-sulfonilmetilo, (3-CF<sub>3</sub>-*N*-metil-indazol-4-ilmetano)-sulfonilmetilo, (6-CF<sub>3</sub>-*N*-metil-indazol-7-ilmetano)-sulfonilmetilo, (6-CN-*N*-metil-indazol-7-ilmetano)-sulfonilmetilo, o (3-CF<sub>3</sub>-*N*-metil-indazol-7-ilmetano)-sulfonilmetilo.
- 60 Dentro de los grupos anteriores, la estereoquímica en el carbono al que está anclado R<sup>5</sup> es (*R*) y al que están anclados R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> es (*S*).

Dentro de los grupos anteriores, la estereoquímica en el carbono al que están anclados R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es (*R*) y al que está anclado R<sup>4</sup> es (*S*).

(B) Otro grupo preferido de compuestos de Fórmula (I) es aquel en donde:

$R^3$  es alquilo, preferiblemente metilo o etilo y  $R^4$  es alquilo, preferiblemente metilo, etilo, propilo o butilo, más preferiblemente  $R^4$  es metilo. Preferiblemente,  $R^3$  y  $R^4$  are metilo.

5 (C) Otro grupo preferido de compuestos de Fórmula (I) es aquel en donde  $R^3$  y  $R^4$  junto con el átomo de carbono al que están anclados forman cicloalquileo, preferiblemente ciclopropileno, ciclopentileno, o ciclohexileno, más preferiblemente ciclopropileno.

10 (D) Otro grupo preferido de compuestos de Fórmula (I) es aquel en donde  $R^3$  y  $R^4$  junto con el átomo de carbono al que están anclados forman piperidin-4-ilo sustituido en el átomo de nitrógeno con etilo, 2,2,2-trifluoroetilo o ciclopropilo, tetrahidropiran-4-ilo, tetrahidrotiopiran-4-ilo, o 1,1-dioxotetrahidrotiopiran-4-ilo.

15 (E) Otro grupo preferido de compuestos de Fórmula (I) es aquel en donde  $R^6$  es haloalquilo, preferiblemente, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, o 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo y  $R^7$  y  $R^8$  son hidrógeno.

(F) Otro grupo preferido de compuestos de Fórmula (I) es aquel en donde  $R^6$  es haloalquilo, preferiblemente, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, o 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo,  $R^7$  es haloalquilo, preferiblemente, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, o 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, y  $R^8$  son hidrógeno.

20 (G) Otro grupo preferido de compuestos de Fórmula (I) es aquel en donde  $R^6$  es haloalquilo, preferiblemente, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, o 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo,  $R^7$  es alquilo, preferiblemente, metilo, etilo, o propilo, y  $R^8$  son hidrógeno.

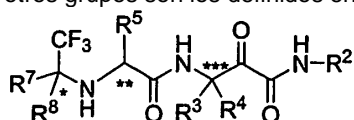
25 (H) Otro grupo preferido de compuestos de Fórmula (I) es aquel en donde  $R^6$  es haloalquilo, preferiblemente, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo o 1,1,2,2,3,3,3-heptafluoropropilo,  $R^7$  y  $R^8$  son hidrógeno.

Con los grupos preferidos (B)-(H), los grupos más preferidos de compuestos son aquellos en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  son los definidos para el grupo (A) anterior.

30 Con los grupos preferidos (D)-(H), more grupo preferidos de compuestos son aquellos en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , y  $R^5$  son los definidos para el grupo (A) anterior.

Se debe observar que la referencia a las realizaciones preferidas mostradas anteriormente incluye todas las combinaciones de grupos particulares y preferidos a no ser que se establezca lo contrario.

35 Los compuestos representativos del compuesto de Fórmula (I) donde  $R^1$  es hidrógeno,  $R^6$  es trifluorometilo y los otros grupos son los definidos en la Tabla I de más abajo son:



Núm. de Comp.	Estereoquímica en *C,**C,***C	$R^2$	$R^3$	$R^4$	$R^3+R^4$	$R^5$	$R^7$	$R^8$
1	(S,R,S)	ciclopropilo	H	n-propilo		ciclopropilmetanosulfonilmetilo	H	4-Ffenilo
2	(S,R,S)	ciclopropilo	H	n-propilo		piridin-3-ilmetanosulfonilmetilo	H	4-Ffenilo
3	(R,R,S)	ciclopropilo	H	n-propilo		ciclopropilmetanosulfonilmetilo	H	4-Ffenilo
4	(*S,**R)	ciclopropilo			ciclopropileno	ciclopropilmetanosulfonilmetilo	H	4-Ffenilo
5	(*S,**R)	ciclopropilo	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		ciclopropilmetanosulfonilmetilo	H	4-Ffenilo
6	(**R,***S)	ciclopropilo	H	etilo		ciclopropilmetanosulfonilmetilo	H	H
7	(*S,**R)	ciclopropilo			ciclopropileno	piridin-3-ilmetanosulfonilmetilo	H	4-Ffenilo
8	(R,R,S)	ciclopropilo	H	etilo		4-CF <sub>3</sub> piridin-3-ilmetanosulfonilmetilo	H	4-Ffenilo
9	(S,R,S)	ciclohexilo	H	etilo		ciclopropilmetanosulfonilmetilo	H	4-Ffenilo
10	(S,R,S)	bencilo	H	etilo		ciclopropilmetanosulfonilmetilo	H	4-Ffenilo
11	(*S,**R)	bencilo	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		piridin-3-ilmetanosulfonilmetilo	H	4-Ffenilo
12	(*S,**R)	ciclopropilo	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		piridin-3-ilmetanosulfonilmetilo	H	4-Ffenilo



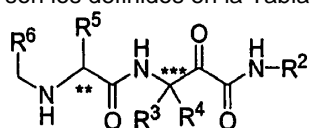
Núm. de Comp.	Estereoquímica en *C,**C,***C	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>3</sup> +R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
13	(*S,**R)	bencilo	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		ciclopropilmetanosulfonilmetilo	H	4-Ffenilo
14	(*R,**R)	bencilo	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		ciclopropilmetanosulfonilmetilo	H	4-Ffenilo
15	(*S,**R)	bencilo	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		ciclopropilmetanosulfonilmetilo	H	4-Ffenilo
16	(R,R,S)	ciclopropilo	H	etilo		piridin-3-ilmetanosulfonilmetilo	H	4-Ffenilo
17	(S,R,S)	ciclopropilo	H	etilo		piridin-2-ilmetanosulfonilmetilo	H	3,4-diFfenilo
18	(*S,**R)	ciclopropilo	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		4-CF <sub>3</sub> piridin-3-ilmetano-sulfonilmetilo	H	4-Ffenilo
19	(S,R,S)	ciclopropilo	H	etilo		2-piridin-2-iletanosulfonilmetilo	H	4-Ffenilo
20	(*S,**R)	ciclopropilo	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		2-piridin-2-iletanosulfonilmetilo	H	4-Ffenilo
21	(*S,**R)	ciclopropilo			ciclopropilo	2-piridin-2-iletanosulfonilmetilo	H	4-Ffenilo
22	(*S,**R)	ciclopropilo			ciclopropilo	4-CF <sub>3</sub> piridin-3-ilmetanosulfonilmetilo	H	4-Ffenilo
23	(*S,**R)	ciclopropilo	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		piridin-3-ilmetanosulfonilmetilo	H	2,4-diFfenilo
24	(*R,**R)	ciclopropilo	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		piridin-3-ilmetanosulfonilmetilo	H	2,4-diFfenilo
25	(*S,**R)	ciclopropilo			ciclopropilo	piridin-3-ilmetanosulfonilmetilo	H	2,4-diFfenilo
26	(*R,**R)	ciclopropilo			ciclopropilo	piridin-3-ilmetanosulfonilmetilo	H	2,4-diFfenilo
27	(*S,**R)	ciclopropilo			ciclopropilo	1-oxopiridin-3-ilmetanosulfonilmetilo	H	2,4-diFfenilo
28	(*R,**R)	ciclopropilo			ciclopropilo	1-oxopiridin-3-ilmetanosulfonilmetilo	H	2,4-diFfenilo
29	(*S,**R)	ciclopropilo	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		4-CNpiridin-3-ilmetanosulfonilmetilo	H	4-Ffenilo
30	(S,R,S)	ciclopropilo	H	etilo		2-(2,3-dioxindol-1-il)-etanosulfonilmetilo	H	4-Ffenilo
31	(*S,**R)	ciclopropilo			ciclohexilo	piridin-3-ilmetanosulfonilmetilo	H	4-Ffenilo
32	(**R)	ciclopropilo	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		2-cianofenilmetano-sulfonilmetilo	H	H
33	(*S,**R)	ciclopropilo	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		2-CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> fenilmetano-sulfonilmetilo	H	4-F-fenilo
34	(*S,**,R)	ciclopropilo	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		2-(2-oxoimidazolidin-1-il)-etilsulfonilmetilo	H	4-F-fenilo
35	(S,R,S)	ciclopropilo	H	etilo		fenilsulfonilmetilo	H	4-F-fenilo
36	(*S,**R)	ciclopropilo	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		3-CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> fenilmetano-sulfonilmetilo	H	4-F-fenilo
37	(S,R,S)	ciclopropilo	H	etilo		2-ciclopropilmetanosulfoniletilo	H	4-F fenilo
38	(*S,**R)	ciclopropilo	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		4-CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> fenilmetano-sulfonilmetilo	H	4-F-fenilo
39	(S,R,S)	ciclopropilo	H	ciclobutilmetilo		ciclopropilmetanosulfonilmetilo	H	4-F-fenilo
40	(*S,**R)	ciclopropilo			ciclopropileno	2-cianofenilmetanosulfonilmetilo	H	4-Ffenilo
41	(*S,**R)	ciclopropilo	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		2-cianofenilmetanosulfonilmetilo	H	4-Ffenilo
42	(*S,**B,***S)	ciclopropilo	H	etilo		4-(4-fluorobenzoil)-piperazin-1-ilsulfonilmetilo	H	4-Ffenilo
43	(*S,**R)	ciclopropilo	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		4-(4-fluorobenzoil)-piperazin-1-ilsulfonilmetilo	H	4-Ffenilo
44	(*S**S,***S)	ciclopropilo	H	etilo		2-clorobencilo	H	4-Ffenilo
45	(*S,**R,***S)	ciclopropilo	H	etilo		bifenil-4-ilsulfonilmetilo	H	4-Ffenilo
46	(*S,**R,***S)	ciclopropilo	H	etilo		3-trifluorometilsulfonilmetilo	H	4-Ffenilo

ES 2 400 582 T3

Núm. de Comp.	Estereoquímica en *C,**C,***C	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>3</sup> +R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
47	(*S,**R,***S)	ciclopropilo	H	etilo		3-metilsulfonilbencilsulfonilmetilo	H	4-Ffenilo
48	(*S,**R,***S)	ciclopropilo	H	etilo		ciclopropilmetanosulfonilmetilo	H	4-Ffenilo
49	(*S,**R,***S)	ciclopropilo	H	etilo		4-trifluorofenilsulfonilmetilo	H	4-Ffenilo
50	(*S,**R,***S)	ciclopropilo	H	etilo		4-metilsulfonilfenilsulfonilmetilo	H	4-Ffenilo
51	(*S,**S,***S)	ciclopropilo	H	etilo		2-ciclohexiletilo	H.	4-Ffenilo
52	(*S,**R,***S)	ciclopropilo	H	etilo		pirid-3-ilmetilsulfonilmetilo	H	4-Ffenilo
53	(*S,**S,***S)	ciclopropilo	H	etilo		benciloximetilo	H	4-Ffenilo
54	(*S,**R,***S)	ciclopropilo	H	etilo		naft-2-ilsulfonilmetilo	H	4-Ffenilo
55	(*S,**S,***S)	ciclopropilo	H	etilo		2-fenilsulfoniletilo	H	4-Ffenilo
56	(*S,**S,***S)	ciclopropilo	H	etilo		terc-butilmetilo	H	4-Ffenilo
57	(*S,**R,***S)	ciclopropilo	H	etilo		pirid-3-ilsulfonilmetilo	H	4-Ffenilo
58	(*S,**R,***S)	ciclopropilo	H	etilo		morfolin-4-ilsulfonilmetilo	H	4-Ffenilo
59	(*S,**R,***S)	ciclopropilo	H	etilo		fenililsulfonilmetilo	H	fenilo
60	(*S,**R,***S)	ciclopropilo	H	etilo		naft-1-ilsulfonilmetilo	H	4-Ffenilo
61	(*S,**S,***S)	ciclopropilo	H	etilo		3,3-dimetilpentilo	H	4-Ffenilo
62	(*R,***S)	ciclopropilo	H	etilo		ciclopropilmetilsulfonilmetilo	H	tetrahidropiran-4-ilo
63	(*S,**R,***S)	ciclopropilo	H	etilo		3,5-trifluorometilfenilsulfonilmetilo	H	4-Ffenilo
64	(*S,**R,***S)	ciclopropilo	H	etilo		quinolin-3-ilsulfonilmetilo	H	4-Ffenilo
65	(*S,**R,***S)	ciclopropilo	H	etilo		pirid-4-ilsulfonilmetilo	H	4-Ffenilo
66	(*S,**S,***S)	ciclopropilo	H	etilo		2,2-difluoro-3-fenilpropilo	H	4-Ffenilo
67	(*S,**S,***S)	ciclopropilo	H	etilo		2,2,2-trifluoroetilo	H	4-Ffenilo
68	(*S,**R,***S)	ciclopropilo	H	etilo		3-metoxifenilsulfonilmetilo	H	4-Ffenilo
69	(*S,**R,***S)	ciclopropilo	H	etilo		4-metoxifenilsulfonilmetilo	H	4-Ffenilo
70	(*S,**R,***S)	ciclopropilo	H	etilo		2-metoxifenilsulfonilmetilo	H	4-Ffenilo
71	(*S,**R,***S)	ciclopropilo	H	etilo		isoquinolin-4-ilsulfonilmetilo	H	4-Ffenilo
72	(*S,**R,***R)	ciclopropilo	H	etilo		fenilsulfonilmetilo	H	4-Ffenilo
73	(*S,**S,***S)	ciclopropilo	H	etilo		isobutilo	H	4-Ffenilo
74	(*S,**R,***R)	pirazol-3-ilo	H	etilo		ciclopropilmetilsulfonilmetilo	H	4-Ffenilo
75	(*S,**S,***R)	ciclopropilo	H	etilo		bencilo	H	4-Ffenilo
76	(*S,**R,***R)	ciclopropilo	H	etilo		ciclopropilmetilsulfonilmetilo	H	tetrahidropiran-4-ilo
77	(*S,**R,***R)	ciclopropilo	H	etilo		fenilsulfonilmetilo	H	tetrahidropiran-4-ilo
78	(*S,**S,***S)	ciclopropilo	H	etilo		2-metanosulfoniletilo	H	4-Ffenilo
79	(*S,**S,***S)	ciclopropilo	H	etilo		ciclopropilmetilo	H	4-Ffenilo
80	(*S,**S,***S)	ciclopropilo	H	etilo		ciclopropilmetilo	H	tetrahidropiran-4-ilo
81	(*S,**S,***S)	ciclopropilo	H	etilo		2,2-difluoro-4-metilpentil	H	4-Ffenilo
82	(*S,**S,***S)	ciclopropilo	H	etilo		fenilsulfonilaminometilo	H	4-Ffenilo
83	(*S,**S,***S)	ciclopropilo	H	etilo		isopropilsulfonilaminometilo	H	4-Ffenilo
84	(*S,**S,***S)	ciclopropilo	H	etilo		metilsulfonilaminometilo	H	4-Ffenilo

Núm. de Comp.	Estereoquímica en *C,**C,***C	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>3</sup> +R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
85	(*S,**S,***S)	ciclopropilo	H	etilo		2-(4-trifluorometilfenilsulfonyl)etilo	H	4-Ffenilo
86	(*S,**S,***S)	ciclopropilo	H	etilo		2-(4-trifluorometilfenilsulfanyl)etilo	H	4-Ffenilo
87	(*S,**S)***S)	ciclopropilo	H	etilo		2-metilsulfonietilo	H	4-Ffenilo
88	(*S,**S,***S)	ciclopropilo	H	etilo		2-pirid-3-ilsulfonietilo	H	4-Ffenilo
89	(*S,**S,***S)	ciclopropilo	H	etilo		3-fenilpropilo	H	4-Ffenilo
90	(*S,**S,***S)	ciclopropilo	H	etilo		2-(4-metilsulfonyl fenilsulfonyl)etilo	H	4-Ffenilo
91	(*S,**S,***S)	ciclopropilo	H	etilo		1-( <i>tert</i> -butoxicarbonil)-piperidin-4-ilmetilo	H	4-Ffenilo
92	(*S**S,***S)	ciclopropilo	H	etilo		2-clorobencilo	H	4-Ffenilo
93	(*S,**S,***S)	ciclopropilo	H	etilo		2,2-difluoro-2-feniletilo	H	tetrahidropiran-4-ilo
94	(*S,**S,***S)	ciclopropilo	H	etilo		1-metilsulfonylpiperidin-4-ilmetilo	H	4-Ffenilo
95	(*S,**S,***S)	ciclopropilo	H	etilo		1-aminocarbonilpiperidin-4-ilmetilo	H	4-Ffenilo
96	(*S,**S,***S)	ciclopropilo	H	etilo		1-metilciclopentilmetilo	H	4-Ffenilo
97	(*S,**S***S)	pirazol-3-il	H	etilo		1-metilciclopentilmetilo	H	4-Ffenilo
98	(*S,**S,***S)	ciclopropilo	H	etilo		1-metilciclopentilmetilo	H	tetrahidropiran-4-ilo

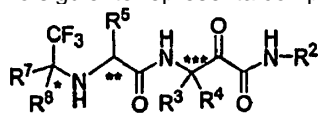
Los compuestos representativos del compuesto de Fórmula (I) donde R<sup>1</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son hidrógeno y los otros grupos son los definidos en la Tabla II de más abajo son:



Núm. de Comp.	Estereoquímica en **C***C	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>3</sup> +R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
1	(**R,***S)	ciclopropilo	H	etilo		piridin-3-ilmetano-sulfonilmetilo	1,1,2,2,2-pentafluoroetilo
2	(**R,***S)	ciclopropilo	H	etilo		ciclopropilmetanosulfonilmetilo	1,1,2,2,2-pentafluoroetilo
3	(**R,***S)	ciclopropilo	H	etilo		piridin-3-ilmetanosulfonilmetilo	trifluorometilo
4	(**R,***S)	ciclopropilo	H	n-propilo		ciclopropilmetanosulfonilmetilo	1,1,2,2,2-pentafluoroetilo
5	(**R,***S)	ciclopropilo	H	n-propilo		piridin-3-ilmetano-sulfonilmetilo	1,1,2,2,2-pentafluoroetilo
6	(**R,***S)	ciclopropilo	H	etilo		ciclopropilmetanosulfonilmetilo	1,1,2,2,-tetrafluoroetilo
7	(**R,***S)	ciclopropilo	H	etilo		piridin-3-ilmetanosulfonilmetilo	1,1,2,2,-tetrafluoroetilo
8	(**R,***S)	ciclopropilo	H	etilo		ciclopropilmetano-sulfonilmetilo	1,1,2,2,3,3,3-heptafluoropropilo
7	(**R,***S)	ciclopropilo	H	etilo		piridin-3-ilmetanosulfonilmetilo	1,1,2,2,3,3,3-heptafluoropropilo
8	(**R,***S)	ciclopropilo	H	etilo		4-CF <sub>3</sub> piridin-3-ilmetano-sulfonilmetilo	1,1,2,2,2-pentafluoroetilo

Núm. de Comp.	Estereoquímica en **C***C	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>3</sup> +R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
9	(**R,**S)	ciclopropilo	H	etilo		2-(ciclopropilmetano-sulfonil)etilo	1,1,2,2,2-pentafluoroetilo
10	(**R,**S)	ciclopropilo	H	etilo		2-(piridin-3-ilmetano-sulfonil)etilo	1,1,2,2,2-pentafluoroetilo
11	(**R,**S)	ciclopropilo	H	etilo		2-(ciclopropilmetano-sulfonil)etilo	trifluorometilo
12	(**R,**S)	ciclopropilo	H	etilo		ciclopropilmetano-sulfonilmetilo	clorodifluorometilo
13	(**R,**S)	ciclopropilo	H	etilo		ciclopropilmetano-sulfonilmetilo	-(CF <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CHF <sub>2</sub>
14	(**R,**S)	ciclopropilo	H	etilo		piridin-3-ilmetano-sulfonilmetilo	-(CF <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CHF <sub>2</sub>
15	(**R,**S)	ciclopropilo	H	etilo		piperidin-1-ilsulfonilmetilo	trifluorometilo
16	(**R,**S)	ciclopropilo	H	etilo		ciclopropilmetano-sulfonilmetilo	perfluoropentilo
17	(**R)	ciclopropilo	H	etilo		ciclopropilmetano-sulfonilmetilo	1,1,2,2,3,3-hexafluoropropilo
18	(**R)	ciclopropilo	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		2-metilosulfonilbencil-sulfonilmetilo	trifluorometilo
19	(**R)	ciclopropilo	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		3-metilosulfonilbencil-sulfonilmetilo	trifluorometilo
20	(**R***S)	ciclopropilo	H	ciclobutilmetilo		ciclopropilmetano-sulfonilmetilo	perfluoropropilo
21	(**R,**S)	ciclopropilo	H	etilo		pirid-2-ilmetanosulfonilmetilo	1,1,2,2,3,3,4,4-octafluorobutilo
22	(**R,**S)	ciclopropilo	H	etilo		pirid-2-ilmetanosulfonilmetilo	1,1,2,2,3,3-hexafluorobutilo
23	(**R,**S)	ciclopropilo	H	etilo		pirid-3-ilmetanosulfonilmetilo	1,1,2,2,3,3-hexafluorobutilo

Lo siguiente representa compuestos de la invención.



Núm. de Comp.	Estereoquímica en *C,**C,***C	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>3</sup> +R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
1	(*S,**R)	ciclopropilo			ciclopropileno	4-CF <sub>3</sub> -piridin-3-ilmetano-sulfonilmetilo	H	4-Ffenilo
2	(*S,**R)	ciclopropilo	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		4-CF <sub>3</sub> -piridin-3-ilmetano-sulfonilmetilo	H	4-Ffenilo
3	(*S,**R)	ciclopropilo	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		4-CF <sub>3</sub> -piridin-3-ilmetano-sulfonilmetilo	H	2,4-diFfenilo
4	(*S,**R)	ciclopropilo	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		piridin-3-ilmetanosulfonilmetilo	H	2,4-diFfenilo
5	(*S,**R)	ciclopropilo			ciclopropileno	4-CF <sub>3</sub> -piridin-3-ilmetano-sulfonilmetilo	H	2,4-diFfenilo

Núm. de Comp.	Estereoquímica en *C,**C,***C	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>3</sup> +R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
6	(*S,**R)	ciclopropilo			ciclopropileno	piridin-3-ilmetanosulfonilmetilo	H	2,4-diFfenilo

### Esquema sintético general

5 Los compuestos de esta invención se pueden elaborar mediante los representados en los esquemas de reacción mostrados más abajo.

10 Las sustancias de partida y los reactivos utilizados en la preparación de estos compuestos son asequibles de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, Wis.), Bachem (Torrance, Calif.), o Sigma (St. Louis, Mo.) o se preparan por medio de métodos conocidos por los expertos en la técnica siguiendo procedimientos mostrados en referencias tales como Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volúmenes 1-17 (John Wiley y Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volúmenes 1-5 y Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volúmenes 1-40 (John Wiley y Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley y Sons, 4<sup>a</sup> Edición) y Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989). Estos esquemas son meramente ilustrativos de algunos métodos por medio de los cuales se pueden sintetizar los compuestos de esta invención, y se pueden realizar diversas modificaciones a estos esquemas y serán sugeridas por un experto en la técnica remitiéndose a esta descripción.

15 Las sustancias de partida y los intermedios de la reacción se pueden aislar y purificar si se desea utilizando técnicas convencionales, incluyendo pero no limitadas a filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Tales materiales se pueden caracterizar utilizando medios convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.

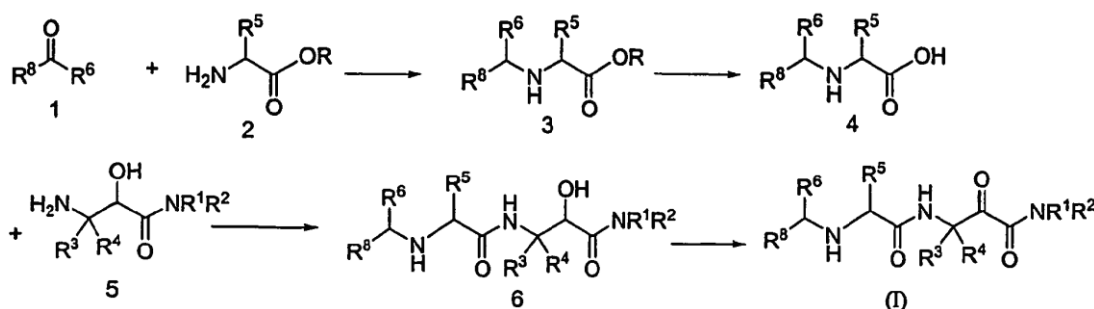
20 A no ser que se especifique lo contrario, las reacciones descritas en la presente memoria tienen lugar a presión atmosférica a lo largo de un intervalo de temperatura de aproximadamente -78°C a aproximadamente 150°C, más preferiblemente de aproximadamente 0°C a aproximadamente 125°C y muy preferiblemente a aproximadamente temperatura ambiente controlada (o ambiente), p. ej., aproximadamente 20°C.

25 En las reacciones descritas más adelante puede ser necesario proteger los grupos funcionales reactivos, por ejemplo los grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxilo, donde se deseen en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Se pueden utilizar grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica normalizada, por ejemplo véase T.W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1999.

30 Los compuestos de Fórmula (I) donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup> se definen como en el Compendio de la Invención y R<sup>7</sup> es hidrógeno se pueden preparar procedimiento como en el Esquema de Reacción 1 de más abajo.

35

Esquema 1



40 La reacción de una cetona de fórmula 1 donde R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup> se definen como en el Compendio de la Invención con un  $\alpha$ -aminoéster de fórmula 2 donde R es un grupo protector de carboxilo, preferiblemente un grupo alquilo, preferiblemente metilo, y R<sup>5</sup> se define como en el Compendio de la Invención en condiciones de reacción de aminación reductiva proporciona un compuesto de fórmula 3. La reacción se lleva a cabo en presencia de un agente deshidratante adecuado tal como TiCl<sub>4</sub>, sulfato de magnesio, trifluoroacetato de isopropilo, en presencia de una base tal como diisopropiletilamina, piridina, y similares y en un disolvente orgánico adecuado tal como cloruro de metileno para producir una imina. La imina se reduce con un agente reductor adecuado tal como borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, y similares en un disolvente orgánico adecuado tal como metanol, etanol, y similares.

45

Los compuestos de fórmula 1 tales como 2,2,2-trifluorometilacetofenona y 2,2,2,4'-tetrafluoroacetofenona son asequibles comercialmente. Otros se pueden preparar mediante métodos bien conocidos en la técnica. Los  $\alpha$ -aminoésteres de fórmula 2 se pueden preparar mediante métodos bien conocidos en la técnica p. ej., Publicaciones de las Solicitudes PCT Núms. WO 03075836, WO 00/55144, WO 01/19816, WO 02/20485, WO 03/029200, Solicitud Provisional de los Estados Unidos Núm. 60/422.337, Patente de los Estados Unidos Núm. 6.353.017B1, 6.492.662B1, 6.353.017 B1 y 6.525.036B1, 6.229.011B1, 6.610.700.

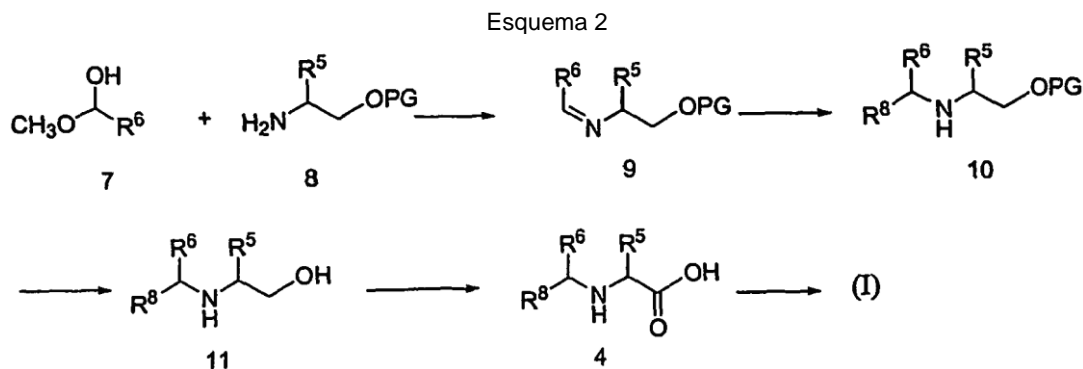
La hidrólisis del grupo éster en el compuesto 3 proporciona un compuesto de fórmula 4. Las condiciones de hidrólisis dependen de la naturaleza del grupo protector. Por ejemplo, cuando R es alquilo la hidrólisis se lleva a cabo en condiciones de reacción de hidrólisis alcalina acuosa para producir el ácido correspondiente de fórmula 4. La reacción se lleva a cabo típicamente con carbonato de cesio, hidróxido de litio, y similares en un alcohol acuoso tal como metanol, etanol, y similares.

El compuesto 4 se hacen reaccionar a continuación con una  $\alpha$ -hidroxicetoamida de fórmula 5 para producir un compuesto de Fórmula 6. La reacción se lleva a cabo típicamente en presencia de un agente de acoplamiento adecuado p. ej., hexafluorofosfato benzotriazol-1-iloxitrispirrolidinofosfonio (PyBOP®), O-benzotriazol-1-il-*N,N,N,N*-hexafluorofosfato de tetrametil-uronio (HBTU), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio (HATU), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC), o 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), opcionalmente en presencia de 1-hidroxi-benzotriazol (HOBT), y una base tal como *N,N*-diisopropiletilamina, trietilamina, *N*-metilmorfolina, y similares. La reacción se lleva a cabo típicamente de 20 a 30°C, preferiblemente a aproximadamente 25°C, y requiere de 2 a 24 h para completarse. Los disolventes de reacción adecuados son disolventes orgánicos inertes tales como disolventes orgánicos halogenados (p. ej., cloruro de metileno, cloroformo, y similares), acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, disolventes etéricos tales como tetrahidrofurano, dioxano, y similares.

Alternativamente, la etapa de acoplamiento anterior se puede llevar a cabo convirtiendo en primer lugar 4 en un derivado de ácido activo tal como éster de succinimida y a continuación haciéndolo reaccionar con una  $\alpha$ -hidroxicetoamida de fórmula 5. La reacción requiere típicamente de 2 a 3 h para completarse. Las condiciones utilizadas en esta reacción dependen de la naturaleza del derivado de ácido activo. Por ejemplo, si es un derivado cloruro de ácido de 4, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base adecuada (p. ej. trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, y similares). Los disolventes de reacción adecuados son disolventes orgánicos polares tales como acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, diclorometano, o mezclas adecuadas cualesquiera de los mismos. Los compuestos de fórmula 5 se pueden preparar mediante métodos bien conocidos en la técnica p. ej., se pueden preparar mediante los procedimientos descritos en la publicación de la solicitud PCT Núm. WO 02/18369, cuya descripción se incorpora a la presente memoria como referencia en su totalidad.

La oxidación del grupo hidroxilo en el compuesto 6 con un agente oxidante adecuado tal como OXONE® proporciona un compuesto de Fórmula (I).

Alternativamente, los compuestos de Fórmula (I) donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^8$  se definen como en el Compendio de la Invención y  $R^7$  es hidrógeno se pueden preparar procediendo como en el siguiente Esquema de Reacción 2 de más abajo.

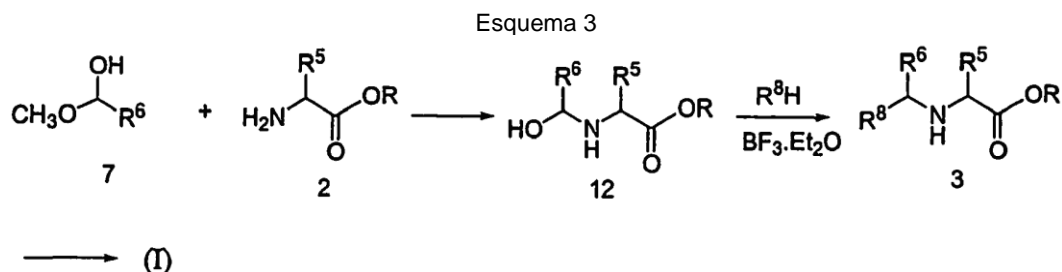


La reacción de un compuesto de fórmula 8 donde  $R^5$  se define como en el Compendio de la Invención y PG es un grupo protector de oxígeno adecuado con un hemiacetal de fórmula 7 donde  $R^6$  se define como en el Compendio de la Invención proporciona un compuesto imina de fórmula 9. El tratamiento de 9 con un compuesto organolitio de fórmula  $R^8Li$  donde  $R^8$  no es hidrógeno proporciona el compuesto 10. La eliminación del grupo protector de oxígeno, seguido de oxidación del alcohol 11 resultante proporciona un compuesto de fórmula 4 que a continuación es convertido en un compuesto de Fórmula (I) como se ha descrito en el Esquema 1 anterior. Los grupos protectores de

oxígeno adecuados y las condiciones de reacción para introducirlos y eliminarlos se pueden encontrar en Greene, T.W.; y Wuts, P. G. M.; *Protecting Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Inc. 1999.

Alternativamente, los compuestos de Fórmula (I) donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup> se definen como en el Compendio de la Invención y R<sup>7</sup> es hidrógeno se pueden preparar procediendo como en el siguiente Esquema de Reacción 3 de más abajo.

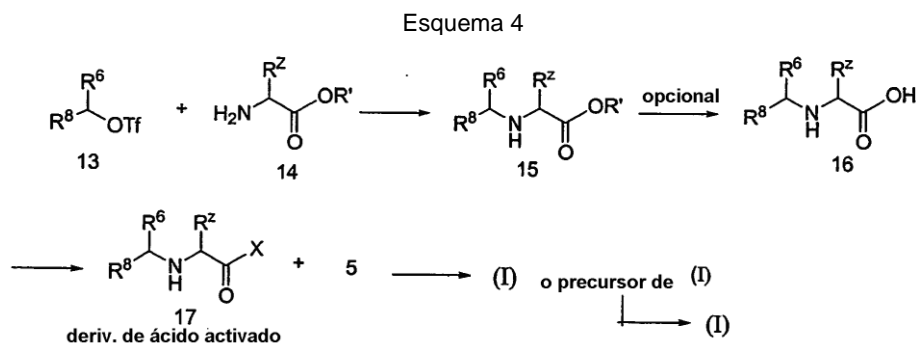
5



10 La reacción de un compuesto aminoácido de fórmula 2 donde R es alquilo y R<sup>5</sup> se define como en el Compendio de la Invención con un compuesto hemiacetal de fórmula 7 proporciona un compuesto de 2-(1-hidroxi-2,2,2-trifluoroetilamino)acetato de fórmula 12. La reacción se lleva a cabo en presencia de una cantidad catalítica de un ácido tal como ácido p-toluenosulfónico y en un disolvente hidrocarbonado aromático tal como tolueno, benceno, y similares.

15 El tratamiento de 12 con un compuesto de fórmula R<sup>8</sup>H donde R<sup>8</sup> es arilo o heteroarilo en condiciones de reacción de Friedel-Crafts o trialquilaluminio en tolueno proporciona un compuesto de fórmula 3 que a continuación es convertido en un compuesto de Fórmula (I) como se ha descrito anteriormente.

20 Alternativamente, los compuestos de Fórmula (I) donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup> se definen como en el Compendio de la Invención y R<sup>7</sup> es hidrógeno se pueden preparar procediendo como en el siguiente Esquema de Reacción 4 de más abajo.



25 La reacción de un compuesto de fórmula 13 donde R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup> se define como en el Compendio de la Invención con un compuesto de fórmula 14 donde R' es hidrógeno o un grupo protector de carboxi y R<sup>z</sup> es R<sup>5</sup> o un grupo precursor (p. ej., -alquilen-S-tritilo, -alquilen-S-alquilen-heteroarilo, y similares) del grupo R<sup>5</sup> proporciona un compuesto de fórmula 15. La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico adecuado, incluyendo pero no limitado a, éter dietílico, tetrahidrofurano, acetonitrilo, benceno, tolueno, xileno, y similares, o mezclas de los mismos y opcionalmente en presencia de una base orgánica o inorgánica. Preferiblemente, la base orgánica es trietilamina, piridina, N-metilmorfolina, colidina, diisopropiletilamina, y similares. Preferiblemente, la base inorgánica es carbonato de cesio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, y similares. La reacción se lleva a cabo opcionalmente en presencia de un agente secante tal como tamices moleculares. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente.

30 Los compuestos de fórmula 13 se pueden preparar por medio de métodos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, un compuesto de fórmula 13 donde R<sup>8</sup> es fenilo o 4-fluorofenilo y R<sup>6</sup> es trifluorometilo se puede preparar fácilmente a partir de 2,2,2-trifluoroacetofenona o 2,2,2,4'-tetrafluoroacetofenona asequibles comercialmente respectivamente, reduciendo el grupo ceto a un grupo alcohólico mediante un agente reductor adecuado tal como borohidruro de sodio, hidruro de litio y aluminio, y similares. El disolvente utilizado depende del tipo de agente reductor. Por ejemplo, cuando se utiliza borohidruro de sodio la reacción se lleva a cabo en un disolvente alcohólico orgánico tal como metanol, etanol, y similares. Cuando se utiliza hidruro de litio y aluminio la reacción se lleva a cabo en un disolvente etérico tal como tetrahidrofurano, y similares. La reacción de 2,2,2-trifluoro-1-feniletanol o 2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)etanol con anhídrido trifílico o cloruro de trifluorometanosulfonilo proporciona el compuesto deseado.

45 Los compuestos de fórmula 13 donde R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son hidrógeno y R<sup>6</sup> es 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo se pueden preparar a

partir de 2,2,3,3,3-pentafluoropropan-1-ol asequible comercialmente como se ha descrito anteriormente. Se puede obtener un compuesto de fórmula 15 enriquecido ópticamente mediante reducción de la acetofenona halogenada correspondiente con un agente reductor adecuado tal como catecolborano o complejo de  $BH_3$ -DMS en presencia de un catalizador adecuado tal como catalizador de (S) o (R)-metil-CBS-oxazaborolidina o (S) o (R)- $\alpha,\alpha$ -difenil-2-pirrolidin-metanol en presencia de BBN para proporcionar un alcohol quiral que a continuación es convertido en el compuesto 13 como se ha descrito anteriormente. Los compuestos de fórmula 14 son asequibles comercialmente o se pueden preparar por medio de métodos bien conocidos en la técnica.

La eliminación del grupo protector de carboxi de un compuesto de fórmula 15 donde R' es a grupo protector proporciona un compuesto de fórmula 16. Las condiciones utilizadas para eliminar el grupo protector de carboxi dependen de la naturaleza del grupo protector de carboxi. Por ejemplo, si R' es alquilo, éste se elimina en condiciones de reacción de hidrólisis alcalina utilizando una base acuosa tal como hidróxido de litio acuoso, hidróxido de sodio, y similares en un disolvente alcohólico tal como metanol, etanol, y similares. Adicionalmente, si el grupo R<sup>2</sup> en el compuesto 14 es un grupo precursor de R<sup>5</sup>, éste se puede convertir R<sup>5</sup> antes o después de la etapa de hidrólisis del éster.

El compuesto 15 (donde R' es hidrógeno) o 16 es convertido a continuación en un derivado de ácido activado 17 (X es un grupo eliminable) y después de la reacción con un compuesto de aminoacetonitrilo de fórmula 5 proporciona un compuesto de Fórmula (I) cuando R<sup>7</sup> es R<sup>5</sup> o un compuesto precursor de (I) cuando R<sup>7</sup> es un grupo precursor de R<sup>5</sup>. Se puede preparar y a continuación hacer reaccionar el derivado de ácido activado con el compuesto 5 por etapas o el derivado de ácido activado se puede generar *in situ* en presencia del compuesto 5. Por ejemplo, si el ácido activado es haluro de ácido éste se prepara en primer lugar haciendo reaccionar 16 con un agente halogenante tal como cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo y similares y haciendo reaccionar a continuación con el compuesto 5. Alternativamente, el derivado de ácido activado es generado *in situ* haciendo reaccionar el compuesto 16 y 5 en presencia de un agente de acoplamiento adecuado p. ej., hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitrispirrolidinofosfonio (PyBOP®), hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (HBTU), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio (HATU), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), y similares, opcionalmente en presencia de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT), y en presencia de una base tal como N,N-diisopropiletilamina, trietilamina, N-metilmorfolina, y similares. Los disolventes de reacción adecuados son disolventes orgánicos inertes tales como disolventes orgánicos halogenados (p. ej., cloruro de metileno, cloroformo, y similares), acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, disolventes etéricos tales como tetrahidrofurano, dioxano, y similares. Si R<sup>7</sup> es un grupo precursor de R<sup>5</sup>, éste se convierte en un grupo R<sup>5</sup> para proporcionar un compuesto de Fórmula (I) p. ej., conversión de -alquilen-S-alquilen-heteroarilo en -alquilen-SO<sub>2</sub>-alquilen-heteroarilo en condiciones de reacción de oxidación.

Un compuesto de Fórmula (I) se puede convertir en otros compuestos de Fórmula (I). Por ejemplo:

Un compuesto de Fórmula (I) que contiene un grupo hidroxilo se puede preparar mediante desalquilación/bencilación de un sustituyente alcoxi/benciloxi; los que contiene un grupo ácido, mediante hidrólisis de un grupo éster; y los que contienen un grupo ciano, por medio de desplazamiento de un átomo de bromo en los correspondientes compuestos de Fórmula (I). Un compuesto de Fórmula (I) que contiene un grupo ciano se puede convertir en un compuesto que contiene el grupo carboxi correspondiente mediante hidrólisis del grupo ciano. El carboxi grupo, a su vez, se puede convertir en un grupo éster.

Un compuesto de Fórmula (I) se puede preparar en forma de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable haciendo reaccionar la forma de base libre del compuesto con un ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, se puede preparar una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) haciendo reaccionar la forma de ácido libre del compuesto con una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable. Los ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados para la preparación de las sales de los compuestos de Fórmula (I) farmacéuticamente aceptable se exponen en la sección de definiciones de esta Solicitud. Alternativamente, las formas de sal de los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar utilizando sales de las sustancias de partida o de los intermedios.

Las formas de ácido libre o base libre de los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar a partir de la forma de sal de adición de base o de adición de ácido correspondiente. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I) en una forma de sal de adición de ácido se puede convertir en la base libre correspondiente mediante tratamiento con una base adecuada (p. ej., una disolución de hidróxido de amonio, hidróxido de sodio, y similares). Un compuesto de Fórmula (I) en una forma de sal de adición de base se puede convertir en el ácido libre correspondiente mediante tratamiento con un ácido adecuado (p. ej., ácido clorhídrico, etc.).

Los N-óxidos de los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar por medio de métodos conocidos por los expertos normales en la técnica. Por ejemplo, los N-óxidos se pueden preparar mediante tratamiento de una forma no oxidada del compuesto de Fórmula (I) con un agente oxidante (p. ej., ácido trifluoroperacético, ácido permaleico, ácido perbenzoico, ácido peracético, ácido *meta*-cloroperóxibenzoico, o similares) en un disolvente orgánico inerte



adecuado (p. ej., un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano) a aproximadamente 0°C. Alternativamente, los *N*-óxidos de los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar a partir del *N*-óxido de una sustancia de partida apropiada.

5 Los compuestos de Fórmula (I) en forma no oxidada se pueden preparar a partir de los *N*-óxidos de los compuestos de Fórmula (I) por medio de tratamiento con un agente reductor (p. ej., azufre, dióxido de azufre, trifenilfosfina, borohidruro de litio, borohidruro de sodio, tricloruro de fósforo, tribromuro, o similares) en un disolvente orgánico inerte adecuado (p. ej., acetónitrilo, etanol, dioxano acuoso, o similares) de 0 a 80°C.

10 Los derivados profármaco de los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar por medio de métodos conocidos por los expertos normales en la técnica (p. ej., para detalles adicionales véase Saulnier et al. (1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 4, pág. 1985). Por ejemplo, los profármacos adecuados se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (I) no derivatizado con un agente carbamilo adecuado (p. ej., clorhidrato de 1,1-aciloxialquilcarbono, carbonato de para-nitrofenilo, o similares).

15 Los derivados protegidos de los compuestos de Fórmula (I) se pueden elaborar por medio de métodos conocidos por los expertos normales en la técnica. Una descripción detallada de las técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y su eliminación se puede encontrar en T.W. Greene, *Protecting Groups in Organic Síntesis*, 3ª edición, John Wiley & Sons, Inc. 1999.

20 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar o formar convenientemente durante el procedimiento de la invención, en forma de solvatos (p. ej. hidratos). Los hidratos de los compuestos de la presente invención se pueden preparar convenientemente mediante recristalización a partir de una mezcla disolvente acuosa/orgánica, utilizando disolventes tales como dioxina, tetrahidrofurano o metanol.

25 Los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar en forma de sus estereoisómeros individuales haciendo reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoisoméricos, separando los diastereómeros y recuperando el enantiómero ópticamente puro. Si bien la resolución de los enantiómeros se puede llevar a cabo utilizando derivados diastereoméricos covalentes de los compuestos de Fórmula (I), se prefieren los complejos disociables (p. ej., sales diastereoisoméricas cristalinas). Los diastereómeros tienen propiedades físicas diferentes (p. ej., puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.) y se pueden separar fácilmente aprovechando estas diferencias. Los diastereómeros se pueden separar mediante cromatografía o, preferiblemente, mediante técnicas de separación/resolución basándose en las diferencias de solubilidad. El enantiómero ópticamente puro se recupera a continuación, junto con el agente de resolución, por medio de un método práctico que podría no dar como resultado la racemización. Una descripción más detallada de las técnicas aplicables a la resolución de los estereoisómeros de los compuestos de su mezcla racémica se puede encontrar en Jean Jacques Andre Collet, Samuel H. Wilen, *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, John Wiley & Sons, Inc. (1981).

#### 40 **Preparación de Agentes Biológicos**

Al poner en práctica esta invención se utilizan varios procedimientos para la generación o purificación de agentes biológicos. Los métodos para preparar los agentes biológicos son bien conocidos en la técnica como se comenta más abajo.

45 Los anticuerpos monoclonales se pueden preparar utilizando mecanismos convencionales bien conocidos en la técnica, por ejemplo mediante el método de Kohler y Milstein, *Nature* 1975, 256:495, o una modificación del mismo, tal como describen Buck et al. 1982, *In Vitro* 18:377. Típicamente, se inmuniza un ratón o una rata con el derivado de PS MenB conjugado con un portador de proteína, se refuerza y se retira el bazo (y opcionalmente varios ganglios linfáticos grandes) y se disocia en células individuales. Si se desea, las células del bazo se pueden escrutar (tras la eliminación de las células no específicamente adherentes) aplicando una suspensión celular a una placa o pocillo recubierto con el antígeno. Las células B, que expresan inmunoglobulina unida a la membrana específica para el antígeno, se unirán a la placa, y no se enjuagará con el resto de la suspensión. Las células B resultantes, o todas las células de bazo disociadas, se inducen a la fusión con células de mieloma para formar hibridomas. Las líneas de mieloma murino representativas para su uso en las hibridaciones incluyen aquellas asequibles de la Colección de Cultivos Tipo Americana (ATCC).

60 Los anticuerpos quiméricos compuestos por secuencias de aminoácidos humanas y no humanas pueden estar formados a partir de moléculas de anticuerpos monoclonales de ratón para reducir su inmunogenicidad en seres humanos (Winter et al. *Nature* 1991 349:293; Lobuglio et al. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 1989 86:4220; Shaw et al. *J. Immunol.* 1987 138:4534; y Brown et al. *Cancer Res.* 1987 47:3577; Riechmann et al. *Nature* 1988 332:323; Verhoeyen et al. *Science* 1988 239:1534; y Jones et al. *Nature* 1986 321:522; Publicación de la Patente Europea EP Núm. 519, 596, publicada el 23 Dic, 1992; y Publicación de Patente del Reino Unido Núm. GB 2.276.169, publicada el 21 de Sep, 1994).

Se pueden producir fragmentos de moléculas de anticuerpos, p. ej., moléculas F(ab')<sub>2</sub>, FV, y sFv, que son capaces de mostrar las propiedades de unión inmunológica de la molécula de anticuerpo monoclonal parental utilizando mecanismos conocidos. Inbar et al. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 1972 69:2659; Hochman et al. Biochem. 1976 15:2706; Ehrlich et al. Biochem. 1980 19:4091; Huston et al. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 1988 85(16):5879; y Patentes de los Estados Unidos Núms. 5.091.513 y 5.132.405, y Patente de los Estados Unidos Núm. 4.946.778.

Como alternativa, se puede utilizar un sistema de presentación en fagos para expandir las poblaciones de moléculas de anticuerpos monoclonales *in vitro*. Saiki, et al. Nature 1986 324:163; Scharf et al. Science 1986 233:1076; Patentes de los Estados Unidos Núms. 4.683.195 y 4.683.202; Yang et al. J. Mol. Biol. 1995 254:392; Barbas, III et al. Methods: Comp. Meth Enzymol. 1995 8:94; Barbas, III et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1991 88:7978.

Las secuencias codificantes de las porciones de la cadena pesada y ligera de las moléculas Fab seleccionadas de la genoteca de presentación en fagos pueden ser aisladas o sintetizadas, y clonadas en cualquier vector o replicón adecuado para su expresión. Se puede utilizar cualquier sistema de expresión adecuado, incluyendo, por ejemplo, sistemas bacterianos, en levaduras, en insectos, en anfibios, y en mamíferos. Los sistemas de expresión en bacterias incluyen aquellos descritos por Chang et al. Nature 1978 275:615, Goeddel et al. Nature 1979 281:544, Goeddel et al. Nucleic Acids Res. 1980 8:4057, Solicitud Europea Núm. EP 36.776. Patente de los Estados Unidos Núm. 4.551.433, deBoer et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1983 80:21-25, y Siebenlist et al. Cell 1980 20:269.

Los sistemas de expresión en levaduras incluyen aquellos descritos por Hinnen et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1978 75:1929, Ito et al. J. Bacteriol. 1983 153:163, Kurtz et al. Mol. Cell. Biol. 1986 6:142, Kunze et al. J. Basic Microbiol. 1985 25:141, Gleeson et al. J. Gen. Microbiol. 1986 132:3459, Roggenkamp et al. Mol. Gen. Genet. 1986 202:302, Das et al. J. Bacteriol. 1984 158:1165, De Louvencourt et al. J. Bacteriol. 1983 154:737, Van den Berg et al. Bio/Technology 1990 8:135, Kunze et al. J. Basic Microbiol. 1985 25:141, Cregg et al. Mol. Cell. Biol. 1985 5:3376, Patentes de los Estados Unidos Núms. 4.837.148 y 4.929.555, Beach et al. Nature 1981 300:706, Davidow et al. Curr. Genet. 1985 10:380, Gaillardin et al. Curr. Genet. 1985 10:49, Ballance et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1983 112:284-289, Tilburn et al. Gene 1983 26:205-221, Yelton et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1984 81:1470-1474, Kelly et al. EMBO J. 1985 4:475479; Solicitud Europea Núm. EP 244,234, y Publicación Internacional Núm. WO 91/00357.

La expresión de genes heterólogos en insectos se puede completar como se describe en la Patente de los Estados Unidos Núm. 4,745,051, Publicaciones Europeas Núms. EP 127.839 y EP 155.476, Vlak et al. J. Gen. Virol. 1988 69:765-776, Miller et al. Ann. Rev. Microbiol. 1988 42:177, Carbonell et al. Gene 1988 73:409, Maeda et al. Nature 1985 315:592-594, Lebacqz-Verheyden et al. Mol. Cell. Biol. 1988 8:3129, Smith et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1985 82:8404, Miyajima et al. Gene 1987 58:273, y Martin et al. DNA 1988 7:99. Las numerosas cepas baculovirales y las variantes y las correspondientes células anfitrionas de insectos permisivas de los anfitriones son descritas por Luckow et al. Bio/Technology 1988 6:47-55, Miller et al. GENETIC ENGINEERING, Setlow, J. K. et al. eds., Vol. 8, Plenum Publishing, págs.. 1986 277-279, y Maeda et al. Nature 1985 315:592-594.

La expresión en mamíferos se puede completar como describen Dijkema et al. EMBO J. 1985 4:761, Gorman et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1982 79:6777, Boshart et al. Cell 1985 41:521, y Patente de los Estados Unidos Núm. 4.399.216. Otras características de la expresión en mamíferos pueden ser facilitadas como describen Ham et al. Meth. Enz. 1979 58:44, Barnes et al. Anal. Biochem. 1980 102:255, Patentes de los Estados Unidos Núms. 4.767.704, 4.657.866, 4.927.762, 4.560.655 y Patente de los Estados Unidos Re-expedida Núm. RE 30.985, y en las Publicaciones Internacionales Núms. WO 90/103430, WO 87/00195.

La producción de vectores adenovirales recombinantes se describen en la Patente de los Estados Unidos Núm. 6.485.958.

Se puede obtener toxina de tipo A de Botulinum estableciendo y haciendo crecer cultivos de *Clostridium botulinum* en un fermentador y cosechando y purificando a continuación la mezcla fermentada de acuerdo con los procedimientos conocidos.

Se puede utilizar cualquiera de los métodos de producción anteriormente descritos para proporcionar el agente biológico que favorezca la presente invención.

### **Farmacología y Utilidad**

Los compuestos de la invención se inhibidores selectivos de cisteína proteasas tales como catepsina S, K, B, y/o F, y en particular la catepsina S, y por consiguiente son útiles para tratar enfermedades en las que la actividad cisteína proteasa contribuye a la patología y/o sintomatología de la enfermedad. Por ejemplo, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de trastornos autoinmunitarios, incluyendo, pero no limitados a, diabetes de comienzo juvenil, psoriasis, esclerosis múltiple, pénfigo vulgar, enfermedad de Graves, miastenia grave, lupus eritematoso generalizado, artritis reumatoide y tiroiditis de Hashimoto, trastornos alérgicos, incluyendo, pero no limitados a,

asma, respuestas inmunitarias alogénicas, incluyendo, pero no limitadas a, transplantes de órganos o injertos de tejidos y endometriosis.

La catepsina S también está implicada en trastornos que implican una elastolisis excesiva, tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (p. ej., enfisema), bronquiolitis, elastolisis excesiva de las vías respiratorias en asma y bronquitis, neumonías y enfermedades cardiovasculares tales como ruptura de la placa y ateroma. La catepsina S está implicada en la formación de fibrillas y, por lo tanto, los inhibidores de catepsinas S tienen uso en el tratamiento de la amiloidosis sistémica.

Las actividades inhibitoras de cisteína proteasa de los compuestos de Fórmula (I) se pueden determinar mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica. Se conocen análisis *in vitro* adecuados para medir la actividad proteasa y la inhibición de la misma por compuestos de ensayo. Típicamente, el análisis mide la hidrólisis inducida por proteasa de un sustrato con una base peptídica. Los detalles de los análisis para medir la actividad inhibitora de proteasa se exponen en los Ejemplos Biológicos 1-5, más abajo.

### **Administración y Composiciones Farmacéuticas**

En general, los compuestos de Fórmula (I) se administrarán en cantidades terapéuticamente eficaces por medio de cualquiera de los maneras habituales y aceptables conocidas en la técnica, ya sea individualmente o combinados con uno o más agentes terapéuticos. La cantidad terapéuticamente eficaz puede variar ampliamente dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la edad y el estado de salud relativo del sujeto, la potencia del compuesto utilizado y otros factores. Por ejemplo, las cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto Fórmula (I) pueden oscilar de aproximadamente 10 microgramos por kilogramo de peso corporal ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) por día a aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal ( $\text{mg}/\text{kg}$ ) por día, típicamente de aproximadamente 100  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  a aproximadamente 10  $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$ . Por lo tanto, una cantidad terapéuticamente eficaz para un paciente humano de 80 kg puede oscilar de aproximadamente 1  $\text{mg}/\text{día}$  a aproximadamente 8  $\text{g}/\text{día}$ , típicamente de aproximadamente 1  $\text{mg}/\text{día}$  a aproximadamente 800  $\text{mg}/\text{día}$ . En general, un experto en la técnica, actuando basándose en el conocimiento personal y la descripción de esta Solicitud, será capaz de averiguar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) para tratar una enfermedad dada.

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden administrar en forma de composiciones farmacéuticas mediante una de las siguientes rutas: oral, sistémica (p. ej., transdérmica, intranasal o mediante supositorios) o parenteral (p. ej., intramuscular, intravenosa o subcutánea). Las composiciones pueden adoptar la forma de comprimidos, píldoras, cápsulas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, soluciones, suspensiones, elixires, aerosoles, o cualquier otra composición apropiada y están formadas, en general, por un compuesto de Fórmula (I) combinado con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los excipientes aceptables no son tóxicos, ayudan a la administración, y no afectan adversamente al beneficio terapéutico del ingrediente activo. Dicho excipiente puede ser cualquier excipiente sólido, líquido, semisólido o, en el caso de una composición en aerosol, gaseoso que se encuentre disponible generalmente para el experto en la técnica.

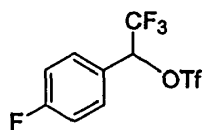
Los excipientes farmacéuticos sólidos incluyen almidón, celulosa, talco, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de magnesio, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, cloruro de sodio, leche en polvo desnatada, y similares. Los excipientes líquidos y semisólidos se pueden seleccionar entre agua, etanol, glicerol, propilenglicol y diferentes aceites, incluyendo los que tienen su origen en el petróleo, de origen animal, vegetal o sintético (p. ej., aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, y similares). Los portadores líquidos preferidos, particularmente para soluciones inyectables, incluyen agua, solución salina, dextrosa acuosa y glicoles.

La cantidad de compuesto de Fórmula (I) en la composición puede variar ampliamente dependiendo del tipo de formulación, del tamaño de la unidad de dosificación, de la clase de excipientes y de otros factores conocidos por los expertos en la técnica de las ciencias farmacéuticas. En general, una composición de un compuesto de Fórmula (I) para el tratamiento de una enfermedad dada comprenderá de 0,01% en peso a 90% en peso, preferiblemente de 5% en peso a 50% en peso, de ingrediente activo siendo el resto el excipiente o los excipientes. Preferiblemente la composición farmacéutica se administra en una única forma de dosificación unitaria para el tratamiento continuo o en una única forma de dosificación unitaria *ad libitum* cuando se requiera específicamente el alivio de los síntomas. Las formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de Fórmula (I) se describen más abajo.

### **Ejemplos**

La presente invención se ilustra adicionalmente, pero no se limita a, los siguientes ejemplos que ilustran la preparación de los compuestos de Fórmula (I) (Ejemplos) e intermedios (Referencias) de acuerdo con la invención. Referencia A

Síntesis de éster 2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)etílico de ácido trifluorometanosulfónico



5 Etapa 1

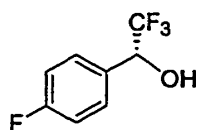
A una disolución agitada de 2,2,2,4'-tetrafluoroacetofenona (10 g, 52,1 mmol) en metanol (50 mL) se le añadió NaBH<sub>4</sub> (0,98 g, 26,5 mmol) a 0°C. Después de agitar a 25°C durante 2 h, la mezcla de reacción se sofocó añadiendo HCl 1 N (100 mL) y a continuación se extrajo con éter etílico. El extracto en éter se lavó con salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, y se concentró para producir 2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)etanol (11,32 g) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2

15 Se lavó NaH (640 mg, 16 mmol), 60% en aceite mineral) dos veces con hexano (20 mL) y a continuación se suspendió en éter dietílico seco (20 mL). Se añadió una disolución de 2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)etanol (1,94 g, 10 mmol) en éter dietílico (10 mL) a 0°C. Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, se añadió una disolución de cloruro de trifluorometanosulfonilo (1,68 g, 10 mmol) en éter dietílico (10 mL). Al cabo de 2 h, la mezcla de reacción se sofocó añadiendo una disolución de NaHCO<sub>3</sub> y el producto se extrajo con éter dietílico. Los extractos se lavaron con salmuera y se secaron, y el disolvente se eliminó para producir éster 2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)etílico de ácido trifluorometanosulfónico (3,3 g).

Referencia B

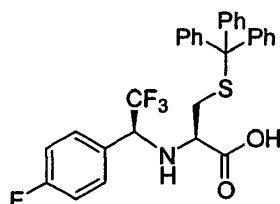
25 Síntesis de 2,2,2-trifluoro-1(R) -(4-fluorofenil)etanol



30 A una disolución a -78°C en tolueno (25 mL)/diclorometano (25 mL) de 2,2,2,4'-tetrafluoroacetofenona (2,5 g, 13,01 mmol) y catalizador de S-metil-CBS-oxazaborolidina 1M (1,3 mL, 1,3 mmol) se le añadió catecolborano recién destilado (1,66 mL, 15,62 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a -78°C durante 16 h momento en el cual se añadió HCl 4 N (5 mL en dioxano) y la mezcla de reacción se dejó templando a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una disolución saturada de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar un sólido. El sólido se suspendió en hexanos y se separó mediante filtración. El producto filtrado en hexanos que contenía el producto deseado se concentró y el residuo se sometió a cromatografía instantánea (10 hexanos: 1 acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (2,2 g, rendimiento 87%). Se determinó que la proporción de enantiómeros era de 95:5 mediante HPLC quiral (columna Chiralcel OD, fase móvil 95 hexanos: 5 isopropanol. Tiempo de ret. del producto principal 6,757 min. Tiempo de ret. del isómero minoritario 8,274 min.).

Referencia D

45 Síntesis de ácido 2(R)-[2,2,2-trifluoro-1(S)-(4-fluorofenil)etilamino]-3-tritilsulfanilpropiónico

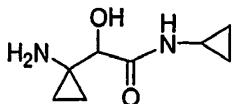


A una suspensión de S-tritil-L-cisteína (4,86 g, 13,37 mmol) en diclorometano (97 mL, 20 mL/g AA) a temperatura ambiente se le añadió diisopropiletilamina (9,32 mL, 53,48 mmol) seguido de una disolución de éster 2,2,2-trifluoro-1(RS)-feniletílico de ácido trifluorometanosulfónico (5,32 g, 16,04 mmol) (enantiómero principal (S), ee 90) en

5 diclorometano (15 mL) a través de una jeringa todo de una vez. Al cabo de 19 h, la mezcla de reacción se concentró en el evaporador rotativo para producir un aceite. Se añadió éter dietílico y la disolución se lavó con HCl 1 N y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La cromatografía instantánea del residuo con 2 hexanos/1 acetato de etilo/ácido acético al 25% como eluyente proporcionó ácido 2(*R*)-[2,2,2-trifluoro-1(*RS*)-(4-fluorofenil)etilamino]-3-tritilsulfanil-propiónico (6 g) (diastereómero principal (*R,S*), ee 90) en forma de aceite/espuma.

#### Referencia E

10 Síntesis de 2-(1-aminociclopropil)-*N*-ciclopropil-2-hidroxiacetamida



15 Etapa 1

Se sometió a reflujo clorhidrato de 1-aminociclopropanocarbonitrilo (6,1 g, 51,4 mmol) en ácido clorhídrico 6 N (500 mL) durante 7 h y a continuación se concentró para producir clorhidrato de ácido 1-aminociclopropanocarboxílico en forma de un sólido de color blanquecino que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20

Etapa 2

Una disolución de clorhidrato de ácido 1-aminociclopropanocarboxílico (3,6 g, 26,2 mmol) en MeOH (100 mL), que contenía carbonato de potasio (4,0 g, 28,94 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Después de la filtración, el MeOH se eliminó a presión reducida para producir ácido 1-aminociclopropanocarboxílico (2,64 g) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25

Etapa 3

30 Se añadieron ácido 1-aminociclopropanocarboxílico (2,64 g, 26,1 mmol) e hidróxido de tetrametilamonio (2,38 g, 26,1 mmol) a acetonitrilo (150 mL). La mezcla de reacción se volvió homogénea después de agitar a temperatura ambiente durante aproximadamente una hora. A continuación se añadió Boc<sub>2</sub>O (8,54 g, 39,2 mmol) y se continuó agitando durante 2 días. El 3<sup>er</sup> día, se añadió otra porción de Boc<sub>2</sub>O (2,85 g, 13,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante un día más. El acetonitrilo se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre H<sub>2</sub>O y Et<sub>2</sub>O. La capa acuosa se lavó con Et<sub>2</sub>O y a continuación se aciduló con ácido cítrico sólido a pH ~3. La disolución acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados en EtOAc se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y el EtOAc se eliminó a presión reducida para producir ácido 1-*tert*-butoxicarbonilaminociclopropanocarboxílico en forma de un sólido de color blanco (2,32 g) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35

40 Etapa 4

A una disolución de ácido 1-*tert*-butoxicarbonilaminociclopropanocarboxílico (2,32 g, 11,5 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL) a 0°C se le añadieron hidrócloruro de *N,O*-dimetilhidroxilamina (1,24 g, 12,7 mmol), trietilamina (2,57 g, 3,54 mL, 25,4 mmol), y HATU (4,82 g, 12,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y a continuación se repartió entre Et<sub>2</sub>O y agua. La capa acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se concentró a presión reducida para producir éster *tert*-butilico de ácido [1-(metoxi-metil-carbamoil)-ciclopropil]carbámico que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

45

50 Etapa 5

A una disolución 0,05 M de éster *tert*-butilico de ácido [1-(metoxi-metil-carbamoil)ciclopropil]carbámico en Et<sub>2</sub>O (80 mL, 4,0 mmol) a temperatura ambiente se le añadió gota a gota hidruro de litio y aluminio (1,0 M en Et<sub>2</sub>O, 5 mL, 5,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante otros 20 min y a continuación se sofocó con 6 mL de una disolución de KHSO<sub>4</sub> en agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 N, NaHCO<sub>3</sub> saturado, y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se concentró para producir éster *tert*-butilico de ácido (1-formilciclopropil)carbámico en forma de un aceite incoloro (393 mg) que se utilizó inmediatamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

55

## Etapa 6

5 A una disolución de éster *tert*-butílico de ácido (1-formilciclopropil)carbámico (393 mg, 2,12 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) se le añadió ácido acético (191 mg, 0,182 mL, 3,18 mmol), e isocianuro de ciclopropilo (142 mg, 2,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y a continuación se concentró a presión reducida para producir éster (1-*tert*-butoxicarbonilaminociclopropil)ciclopropilcarbamoilmetílico de ácido acético que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

## Etapa 7

10 A una disolución del éster (1-*tert*-butoxicarbonilaminociclopropil)-ciclopropilcarbamoilmetílico de ácido acético en MeOH (5 mL) se le añadió NaOH al 10% (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y a continuación se aciduló con HCl 2,5 N a pH 7. La disolución se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se concentró a presión reducida para producir éster *tert*-butílico de ácido [1-(ciclopropilcarbamoilhidroximetil)ciclopropil]-carbámico en forma de un aceite de color amarillo que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

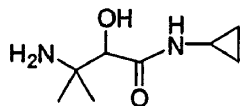
## Etapa 8

20 Una disolución de éster *tert*-butílico de ácido [1-(ciclopropilcarbamoilhidroximetil)ciclopropil]carbámico en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) y TFA (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró y se aclaró con tolueno para producir 2-(1-aminociclopropil)-*N*-ciclopropil-2-hidroxiacetamida.

25 Procediendo como se describe en las Etapas 3-8 anteriores pero sustituyendo el ácido 1-aminociclopropanocarboxílico por ácido 1-aminociclohexanocarboxílico se proporcionó 2-(1-aminociclohexil)-*N*-ciclopropil-2-hidroxiacetamida.

## Referencia F

30 Síntesis de 3-amino-*N*-ciclopropil-2-hidroxi-3-metilbutiramida



35 Etapa 1

40 A una disolución de éster *tert*-butílico de ácido (2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-carbámico (284 mg, 1,5 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) se le añadió a 0°C peryodinano de Dess-Martin (763 mg, 1,8 mmol). Al cabo de 1,5 h, se añadió una disolución de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 0,26 M en NaHCO<sub>3</sub> saturado (6 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 15 min. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para producir éster *tert*-butílico de ácido (1,1-dimetil-2-oxo-etil)carbámico en forma de un sólido de color blanco que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

## Etapa 2

45 A una disolución de éster *tert*-butílico de ácido (1,1-dimetil-2-oxo-etil)-carbámico en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se le añadió ácido acético (180 mg, 0,172 mL, 3,0 mmol) e isocianuro de ciclopropilo (101 mg, 1,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y a continuación se concentró para producir éster 2-*tert*-butoxicarbonilamino-1-ciclopropilcarbamoil-2-metilpropílico de ácido acético que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

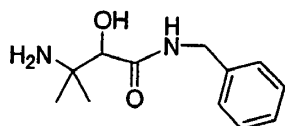
## Etapa 3

55 A una disolución de éster 2-*tert*-butoxicarbonilamino-1-ciclopropilcarbamoil-2-metilpropílico de ácido acético en MeOH (10 mL) se le añadió NaOH al 10% (1,5 mL), La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y a continuación se aciduló con ácido clorhídrico 1 N a pH 7. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se concentró para producir éster *tert*-butílico de ácido (2-ciclopropilcarbamoil-2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-carbámico que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

## Etapa 4

Una disolución de éster *tert*-butílico de ácido (2-ciclopropilcarbamoil-2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-carbámico en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) y TFA (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a continuación y se aclaró con tolueno para producir 3-amino-*N*-ciclopropil-2-hidroxi-3-metilbutiramida.

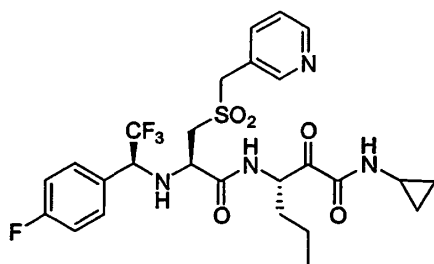
## Referencia G

Síntesis de 3-amino-*N*-bencil-2-hidroxi-3-metilbutiramida

La 3-amino-*N*-bencil-2-hidroxi-3-metilbutiramida se elaboró mediante el procedimiento descrito para 3-amino-*N*-ciclopropil-2-hidroxi-3-metilbutiramida pero sustituyendo el isocianuro de ciclopropilo por isocianuro de bencilo.

## Ejemplo 1

Síntesis de ciclopropilamido de ácido 2-oxo-3(S)-{3-(piridin-3-ilmetanosulfonil)-2(R)-[2,2,2-trifluoro-1(S)-(4-fluorofenil)etilamino]-propionilamino}hexanoico



## Etapa 1

Se añadió catecolborano (19,4 mL, 182 mmol) en diclorometano (15 mL) a una disolución en diclorometano de *S*-metil-CBS-oxazaborolidina (13 mL, 13 mmol) y 2,2,2,4'-tetrafluoroacetofenona (18,2 mL, 130,13 mmol) gota a gota a -78°C en 30 min. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante la noche. La mezcla de reacción se sofocó con HCl 4 N (13 mL) en dioxano a -78°C, se templó a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió una disolución de NaHSO<sub>3</sub> al 10% (200 mL) para concentrar y la capa acuosa se extrajo con hexano. La capa orgánica se lavó con agua y se secó con MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se eliminó a presión reducida para producir 2,2,2-trifluoro-1(R)-(4-fluorofenil)-etanol (20 g) en forma de un aceite incoloro (e.e. 90%).

## Etapa 2

Se añadió NaH (11,87 g, 296,7 mmol) a Et<sub>2</sub>O (700 mL) a 0°C en N<sub>2</sub> seguido de adición de una disolución en Et<sub>2</sub>O de 2,2,2-trifluoro-1 (R)-(4-fluorofenil)etanol (44,3 g, 228,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a 0°C a continuación 1h a temperatura ambiente. Se añadió cloruro de trifluorometanosulfonilo (50 g, 296,7 mmol) en Et<sub>2</sub>O a 0°C en N<sub>2</sub> y la mezcla de reacción se agitó 10 min a 0°C, a continuación 3h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió lentamente H<sub>2</sub>O (100 mL). La capa acuosa se extrajo con hexano y la capa orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se eliminó a presión reducida para producir éster 2,2,2-trifluoro-1(R)-(4-fluorofenil)etílico de ácido trifluorometanosulfónico (70 g) en forma de un aceite incoloro.

## Etapa 3

El ácido 2(R)-amino-3-tritisulfanilpropiónico (78 g, 214,6 mmol) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se añadió DIPEA (112 mL, 643,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. Se añadió éster 2,2,2-trifluoro-1(R)-(4-fluorofenil)etílico de ácido trifluorometanosulfónico (70 g, 214,6 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en Et<sub>2</sub>O y se lavó con HCl 1 N, salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se eliminó para producir ácido 2(R)-[2,2,2-trifluoro-1(S)-(4-fluorofenil)etilamino]-3-tritisulfanilpropiónico (90 g) en forma de un sólido de color amarillo.

## Etapa 4

El ácido 2(*R*)-[2,2,2-trifluoro-1(*S*)-(4-fluorofenil)etilamino]-3-tritilsulfanilpropiónico ( 5,4 g, 10 mmol) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se añadió TFA (3,1 mL, 40 mmol) a 0°C en N<sub>2</sub>. Se añadió Et<sub>3</sub>SiH (3,2 mL, 20 mmol) a 0°C en N<sub>2</sub> y la mezcla de reacción se templó a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 h, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en NaOH 1 N (120 mL). La capa acuosa se extrajo con hexano. A la disolución acuosa se le añadieron dioxano (120 mL), hidrocloreto de cloruro de 3-picolilo (1,97g, 12 mmol), e hidrocloreto de tris(2-carboxietil)fosfina (280 mg, 1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El dioxano se eliminó a presión reducida. La disolución acuosa se ajustó a pH 3 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir ácido 3-(piridin-3-ilmetanosulfanil)-2(*R*)-[2,2,2-trifluoro-1(*S*)-(4-fluorofenil)-etilamino]propiónico que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

## Etapa 5

A una disolución de ácido 3-(piridin-3-ilmetanosulfanil)-2(*R*)-[2,2,2-trifluoro-1(*S*)-(4-fluorofenil)-etilamino]propiónico en metanol (10 mL), se le añadió una disolución acuosa de OXONE<sup>®</sup> (4,68g, 15 mmol en 10 mL H<sub>2</sub>O). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Al cabo de 2 h, el disolvente se eliminó a presión reducida. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron con MgSO<sub>4</sub> y se filtraron. El producto filtrado se concentró a presión reducida para producir ácido 3-(piridin-3-ilmetanosulfonil)-2-(*R*)-[2,2,2-trifluoro-1(*S*)-(4-fluorofenil)etilamino]propiónico que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

## Etapa 6

Una mezcla de ácido 3-(piridin-3-ilmetanosulfonil)-2-(*R*)-[2,2,2-trifluoro-1(*S*)-(4-fluorofenil)etilamino]propiónico (420 mg, 1 mmol), ciclopropilamido de ácido 3(*S*)-amino-2-hidroxihexanoico (186 mg, 1 mmol) preparada como se describe en la Publicación de la solicitud PCT Núm. WO-02/18369 como compuesto xiii, HBTU (455 mg, 1,2 mmol), y NMM (0,44mL, 4 mmol) en acetonitrilo se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron NH<sub>4</sub>Cl sat. (10 mL) y acetato de etilo (10 mL) y al cabo de 20 min la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y el producto filtrado se concentró a presión reducida para producir ciclopropilamido de ácido 2-hidroxi-3(*S*)-{3-(piridin-3-ilmetanosulfonil)-2(*R*)-[2,2,2-trifluoro-1(*S*)-(4-fluorofenil)-etilamino]propionilamino}-hexanoico que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

## Etapa 7

A una disolución de ciclopropilamido de ácido 2-hidroxi-3(*S*)-{3-(piridin-3-ilmetanosulfonil)-2(*R*)-[2,2,2-trifluoro-1(*S*)-(4-fluorofenil)etilamino]propionilamino}hexanoico (590 mg, 1 mmol) en cloruro de metileno, se le añadió lentamente DMP. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y a continuación se añadió Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 0,26 M en NaHCO<sub>3</sub> sat. La mezcla de reacción se agitó durante 20 min. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para producir ciclopropilamido de ácido 2-oxo-3(*S*)-{3-(piridin-3-ilmetanosulfonil)-2(*R*)-[2,2,2-trifluoro-1(*S*)-(4-fluorofenil)etilamino]propionilamino}hexanoico que se purificó mediante cromatografía instantánea (MeOH 2%-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para producir el producto puro en forma de un sólido de color amarillo.

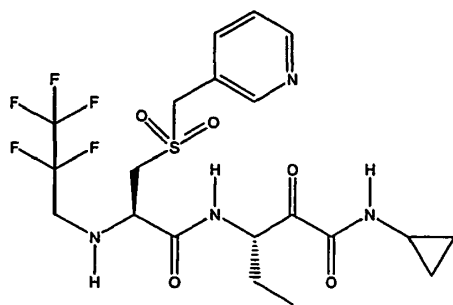
RMN H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0,80 (m, 12H), 2,02 (m, 1H), 3,3-3,7 (ancho, 3H), 4,00 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,79 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,65 (ancho, 1H), 7,72 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,71 (m, 3H). LC-MS: 587(M+1), 585, (M-1), 609(M+23).

Procediendo como se ha descrito anteriormente pero sustituyendo cloruro de 3-picolilo por bromuro de ciclopropilmetilo se proporcionó ciclopropilamido de ácido 2-oxo-3(*S*)-{3-(ciclopropilmetanosulfonil)-2(*R*)-[2,2,2-trifluoro-1(*S*)-(4-fluorofenil)etilamino]propionilamino}hexanoico (compuesto 1). RMN H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0,32-0,41 (m, 2H), 0,53-0,67 (m, 6H), 0,81 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,06-1,38 (m, 4H), 1,52-1,61 (m, 1H), 2,69-2,76 (m, 1H), 2,98 (dd, J = 2,8 Hz, J = 14,8 Hz, 1H), 3,19 (dd, J = 8 Hz, J = 14 Hz, 1H), 3,28-3,50 (m, 3H), 3,82-3,88 (m, 1H), 4,37 (quint, J = 7,6 Hz, 1H), 4,70-4,76 (m, 1H), 7,22 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,43 (dd, J = 5,6 Hz, J = 8,4 Hz, 2H), 8,51 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 5,2 Hz, 1H). LC-MS: 550(M+1), 548, (M-1).

## Ejemplo 2

Síntesis de ciclopropilamido de ácido 2-oxo-3(*S*)-3-[2(*R*)-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilamino)-3-(piridin-3-ilmetanosulfonil)propionilamino]pentanoico





## Etapa 1

- 5 A una disolución en cloruro de metileno a  $-78^{\circ}\text{C}$  (75 mL) de 2,2,3,3,3-pentafluoropropan-1-ol (1,5 g, 10,0 mmol) y DIPEA (6,1 mL, 35,0 mmol) se le añadió anhídrido triflico (1,78 mL, 10,5 mmol). Al cabo de 2,5 h, se añadió de una vez S-tritilcisteína y la mezcla de reacción se agitó a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 80 min. La mezcla de reacción se agitó at RT durante 18 h y a continuación se concentró en el evaporador rotativo. Se añadió acetato de etilo y la mezcla de reacción se lavó con HCl 1 N. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El
- 10 producto bruto mediante cromatografía instantánea (3 hexanos/1 acetato de etilo + ácido acético al 1%) para proporcionar ácido 2(R)-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilamino)-3-tritilsulfanilpropiónico (3,29 g).

## Etapa 2

- 15 A una disolución en cloruro de metileno (15 mL) de ácido 2(R)-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilamino)-3-tritilsulfanilpropiónico (1,05 g, 2,12 mmol) se le añadió TFA (0,653 mL, 8,48 mmol) seguido de trietilsilano (0,677 mL, 4,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente y a continuación se concentró en el evaporador rotativo. Al residuo se le añadió una disolución 2N de NaOH (20 mL) y la mezcla de reacción se extrajo con hexanos. A la capa de NaOH se le añadió hidrocloreuro de tris(2-carboxietil)fosfina (60 mg) seguido de hidrocloreuro de cloruro de 3-picolilo (348 mg, 2,12 mmol). Al cabo de 1,5 h, la mezcla de reacción se aciduló con HCl conc. a  $\text{pH} = 4$  y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó y se concentró para producir ácido 2(R)-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilamino)-3-(piridin-3-ilmetasulfanil)propiónico (530 mg).
- 20

## Etapa 3

- 25 A una disolución en cloruro de metileno de ácido 2(R)-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilamino)-3-(piridin-3-ilmetasulfanil)propiónico (151 mg, 0,44 mmol), hidrocloreuro de ciclopropilamido de ácido 3(S)-amino-2-hidroxipentanoico (92 mg, 0,44 mmol), EDC (102 mg, 0,66 mmol), e hidrato de HOBT (71 mg, 0,53 mmol) se le añadió N-metilmorfolina (0,194 mL, 1,76 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y a continuación se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una disolución de bicarbonato de sodio. La concentración de la capa orgánica produjo ciclopropilamido de ácido 2-hidroxi-3(S)-[2(R)-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilamino)-3-(piridin-3-ilmetasulfanil)propionilamino]pentanoico (170 mg).
- 30

## Etapa 4

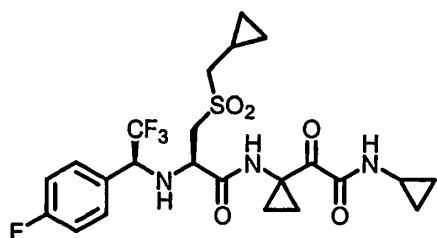
- 35 A una disolución en NMP de ciclopropilamido de ácido 2-hidroxi-3(S)-[2(R)-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilamino)-3-(piridin-3-ilmetasulfanil)propionilamino]pentanoico (170 mg, 0,34 mmol) se le añadió una disolución acuosa de OXONE<sup>®</sup> (209 mg, 0,34 mmol). Al cabo de 2 h, se añadió más OXONE<sup>®</sup> (105 mg, 0,17 mmol) con agua adicional más algo de metanol. Al cabo de 1h 40 min adicionales, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La concentración de la capa orgánica proporcionó ciclopropilamido de ácido 2-hidroxi-3(S)-[2(R)-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilamino)-3-(piridin-3-ilmetasulfanil)propionilamino]pentanoico (176 mg).
- 40

## Etapa 5

- 45 A una mezcla heterogénea de ciclopropilamido de ácido 2-hidroxi-3(S)-[2(R)-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilamino)-3-(piridin-3-ilmetasulfanil)propionilamino]pentanoico (176 mg, 0,33 mmol) en cloruro de metileno se le añadió peryodinato de Dess-Martin (183 mg, 0,43 mmol). La mezcla de reacción se volvió más heterogénea al cabo de un par de minutos. Al cabo de 3 h, se añadió acetonitrilo (3 mL) seguido de NMP (6 mL) para producir una reacción homogénea. Se añadió peryodinato de Dess-Martin adicional en este momento (100 mg). Al cabo de 70 min adicionales de agitación, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una disolución de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se separó y se concentró. La cromatografía instantánea (cloruro de metileno al 95%/metanol al 5%) del residuo proporcionó un sólido que se suspendió en una mezcla 1:1 de IPA/etanol y se dejó que se evaporara hasta sequedad para proporcionar ciclopropilamido de ácido 2-oxo-3(S)-3-[2(R)-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilamino)-3-(piridin-3-ilmetasulfanil)propionilamino]pentanoico (87 mg).
- 50

## Ejemplo 3

Síntesis de *N*-(1-ciclopropilaminoxalilciclopropil)-3-ciclopropilmetanosulfonil-2(*R*)-[2,2,2-trifluoro-1(*S*)-(4-fluorofenil)etilamino]propionamida



## Etapa 1

A una disolución de ácido 3-ciclopropilmetanosulfanil-2(*R*)-[2,2,2-trifluoro-1(*S*)-(4-fluorofenil)etilamino]-propiónico (148 mg, 0,42 mmol), preparado como se ha descrito en el ejemplo 1 anterior, pero sustituyendo cloruro de picolilo por bromuro de ciclopropilmetilo, y 2-(1-aminociclopropil)-*N*-ciclopropil-2-hidroxiacetamida (108 mg, 0,63 mmol) en *N*-metilpirrolidina (6 mL) a 0°C se le añadió *N,N*-dietilpropilamina (272 mg, 0,37 mL, 2,11 mmol), y HATU. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con H<sub>2</sub>O. La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró para producir *N*-[1-(ciclopropilcarbamoil-hidroxi-metil)ciclopropil]-3-ciclopropilmetilsulfanil-2-[2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)-etilamino]propionamida que se convirtió en el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 2, etapas 4 y 5 anteriores. MS (534,2 M+1, 532,1 M-1).

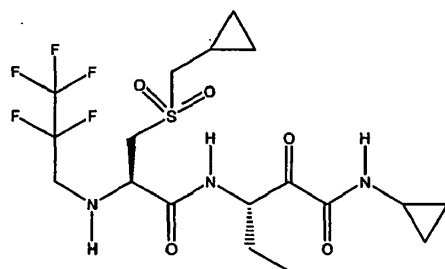
Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 anteriormente pero sustituyendo 2-(1-aminociclopropil)-*N*-ciclopropil-2-hidroxiacetamida por 3-amino-*N*-bencil-2-hidroxi-3-metilbutiramida proporcionó *N*-bencil-3-{3-ciclopropilmetanosulfonil-2(*R*)-[2,2,2-trifluoro-1(*S*)-(4-fluorofenil)etilamino]propionilamino}-3-metil-2-oxo-butiramida. MS (586,3 M+1, 584,3 M-1).

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 anteriormente pero sustituyendo 2-(1-aminociclopropil)-*N*-ciclopropil-2-hidroxiacetamida por 3-amino-*N*-bencil-2-hidroxi-3-metilbutiramida y ácido 2(*R*)-[2,2,2-trifluoro-1(*S*)-(4-fluorofenil)etilamino]-3-tritilsulfanilpropiónico por ácido 2(*R*)-[2,2,2-trifluoro-1(*R*)-(4-fluorofenil)etilamino]-3-tritilsulfanilpropiónico se proporcionó *N*-bencil-3-{3-ciclopropilmetanosulfonil-2(*R*)-[2,2,2-trifluoro-1(*R*)-(4-fluorofenil)etilamino]propionilamino}-3-metil-2-oxo-butiramida. *N*-Bencil-3-{3-ciclopropilmetanosulfonil-2-[2,2,2-trifluoro-1-(4-fluoro-fenil)-etilamino]-propionilamino}-3-metil-2-oxo-butiramida MS (586,1 M+1, 584,1 M-1).

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 anteriormente pero sustituyendo 2-(1-aminociclopropil)-*N*-ciclopropil-2-hidroxiacetamida por 3-amino-*N*-ciclopropil-2-hidroxi-3-metilbutiramida se proporcionó *N*-ciclopropil-3-{3-ciclopropilmetanosulfonil-2(*R*)-[2,2,2-trifluoro-1(*S*)-(4-fluorofenil)etilamino]propionilamino}-3-metil-2-oxo-butiramida. MS (536,0 M+1, 534,2 M-1).

## Ejemplo 4

Síntesis de ciclopropilamiduro de ácido 3(*S*)-[3-ciclopropilmetanosulfonil-2(*R*)-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilamino)-propionilamino]-2-oxo-pentanoico



## Etapa 1

A una disolución en diclorometano a -78°C (75 mL) de 2,2,3,3,3-pentafluoropentan-1-ol (1,5 g, 10,0 mmol) y DIPEA (6,1 mL, 35,0 mmol) se le añadió anhídrido triflico (1,78 mL, 10,5 mmol) gota a gota. Al cabo de 2h y 20 min, se

añadió S-tritilcisteína a la reacción y se continuó agitando durante 1 h y 15 min a °C y a continuación durante 19 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró en el evaporador rotativo y el residuo se sometió a cromatografía instantánea (3:1, hexanos/acetato de etilo con ácido acético al 1%) para proporcionar ácido 2(R)-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilamino)-3-tritilsulfanilpropiónico (3,29 g).

5

## Etapa 2

A una disolución en diclorometano de ácido 2(R)-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilamino)-3-tritilsulfanilpropiónico (1,05 g, 2,12 mmol) se le añadió TFA (0,653 mL, 8,48 mmol) seguido de trietilsilano (0,677 mL, 4,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y 20 min a temperatura ambiente y a continuación se concentró en el evaporador rotativo. Al residuo se le añadió NaOH 2N y hexanos. La mezcla se agitó y la capa de NaOH se separó. A la capa de NaOH se le añadió bromuro de ciclopropilmetilo (0,206 mL, 2,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 17 h a temperatura ambiente y a continuación se aciduló con HCl 1 N y el producto se extrajo en acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar ácido 2(R)-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilamino)-3-(ciclopropilmetanosulfanil)propiónico (428 mg).

10

15

## Etapa 3

A una mezcla de ácido 2(R)-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilamino)-3-(ciclopropilmetanosulfanil)propiónico (150 mg, 0,49 mmol), hidrocloreuro de ciclopropilamiduro de ácido 3(S)-amino-2-hidroxi-pentanoico (102 mg, 0,49 mmol), EDC (114 mg, 0,74 mmol) y HOBt (79 mg, 0,59 mmol) en diclorometano se le añadió N-metilmorfolina (0,215 mL, 1,96 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y a continuación se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una disolución de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó y se concentró para proporcionar ciclopropilamiduro de ácido 2-hidroxi-3(S)-[2(R)-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilamino)-3-(ciclopropilmetanosulfanil)propionilamino]pentanoico (169 mg).

20

25

## Etapa 4

A una disolución en NMP (5 mL) de ciclopropilamiduro de ácido 2-hidroxi-3(S)-[2(R)-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilamino)-3-(ciclopropilmetanosulfanil)propionilamino]pentanoico (169 mg, 0,37 mmol) se le añadió una disolución acuosa (5 mL) de OXONE (342 mg, 0,56 mmol). Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente se añadió más OXONE acuoso (228 mg) junto con metanol (5 mL). Después de agitar durante 2 h adicionales la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una disolución de salmuera saturada. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró para proporcionar un sólido de color blanco al que se añadió diclorometano (10 mL) y peryodinato de Dess-Martin. A esta mezcla heterogénea se le añadió acetonitrilo (3 mL) seguido de NMP (6 mL) que proporcionó una reacción homogénea. Al cabo de 5 h, la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una disolución de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó y se concentró para proporcionar el producto bruto en forma de un sólido de color blanco. A este sólido de color blanco se le añadió etanol y la mezcla se calentó a reflujo. Se permitió que la mezcla heterogénea se enfriara a temperatura ambiente y se filtró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (115 mg). M. pt 196,1-196,7°C.

30

35

40

Procediendo como antes se prepararon los siguientes compuestos:

45

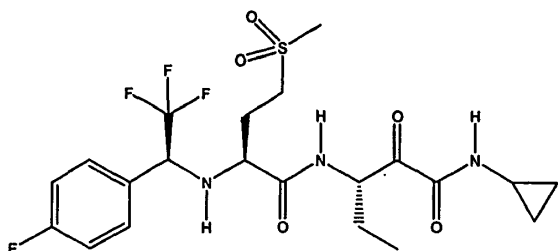
N-ciclopropil-3S-{3-bencenosulfonil-2R-[2,2,2-trifluoro-1S-(4-fluoro-fenil)-etilamino]-propionilamino}-2-oxo-pentanamida, LC-MS 558(M+H); y  
N-ciclopropil-3S-[3-ciclopropilmetanosulfonil-2R-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutilamino)-propionilamino]-2-oxo-pentanamida, LC-MS 542(M+H).

50

## Ejemplo 5

Síntesis de N-ciclopropil-3S-{4-metanosulfonil-2S-[2,2,2-trifluoro-1S-(4-fluorofenil)-etilamino]-butirilamino}-2-oxo-pentanamida

55



Se disolvieron hidrocloreto de 2-amino-4-metilsulfanilbutirato de (S)-metilo (750 mg, 3,76 mmol) y 2,2,2-trifluoro-1-(4-fluoro-fenil)-etanona (721 mg, 3,76 mmol) en metanol (15 mL) y a continuación se añadió a la disolución carbonato de potasio (1,04 g, 7,52 mmol). La mezcla se agitó a 55°C durante 23 horas y a continuación se concentró hasta sequedad en un evaporador rotativo. El residuo se combinó con tolueno (20 mL) y la mezcla se concentró hasta sequedad en un evaporador rotativo. El residuo se combinó con acetonitrilo (10 mL) y la mezcla se agitó a aproximadamente -30°C. Se añadió borohidruro de cinc, preparado añadiendo una disolución 1M de cloruro de cinc en éter (5,64 mL) a una mezcla de borohidruro de sodio (427 mg, 11,28 mmol) agitando en éter (10 mL) y a continuación agitando esta mezcla durante 19 horas, y la reacción se agitó durante aproximadamente 7 horas a temperatura reducida y a continuación durante 16 horas adicionales a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sofocó con HCl 1 N, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con salmuera (2 X 50 mL). La capa orgánica se secó y se concentró para proporcionar ácido 2S-[2,2,2-trifluoro-1S-(4-fluorofenil)etilamino]-4-metilsulfanilbutírico (1,15 g) en forma de un sólido.

El ácido 2S-[2,2,2-trifluoro-1S-(4-fluorofenil)etilamino]-4-metilsulfanilbutírico (150 mg, 0,46 mmol), hidrocloreto de ciclopropil-3S-amino-2-hidroxipentanamida (106 mg, 0,51 mmol), EDC (132 mg, 0,69 mmol) y HOBt (75 mg, 0,55 mmol) se combinaron en DCM (10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente mientras se añadía N-metilmorfolina (0,253 mL, 2,3 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas y 15 minutos y a continuación se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó con una disolución de bicarbonato de sodio (2 X 35 mL) y la capa orgánica se secó y se concentró para proporcionar N-ciclopropil-2-hidroxi-3S-(4-metanosulfonil-2S-[2,2,2-trifluoro-1S-(4-fluorofenil)-etilamino]-butirilamino)-pentanamida (188 mg) en forma de un sólido de color blanco.

Se disolvió N-ciclopropil-2-hidroxi-3S-(4-metanosulfonil-2S-[2,2,2-trifluoro-1S-(4-fluorofenil)-etilamino]-butirilamino)-pentanamida (188 mg, 0,39 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (5 mL) y la disolución se agitó a temperatura ambiente mientras se añadía una disolución acuosa de Oxone (5 mL, 434 mg, 0,71 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora y 45 minutos y a continuación se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó con salmuera (3X25mL) y la capa orgánica se secó y se concentró. El residuo se disolvió en 1-metil-2-pirrolidinona (5 mL) y a continuación se añadió a la disolución Dess-Martin (232 mg, 0,55 mmol). Se dejó que la reacción prosiguiera durante 1 hora y a continuación la disolución se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó con una disolución de bicarbonato de sodio (3 X 30 mL) y la capa orgánica se secó y se concentró. El residuo se combinó con éter hasta un sólido. La mezcla se raspó y se filtró para proporcionar N-ciclopropil-3S-(4-metanosulfonil-2S-[2,2,2-trifluoro-1S-(4-fluoro-fenil)-etilamino]-butirilamino)-2-oxo-pentanamida (114 mg) en forma de un sólido de color blanco (pf 152,5-153,5°C). LC-MS 510(M+H).

## Ejemplos Biológicos

### Ejemplo 1

#### Análisis de Catepsina B

Se prepararon soluciones de los compuestos de ensayo a concentraciones variables en 10 µL de dimetilsulfóxido (DMSO) y después se diluyeron en tampón de análisis (40 µL, que comprendía: ácido N,N-bis(2-hidroxietil)-2-aminoetanosulfónico (BES), 50 mM (pH 6); monolaurato de polioxietilensorbitan, 0,05%; y ditiotreitól (DTT), 2,5 mM). Se añadió catepsina B humana (0,025 pMol en 25 µL de tampón de análisis) a las diluciones. Las soluciones de análisis se mezclaron durante 5-10 segundos sobre una placa de un aparato con movimiento oscilatorio, se cubrieron y se incubaron durante 30 min a la temperatura ambiente. Se añadió Z-FR-AMC (20 nMol en 25 µL de tampón de análisis) a las soluciones del análisis y se hizo un seguimiento de la hidrólisis espectrofotométricamente (a λ 460 nm) durante 5 min. Las constantes de inhibición aparentes (K<sub>i</sub>) se calcularon a partir de las curvas de progreso de la enzima utilizando modelos matemáticos convencionales.

Los compuestos de la invención se sometieron a ensayo mediante el análisis descrito anteriormente y se observó que mostraban actividad inhibitoria de catepsina B.

### Ejemplo 2

#### Análisis de Catepsina K

Se prepararon soluciones de los compuestos de ensayo a concentraciones variables en 10 µL de dimetilsulfóxido (DMSO) y después se diluyeron en tampón de análisis (40 µL, que comprendía: MES, 50 mM (pH 5,5); EDTA, 2,5 mM; y DTT, 2,5 mM). Se añadió catepsina K humana (0,0906 pMol en 25 µL de tampón de análisis) a las diluciones. Las soluciones de análisis se mezclaron durante 5-10 segundos sobre una placa de un aparato con movimiento oscilatorio, se cubrieron y se incubaron durante 30 min a la temperatura ambiente. Se añadió Z-Phe-Arg-AMC (4 nMol en 25 µL de tampón de análisis) a las soluciones de análisis y se hizo un seguimiento de la hidrólisis espectrofotométricamente (a λ 460 nm) durante 5 min. Las constantes de inhibición aparentes (K<sub>i</sub>) se calcularon a partir de las curvas de progreso de la enzima utilizando modelos matemáticos convencionales.

Los compuestos de la invención se sometieron a ensayo mediante el análisis descrito anteriormente y se observó que mostraban actividad inhibidora de catepsina K.

#### Ejemplo 3

5

##### Análisis de Catepsina L

Se prepararon soluciones de los compuestos de ensayo a concentraciones variables en 10  $\mu$ L de dimetilsulfóxido (DMSO) y después se diluyeron en tampón de análisis (40  $\mu$ L, que comprendían: MES, 50 mM (pH 5,5); EDTA, 2,5 mM; y DTT, 2,5 mM). Se añadió catepsina L humana (0,05 pMol en 25  $\mu$ L de tampón de análisis) a las diluciones. Las soluciones de análisis se mezclaron durante 5-10 segundos sobre una placa de un aparato con movimiento oscilatorio, se cubrieron y se incubaron durante 30 min a la temperatura ambiente. Se añadió Z-Phe-Arg-AMC (1 nMol en 25  $\mu$ L de tampón de análisis) a las soluciones de análisis y se hizo un seguimiento de la hidrólisis espectrofotométricamente (a  $\lambda$  460 nm) durante 5 min. Las constantes de inhibición aparentes ( $K_i$ ) se calcularon a partir de las curvas de progreso de la enzima utilizando modelos matemáticos convencionales.

10

15

Los compuestos de la invención se sometieron a ensayo mediante el análisis descrito anteriormente y se observó que mostraban actividad inhibidora de catepsina L.

#### Ejemplo 4

20

##### Análisis de Catepsina S

Se prepararon soluciones de los compuestos de ensayo a concentraciones variables en 10  $\mu$ L de dimetilsulfóxido (DMSO) y después se diluyeron en tampón de análisis (40  $\mu$ L, que comprendían: MES, 50 mM (pH 6,5); EDTA, 2,5 mM; y NaCl, 100 mM);  $\beta$ -mercaptoetanol, 2,5 mM; y BSA, 0,00%. Se añadió catepsina S humana (0,05 pMol en 25  $\mu$ L de tampón de análisis) a las diluciones. Las soluciones de análisis se mezclaron durante 5-10 segundos sobre una placa de un aparato con movimiento oscilatorio, se cubrieron y se incubaron durante 30 min a la temperatura ambiente. Se añadió Z-Val-Val-Arg-AMC (4 nMol en 25  $\mu$ L de tampón de análisis que contenía DMSO al 10%) a las soluciones de análisis y se hizo un seguimiento de la hidrólisis espectrofotométricamente (a  $\lambda$  460 nm) durante 5 min. Las constantes de inhibición aparentes ( $K_i$ ) se calcularon a partir de las curvas de progreso de la enzima utilizando modelos matemáticos convencionales.

25

30

Los compuestos de la invención se sometieron a ensayo mediante el análisis descrito anteriormente y se observó que mostraban actividad inhibidora de catepsina S  $\leq 100$  nm.

35

#### Ejemplo 5

##### Análisis de Catepsina F

40

Se prepararon soluciones de los compuestos de ensayo a concentraciones variables en 10  $\mu$ L de dimetilsulfóxido (DMSO) y después se diluyeron en tampón de análisis (40  $\mu$ L, que comprendían: MES, 50 mM (pH 6,5); EDTA, 2,5 mM; y NaCl, 100 mM); DTT, 2,5 mM; y BSA, 0,01%. Se añadió catepsina F humana (0,1 pMol en 25  $\mu$ L de tampón de análisis) a las diluciones. Las soluciones de análisis se mezclaron durante 5-10 segundos sobre una placa de un aparato con movimiento oscilatorio, se cubrieron y se incubaron durante 30 min a la temperatura ambiente. Se añadió Z-Phe-Arg-AMC (2 nMol en 25  $\mu$ L de tampón de análisis que contenía DMSO al 10%) a las soluciones de análisis y se hizo un seguimiento de la hidrólisis espectrofotométricamente (a  $\lambda$  460 nm) durante 5 min. Las constantes de inhibición aparentes ( $K_i$ ) se calcularon a partir de las curvas de progreso de la enzima utilizando modelos matemáticos convencionales.

45

50

Los compuestos de la invención se sometieron a ensayo mediante el análisis descrito anteriormente y se observó que mostraban actividad inhibidora de catepsina F.

#### Ejemplo 1

55

Formulaciones farmacéuticas representativas que Contienen un Compuesto de Fórmula (I)

## ES 2 400 582 T3

### Formulación oral

Compuesto de Fórmula (I)	10-100 mg
Monohidrato de Ácido Cítrico	105 mg
Hidróxido de Sodio	18 mg
Aromatizante	
Agua	c.s. hasta 100 mL

### Formulación intravenosa

5

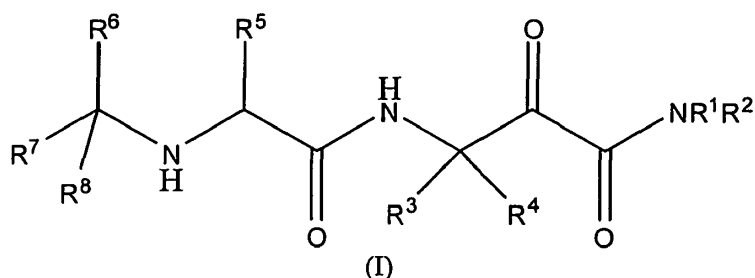
Compuesto de Fórmula (I)	0,1-10 mg
Monohidrato de Dextrosa	c.s. para hacerla isotónica
Monohidrato de Ácido Cítrico	1,05 mg
Hidróxido de Sodio	0,18 mg
Agua para Inyectables	c.s. hasta 1,0 mL

### Formulación en comprimidos

Compuesto de Fórmula (I)	1%
Celulosa Microcristalina	73%
Ácido Esteárico	25%
Sílice Coloidal	1%

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



5

donde:

$R^1$  es hidrógeno o alquilo;  
 $R^2$  es cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroaralquilo sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, alcoxi, y halo;  
 $R^3$  es hidrógeno, alquilo o alcoxilalquilo;  
 $R^4$  es alquilo; o  
 $R^3$  y  $R^4$  junto con el átomo de carbono al que están anclados forman cicloalquileo sustituido opcionalmente con de uno a cuatro halo o heterocicloalquileo sustituido opcionalmente con alquilo, alcoxilalquilo, hidroxialquilo, acilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, o haloalquilo;  
 $R^5$  es alquilo, haloalquilo sustituido opcionalmente con cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, heterocicloalquilalquilo,  $-(alquileo)-X-R^9$ , donde X es  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$  o  $-NHSO_2-$  y  $R^9$  es alquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroaralquilo, en donde el anillo aromático o alicíclico en  $R^5$  está sustituido opcionalmente con uno, dos, o tres  $R^a$  seleccionados independientemente entre alquilo, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, haloalcoxi, ciano, y halo; o sustituido opcionalmente con uno o dos  $R^b$  seleccionados independientemente entre hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, haloalcoxi, halo, carboxi, y alcoxicarbonilo y un  $R^c$  seleccionado entre ciano, hidroxialquilo, alcoxilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, acilo, acilalquilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, aralquiloalcoxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo, heteroaralquiloalcoxicarbonilo, heterocicloalquiloalcoxicarbonilo, cicloalquiloalcoxicarbonilo, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloalcoxi, heteroaralquiloalcoxi,  $-CONRR'$  (donde R y R' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, o heterocicloalquilalquilo o R y R' junto con el átomo de nitrógeno al que están anclados forman heterocicloamino), aminosulfonilo,  $-SO_2R^{11}$  (donde  $R^{11}$  es alquilo, arilo, heteroarilo, o heterocicloalquil), y un radical hidrocarbonado monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a seis carbonos sustituido con al menos uno  $-NRR'$  donde R es hidrógeno, alquilo, acilo, hidroxialquilo, alcoxilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo o heterocicloalquilalquilo y R' es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aminocarbonilo, o aminosulfonilo; y adicionalmente en donde el anillo aromático o alicíclico en  $R^c$  está sustituido opcionalmente con uno, dos, o tres  $R^d$  seleccionados independientemente entre alquilo, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, haloalcoxi, y halo;  
 $R^6$  es haloalquilo;  
 $R^7$  es hidrógeno, alquilo o haloalquilo; y  
 $R^8$  es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo anclado a través de un átomo de carbono en donde el anillo aromático o alicíclico en  $R^8$  está sustituido opcionalmente con uno, dos, o tres  $R^e$  seleccionados independientemente entre alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alcoxicarbonilo, carboxi, ciano, alquilsulfonilo, y aminosulfonilo; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

45

2. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde  $R^1$  es hidrógeno y  $R^2$  es ciclopropilo, 1-feniletilo, o 1H-pirazol-5-ilo.

3. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde  $R^1$  es hidrógeno y  $R^2$  es ciclopropilo.

4. El compuesto de la Reivindicación 2 o 3, en donde  $R^3$  es hidrógeno y  $R^4$  es alquilo.

50

5. El compuesto de la Reivindicación 2 o 3, en donde  $R^3$  es hidrógeno y  $R^4$  es metilo, etilo, propilo o butilo.

6. El compuesto de la Reivindicación 2 o 3, en donde  $R^3$  es hidrógeno y  $R^4$  es etilo.

55

7. El compuesto de la Reivindicación 1, 2 o 3, en donde  $R^3$  y  $R^4$  son alquilo.

8. El compuesto de la Reivindicación 2 o 3, en donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente metilo o etilo.
9. El compuesto de la Reivindicación 2 o 3, en donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son metilo.
- 5 10. El compuesto de la Reivindicación 1, 2 o 3, en donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con el átomo de carbono al que están anclados forman cicloalquileo.
11. El compuesto de la Reivindicación 2 o 3, en donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con el átomo de carbono al que están anclados forman ciclopropileno.
- 10 12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde R<sup>6</sup> es haloalquilo y R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son hidrógeno.
13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2-11, en donde R<sup>6</sup> es 2,2,2-trifluoroetilo o 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo y R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son hidrógeno.
- 15 14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde R<sup>6</sup> es haloalquilo, R<sup>7</sup> es haloalquilo, y R<sup>8</sup> es hidrógeno.
15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde R<sup>6</sup> es haloalquilo, R<sup>7</sup> es alquilo, y R<sup>8</sup> es hidrógeno.
- 20 16. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2-11, en donde R<sup>6</sup> es haloalquilo, R<sup>7</sup> es hidrógeno, y R<sup>8</sup> es arilo sustituido opcionalmente con uno, dos, o tres R<sup>e</sup>.
- 25 17. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2-11, en donde R<sup>6</sup> es trifluorometilo o difluorometilo, R<sup>7</sup> es hidrógeno, y R<sup>8</sup> es 4-fluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, o 3,5- difluorofenilo.
18. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2-11, en donde R<sup>6</sup> es haloalquilo, R<sup>7</sup> es hidrógeno, y R<sup>8</sup> es heteroarilo sustituido opcionalmente con uno, dos, o tres R<sup>e</sup>.
- 30 19. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2-18, en donde R<sup>5</sup> es cicloalquilalquilo sustituido opcionalmente con uno, dos, o tres R<sup>a</sup> seleccionados independientemente entre alquilo y halo o un R<sup>c</sup> seleccionado entre aralquilo y heteroaralquilo.
- 35 20. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2-18, en donde R<sup>5</sup> es 1-metilciclopentilmetilo, 1-metilciclohexilo, 1-metilciclobutilo, 1-metil-3,3-difluorociclobutilmetilo, 1-metil-4,4-difluorociclohexilmetilo, 1-bencilciclopropilmetilo, 1-tiazol-2-ilmetilciclopropil-metilo, o 1-metil-3,3-difluorociclopentilmetilo.
- 40 21. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2-18, en donde R<sup>5</sup> es alquilo.
22. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2-18, en donde R<sup>5</sup> es haloalquilo sustituido con arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo.
- 45 23. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2-18, en donde R<sup>5</sup> es 2,2-difluoro-3-fenilpropilo, 2,2-difluoro-3-tetrahidropiran-4-ilpropilo, 2,2-difluoro-3-morfolin-1-ilpropilo, 2,2-difluoro-3-piridin-2-ilpropilo, 2,2-difluoro-3-piridin-3-ilpropilo, o 2,2-dicloro-3-fenilpropilo.
- 50 24. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2-18, en donde R<sup>5</sup> es -(alquileo)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>9</sup> donde R<sup>9</sup> es alquilo.
25. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2-18, en donde R<sup>5</sup> es metilsulfonilmetilo, etilsulfonilmetilo, propil-1-sulfonilmetilo, 2-metilpropilsulfonil-metilo, 2-metilsulfoniletilo, o 2-etilsulfoniletilo.
- 55 26. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2-18, en donde R<sup>5</sup> es -(alquileo)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>9</sup> donde R<sup>9</sup> es arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo sustituido opcionalmente con uno, dos, o tres R<sup>a</sup> seleccionados independientemente entre alquilo, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, haloalcoxi, ciano, y halo; o sustituido opcionalmente con uno o dos R<sup>b</sup> seleccionados independientemente entre hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, haloalcoxi, halo, carboxi, y alcocarbonilo y un R<sup>c</sup> seleccionado hidroxialquilo, alcocalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, acilo, alcocarbonilo, ariloxicarbonilo, aralquioxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo, heteroaralquioxicarbonilo, ariloxi, heteroariloxi, aralquioxilo, heteroaralquioxilo, - CONRR' (donde R y R' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, o heterocicloalquilalquilo o R y R' junto con el átomo de nitrógeno al que están anclados forman heterocicloamino), aminosulfonilo, -SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup> (donde R<sup>11</sup> es alquilo, arilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo), y un radical hidrocarbonado monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical



- 5 hidrocbonado monovalente ramificado de tres a seis carbonos sustituido con al menos un -NRR' donde R es hidrógeno, alquilo, acilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo o heterocicloalquilalquilo y R' es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aminocarbonilo, o aminosulfonilo; y adicionalmente, en donde el anillo aromático o alicíclico en R<sup>c</sup> está sustituido opcionalmente con uno, dos, o tres R<sup>d</sup> seleccionados independientemente entre alquilo, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, haloalcoxi, y halo.
- 10 27. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2-18, en donde R<sup>5</sup> es 2-difluorometoxifenilmetanosulfonilmetilo, 2-fenilsulfoniletilo, 4-fluorofenilmetanosulfonilmetilo, 4-aminocarbonilfenilmetanosulfonilmetilo, 4-piperazin-1-ilfenilmetanosulfonilmetilo, 2-fluorofenilmetanosulfonilmetilo, 3-fluorofenilmetanosulfonilmetilo, 2,4,6-trifluorofenilmetanosulfonilmetilo, 2-, 3-, o 4-trifluorometilfenilmetanosulfonilmetilo, fenilmetanosulfonilmetilo, 2-(2-, 3-, o 4-trifluorometilfenil)sulfoniletilo, fenilmetanosulfonilmetilo, o 2-(2-, 3-, o 4-fluorofenil)sulfoniletilo.
- 15 28. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2-18, en donde R<sup>5</sup> es piridin-2-ilmetanosulfonilmetilo, piridin-3-ilmetanosulfonilmetilo, piridin-4-ilmetanosulfonilmetilo, 3-difluoro-metoxipiridin-2-ilmetanosulfonilmetilo, 2-difluorometoxipiridin-3-ilmetano-sulfonilmetilo, 4-difluorometoxipiridin-3-ilmetanosulfonilmetilo, 3-difluorometoxipiridin-4-ilmetanosulfonilmetilo, pirimidin-2-ilmetanosulfonilmetilo, pirimidin-5-ilmetanosulfonilmetilo, 3-trifluorometilpiridin-2-ilmetanosulfonilmetilo, 4-trifluorometilpiridin-3-ilmetanosulfonilmetilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilmetano-sulfonilmetilo, 2-fluorofuran-5-ilmetanosulfonilmetilo, 2- metiltiazol-4-ilmetanosulfonilmetilo, furan-2-ilmetanosulfonilmetilo, 2-piridin-2-iletanosulfonilmetilo, 2-piridin-3-iletanosulfonilmetilo, 2-piridin-4-iletanosulfonilmetilo, 2-piridin-3-il-sulfoniletilo, 2-piridin-4-ilsulfoniletilo, 3-piridin-3-ilsulfonilpropilo, 1,3,5-triazin-2-ilmetanosulfonilmetilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilmetanosulfonilmetilo, oxazol-5-il-metanosulfonilmetilo, tiazol-5-ilmetano-sulfonilmetilo, o tiazol-2-ilmetano-sulfonilmetilo.
- 20 29. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2-18, en donde R<sup>5</sup> es -(alquileo)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>9</sup> donde R<sup>9</sup> es cicloalquilalquilo.
- 25 30. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2-18, en donde R<sup>5</sup> es ciclopropilmetanosulfonilmetilo.
- 30 31. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde: R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con el átomo de carbono al que están anclados forman piperidin-4-ilo sustituido en el átomo de nitrógeno con etilo, 2,2,2-trifluoroetilo o ciclopropilo, tetrahidropiran-4-ilo, tetrahidrotiopiran-4-ilo, o 1,1-dioxotetrahidrotiopiran-4-ilo.
- 35 32. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde: R<sup>1</sup> es hidrógeno, R<sup>2</sup> es ciclopropilo, R<sup>3</sup> es hidrógeno, R<sup>4</sup> es etilo, R<sup>5</sup> es 2-metilsulfoniletilo, R<sup>6</sup> es trifluorometilo, R<sup>7</sup> es hidrógeno y R<sup>8</sup> es 4-fluorofenilo, es decir *N*-ciclopropil-3-{4-metanosulfonil-2-[2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)-etilamino]-butirilamino}-2-oxo-pentanamida.
- 40 33. El compuesto de la Reivindicación 32 que es *N*-ciclopropil-3S-{4-metanosulfonil-2S-[2,2,2-trifluoro-1S-(4-fluorofenil)-etilamino]-butirilamino}-2-oxo-pentanamida.
- 45 34. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde: R<sup>1</sup> es hidrógeno, R<sup>2</sup> es ciclopropilo, R<sup>3</sup> es hidrógeno, R<sup>4</sup> es etilo, R<sup>5</sup> es 2-fenilsulfonilmetilo, R<sup>6</sup> es trifluorometilo, R<sup>7</sup> es hidrógeno y R<sup>8</sup> es 4-fluorofenilo, es decir *N*-ciclopropil-3-{3-bencenosulfonil-2-[2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)-etilamino]-propionilamino}-2-oxo-pentanamida.
- 50 35. El compuesto de la Reivindicación 34 que es *N*-ciclopropil-3S-{3-bencenosulfonil-2R-[2,2,2-trifluoro-1S-(4-fluorofenil)-etilamino]-propionilamino}-2-oxo-pentanamida.
- 55 36. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde: R<sup>1</sup> es hidrógeno, R<sup>2</sup> es ciclopropilo, R<sup>3</sup> es hidrógeno, R<sup>4</sup> es etilo, R<sup>5</sup> es ciclopropilmetilsulfonilmetilo, R<sup>6</sup> es perfluoropropilo, R<sup>7</sup> es hidrógeno y R<sup>8</sup> es hidrógeno, es decir *N*-ciclopropil-3-[3-ciclopropilmetanosulfonil-2-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluoro-butirilamino)-propionilamino]-2-oxo-pentanamida.
- 60 37. El compuesto de la Reivindicación 36 que es *N*-ciclopropil-3S-[3-ciclopropilmetanosulfonil-2R-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluoro-butirilamino)-propionilamino]-2-oxo-pentanamida.
38. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde: R<sup>1</sup> es hidrógeno, R<sup>2</sup> es ciclopropilo, R<sup>3</sup> es hidrógeno, R<sup>4</sup> es etilo, R<sup>5</sup> es ciclopropilmetanosulfonilmetilo, R<sup>6</sup> es trifluorometilo, R<sup>7</sup> es hidrógeno y R<sup>8</sup> es 4-fluorofenilo, es decir *N*-ciclopropil-3-{3-ciclopropilmetanosulfonil-2-[2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)-etilamino]-propionilamino}-2-oxo-pentanamida.

39. El compuesto de la Reivindicación 38, que es *N*-ciclopropil-3S-{3-ciclopropilmetanosulfonil-2R-[2,2,2,-trifluoro-1S-(4-fluoro-fenil)-etilamino]-propionilamino}-2-oxo-pentanamida.

5 40. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-39 mezclado con uno o más excipientes adecuados.

10 41. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-39 mezclado con uno o más excipientes adecuados, para su uso en un método para el tratamiento de la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple, la miastenia grave, la psoriasis, el pénfigo vulgar, la enfermedad de Graves, la miastenia grave, el lupus eritematoso generalizado, el asma, el dolor o la aterosclerosis.

42. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-39, para su uso en un método para el tratamiento de la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple, la miastenia grave, la psoriasis, el pénfigo vulgar, la enfermedad de Graves, la miastenia grave, el lupus eritematoso generalizado, el asma, el dolor o la aterosclerosis.