

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 150**

51 Int. Cl.:

C07D 211/66 (2006.01)

C07D 263/56 (2006.01)

C07D 273/02 (2006.01)

C07D 277/64 (2006.01)

C07D 307/30 (2006.01)

C07D 295/185 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.04.2005 E 05742278 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.12.2012 EP 1744755**

54 Título: **Compuestos y composiciones como inhibidores de catepsina S**

30 Prioridad:

30.04.2004 US 566990 P

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

17.04.2013

73 Titular/es:

**IRM, LLC (100.0%)
P.O.BOX HM 2899
HAMILTON, HM LX, BM**

72 Inventor/es:

**LIU, HONG;
TULLY, DAVID C.;
CHATTERJEE, ARNAB;
ALPER, PHILLIP B.;
WOODMANSEE, DAVID H. y
MUTNICK, DANIEL**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 401 150 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 y composiciones como inhibidores de catepsina S

Antecedentes de la invención

Campo de la invención

5 La invención proporciona compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos y métodos de uso de tales compuestos para tratar o prevenir enfermedades o trastornos asociados con la actividad de catepsina S.

Antecedentes

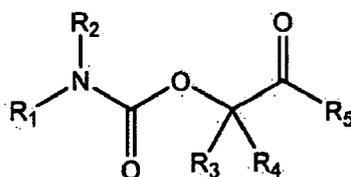
10 Las cisteína proteasas representan una clase enzimática de proteínas que catalizan la hidrólisis de enlaces peptídicos por un grupo sulfhidrilo nucleófilo de un residuo de cisteína en el sitio activo de la enzima. La catepsina es una subclase de cisteína proteasa que desempeña un papel fundamental en la degradación de proteína lisosómica, endosómica y extracelular y por tanto se ha implicado en muchos procesos patológicos. Se ha mostrado que se requiere catepsina S [EC 3.4.22.27] para una presentación de antígeno apropiada por CMH de clase II. Como resultado de su papel no redundante en la presentación de antígeno por CMH de clase II, se ha asociado la
 15 catepsina S con varios procesos normales y patológicos en mamíferos. Estas enfermedades o trastornos incluyen, pero no se limitan a: osteoporosis, osteoartritis, distrofia muscular, inflamación, invasión tumoral, glomerulonefritis, malaria, enfermedad periodontal, leucodistrofia metacromática, enfermedades periodontales, enfermedad de Paget, aterosclerosis, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, diabetes juvenil, lupus, asma, rechazo de tejidos, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, degeneración neuronal, choque; cáncer, malaria, dolor neuropático, EPOC,
 20 enfermedad inflamatoria del intestino, alergia, Chagas, leishmaniosis, esquistosomiasis y tripanosomiasis africana.

El documento WO 02/100849 A2 describe nitrilos útiles como inhibidores reversibles de cisteína proteasas. El documento WO 03/105855 A1 describe compuestos de dihidropirrol que son útiles para tratar enfermedades proliferativas celulares, para tratar trastornos asociados con la actividad de la cinesina KSP y para inhibir la cinesina KSP. El documento US 6.562.827 B1 describe amidas heterocíclicamente sustituidas, que son inhibidores de
 25 cisteína proteasas, tales como cisteína proteasas dependientes de calcio y sus isoenzimas y catepsinas, por ejemplo B y L. El documento WO 03/024924 A1 describe derivados de sulfonilo para tratar enfermedades asociadas con la actividad de cisteína proteasas.

Los compuestos novedosos de esta invención inhiben la actividad de catepsina S y, por tanto, se espera que sean útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con la catepsina S.

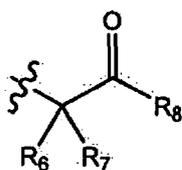
30 Sumario de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I

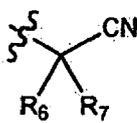


en la que

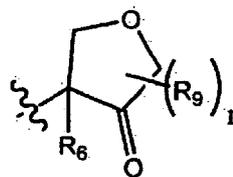
R₁ se elige de las fórmulas (a), (b) y (c)



(a)



(b)



(c)

35

en las que n es un número entero seleccionado de 0, 1 y 2;

R₆ y R₇ se eligen independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, ciano-alquilo C₀₋₆, cicloalquil C₃₋₁₂-alquilo C₀₋₄ y aril C₆₋₁₀-alquilo C₀₋₄; o R₆ y R₇ junto con el átomo de carbono al que R₆ y R₇ están unidos forman heterocicloalquilo C₃₋₈ o cicloalquilo C₃₋₁₂;

5 en las que cualquier alquilo de R₆ y R₇ puede tener opcionalmente un metileno reemplazado por un átomo o grupo elegido de O y S(O)₀₋₂; en las que cualquier arilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo de R₆, R₇ o formado por la combinación de R₆ y R₇ puede estar sustituido opcionalmente con de 1 a 3 radicales seleccionados independientemente de halo, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halosustituido, alcoxilo C₁₋₆ halosustituido, -XC(O)OR₁₀, -X(S(O)₀₋₂R₁₀, -XNR₁₀S(O)₀₋₂R₁₀ y -XS(O)₀₋₂NR₁₀R₁₀; en los que X es un enlace o alquileo C₁₋₄; y R₁₀ se elige independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

10 R₈ se elige de hidrógeno, aril C₆₋₁₀-alquilo C₀₋₄, heteraril C₅₋₁₀-alquilo C₀₋₄, -C(O)OR₁₀ y -C(O)NR₁₀R₁₁; en las que R₁₀ se elige de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y R₁₁ se elige de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y -[CR₁₂R₁₃]_m-R₁₄; en el que m se elige de 0, 1 y 2; R₁₂ y R₁₃ se eligen independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y R₁₄ se selecciona de arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₅₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₂ y heterocicloalquilo C₃₋₈;

15 en las que cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R₈ y R₁₄ puede estar sustituido opcionalmente con de 1 a 3 radicales elegidos independientemente de halo, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halosustituido, alcoxilo C₁₋₆ halosustituido, arilo C₆₋₁₀, heterarilo C₅₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₂ y heterocicloalquilo C₃₋₈; y

R₉ se elige de alquilo C₁₋₆, aril C₆₋₁₀-alquilo C₀₋₄ y cicloalquil C₃₋₁₂-alquilo C₀₋₄;

R₂ se elige de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

20 R₃ y R₄ se eligen independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₁₂-alquilo C₀₋₄ y aril C₆₋₁₀-alquilo C₀₋₄;

en las que cualquier alquilo de R₃ y R₄ puede tener opcionalmente un metileno reemplazado por un átomo o grupo elegido de O y S(O)₀₋₂; en las que cualquier arilo o cicloalquilo de R₃ y R₄ puede estar sustituido opcionalmente con de 1 a 3 radicales elegidos independientemente de halo, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆ halosustituido y alcoxilo C₁₋₆ halosustituido;

25 R₅ es heterocicloalquilo C₃₋₈ pudiendo cualquier heterocicloalquilo de R₅ estar sustituido opcionalmente con de 1 a 3 radicales seleccionados independientemente de halo, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halosustituido, alcoxilo C₁₋₆ halosustituido, -XC(O)OR₁₀, -X(S(O)₀₋₂R₁₀, -XNR₁₀S(O)₀₋₂R₁₀ y -XS(O)₀₋₂NR₁₀R₁₀; en los que X es un enlace o alquileo C₁₋₄; y R₁₀ se elige independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; o un isómero, solvato, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la reivindicación 1, o un isómero, solvato, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

35 En un tercer aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad en un animal en el que la actividad de catepsina S contribuye a la patología y/o sintomatología de la enfermedad. En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona una combinación farmacéutica que comprende:

a) un primer agente que es un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable; y

b) al menos un coagente.

40 Descripción detallada de la invención

Definiciones

“Alquilo” como grupo y como elemento estructural de otros grupos, por ejemplo alcoxilo y alquilo halosustituido, puede ser o bien de cadena lineal bien ramificado. Alcoxilo C₁₋₆ incluye, metoxilo, etoxilo, y similares. Alquilo halosustituido incluye trifluorometilo, pentafluoroetilo y similares.

45 “Arilo” significa un conjunto de anillos monocíclico o aromático bicíclico condensado que contiene de seis a diez átomos de carbono de anillo. Por ejemplo, arilo puede ser fenilo o naftilo, preferiblemente fenilo. “Arieno” significa un radical divalente derivado de un grupo arilo. “Heteroarilo” es tal como se define para arilo cuando uno o más de los

miembros de anillo son un heteroátomo. Por ejemplo, heteroarilo incluye piridilo, indolilo, indazolilo, quinoxalinilo, quinolinilo, benzofuranilo, benzopirano, benzotiopirano, benzo[1,3]dioxol, imidazolilo, benzoimidazolilo, pirimidinilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, tienilo, etc. "Aril C₆₋₁₀-alquilo C₀₋₄" significa un arilo tal como se describió anteriormente conectado a través de un agrupamiento de alquileo. Por ejemplo, aril C₆₋₁₀-alquilo C₀₋₄ incluye fenetilo, bencilo, etc.

"Cicloalquilo" significa un conjunto de anillos monocíclico, bicíclico condensado, policíclico en puente, saturado o parcialmente insaturado o conjunto de anillos de tipo espiro (en el que dos anillos comparten un átomo común, por ejemplo, espiro[5.5]undecano, y similares) que contiene el número de átomos de anillo indicado. Por ejemplo, cicloalquilo C₃₋₁₀ incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc. "Heterocicloalquilo" significa cicloalquilo, tal como se define en esta solicitud, siempre que uno o más de los carbonos de anillo indicados, están reemplazados por un resto seleccionado de -O-, -N=, -NR-, -C(O)-, -S-, -S(O)- o -S(O)₂-, en los que R es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o grupos protectores de nitrógeno. Por ejemplo, heterocicloalquilo C₃₋₈ tal como se usa en esta solicitud para describir compuestos de la invención incluye morfolino, pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidinilona, 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-ilo, etc.

"Halógeno" (o halo) representa preferiblemente cloro o flúor, pero también puede ser bromo o yodo.

"Tratar", "que trata" y "tratamiento" se refieren a un método para aliviar o calmar una enfermedad y/o sus síntomas que la acompañan.

Descripción de las realizaciones preferidas

La presente invención proporciona compuestos y composiciones para el tratamiento de enfermedades en las que la inhibición de la actividad de catepsina S puede prevenir, inhibir o mejorar la patología y/o sintomatología de las enfermedades.

En una realización, R₆ se elige de hidrógeno, metilo, etilo propilo, isopropilo, ciclopropilo, cianometilo, 2-cloro-benciloximetilo, benciloximetilo, benciloxietilo, fenetilo y bencilo.

En otra realización, R₈ es benzoxazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo, [1,2,4]oxadiazol-3-ilo, (1,2,4)oxadiazol-5-ilo y oxazol[5,4-b]piridin-2-ilo; en los que cualquier heteroarilo de R₈ está sustituido opcionalmente con de 1 a 3 radicales elegidos independientemente de halo, etilo, fenilo, ciclopropilo y trifluorometilo.

Los compuestos preferidos de fórmula I se detallan en los ejemplos y la tabla I, a continuación, y se seleccionan de 2-(benzoxazol-2-il)-(-1S)-ciclopropil-2-oxo-etilcarbamato de 2-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)etilo, 2-(benzoxazol-2-il)-(1S)-metil-2-oxo-etilcarbamato de 2-fenilmetanosulfonil-(1R)-(morfolin-4-carbonil)etilo, (1S)-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-carbonil)propilcarbamato de 2-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)etilo, (1S)-(5-fenil-[1,2,4]oxadiazol-3-carbonil)propilcarbamato de 2-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)etilo, 4-oxo-tetrahidrofuran-(3S)-ilcarbamato de 2-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)etilo, (S)-1-terc-butoxicarbonil-4-ciano-4-(1-ciclohexilmetil-2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxicarbonilamino)-piperidina, (S)-4-ciano-4-(1-ciclohexilmetil-2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxicarbonilamino)-1-metil-piperidina, 2-(2-cloro-benciloxi)-(1R)-ciano-etilcarbamato de (1S)-ciclohexilmetil-2-morfolin-4-il-2-oxo-etilo, 2-(benzoxazol-2-il)-(1S)-metil-2-oxo-etilcarbamato de 2-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)etilo, (1S)-(benzoxazol-2-carbonil)-propilcarbamato de 2-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)etilo, (1S)-(benzoxazol-2-carbonil)-butilcarbamato de 2-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)etilo, 2-(6-fluoro-benzoxazol-2-il)-(1S)-metil-2-oxo-etilcarbamato de 2-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)etilo, 2-(6-fluoro-benzoxazol-2-il)-(1S)-metil-2-oxo-etilcarbamato de 2-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)etilo, (1S)-(benzoxazol-2-carbonil)-2-metil-propilcarbamato de 2-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)etilo, (1S)-(benzoxazol-2-carbonil)-propilcarbamato de 2-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)etilo, (1S)-(benzotiazol-2-carbonil)-propilcarbamato de 2-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)etilo, (1S)-(benzotiazol-2-carbonil)-etilcarbamato de 2-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)etilo, (1S)-(benzoxazol-2-carbonil)-propilcarbamato de 2-fenilmetanosulfonil-(1R)-(morfolin-4-carbonil)etilo, (1S)-(benzoxazol-2-carbonil)-etilcarbamato de 3-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)propilo, (1S)-(benzoxazol-2-carbonil)-propilcarbamato de 3-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)propilo, (1S)-(benzoxazol-2-carbonil)-propilcarbamato de (1S)-(morfolin-4-carbonil)-1-fenilmetilo, (1S)-(benzoxazol-2-carbonil)-propilcarbamato de 3,3-dimetil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)-butilo, (1S)-(benzoxazol-2-carbonil)-propilcarbamato de (1S)-ciclohexil-1-(morfolin-4-carbonil)-metilo, (1S)-(benzoxazol-2-carbonil)-etilcarbamato de (1S)-ciclohexilmetil-2-oxo-2-(piperidin-1-il)-etilo, 2-(benzoxazol-2-il)-(1S)-ciclopropil-2-oxo-etilcarbamato de (1S)-ciclohexilmetil-2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)-etilo, (1S)-(benzoxazol-2-carbonil)-propilcarbamato de (1S)-ciclohexilmetil-2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)-etilo, 4-oxo-tetrahidrofuran-(3R)-ilcarbamato de 2-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)etilo, (1S)-ciano-2-metil-propilcarbamato de (1S)-ciclohexilmetil-2-(morfolin-4-il)-2-oxoetilo, (1S)-ciano-propilcarbamato de (1S)-ciclohexilmetil-2-(morfolin-4-il)-2-oxo-etilo, 2-benciloxi-(1R)-ciano-etilcarbamato de (1S)-ciclohexilmetil-2-(morfolin-4-il)-2-oxo-etilo, 3-benciloxi-(1S)-ciano-propilcarbamato de (1S)-ciclohexilmetil-2-(morfolin-4-il)-2-oxo-etilo, (1S)-ciano-3-fenil-propilcarbamato de (1S)-ciclohexilmetil-2-(morfolin-4-il)-2-oxo-etilo, (1S)-2-diciano-etilcarbamato de (1S)-ciclohexilmetil-2-(morfolin-4-il)-2-oxo-etilo, (1S)-ciano-2-fenil-etilcarbamato de (1S)-ciclohexilmetil-2-(morfolin-4-il)-2-oxo-etilo, cianometilcarbamato de (1S)-ciclohexilmetil-2-(morfolin-4-il)-2-oxo-etilo, (1S)-(6-fluoro-benzoxazol-2-

carbonil)-propilcarbamato de 2-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)etilo, (1S)-(6-fluoro-benzoxazol-2-carbonil)-propilcarbamato de 2-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)etilo, (1S)-(oxazolo[5,4-b]piridin-2-carbonil)-propilcarbamato de 2-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)etilo, (1S)-ciclopropil-2-(6-fluoro-benzoxazol-2-il)-2-oxo-etilcarbamato de 2-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)etilo, (1S)-(6-fluoro-benzoxazol-2-carbonil)-etilcarbamato de (1S)-ciclohexil-1-(morfolin-4-carbonil)metilo, (1S)-(6-fluoro-benzoxazol-2-carbonil)-propilcarbamato de (1S)-ciclohexil-1-(morfolin-4-carbonil)metilo, (1S)-(6-fluoro-benzoxazol-2-carbonil)-butilcarbamato de 2-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)etilo, (1S)-(5-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-carbonil)-propilcarbamato de 2-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)etilo, (1S)-(benzoxazol-2-carbonil)-butilcarbamato de (1S)-ciclohexil-1-(morfolin-4-carbonil)metilo, (1S)-(6-metil-benzoxazol-2-carbonil)-propilcarbamato de 2-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)etilo, (1S)-(5-cloro-benzoxazol-2-carbonil)-propilcarbamato de 2-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)etilo, (1S)-(benzoxazol-2-carbonil)-propilcarbamato de (1S)-(morfolin-carbonil)-2-fenil-etilo, (1S)-(benzoxazol-2-carbonil)-propilcarbamato de (1S)-(morfolin-4-carbonil)-3-feniletilo, (1S)-(7-fluoro-benzoxazol-2-carbonil)-propilcarbamato de (1S)-ciclohexilmetil-2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)-etilo, (1S)-(5-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-carbonil)-propilcarbamato de 2-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)etilo, (1S)-(7-fluoro-benzoxazol-2-carbonil)-propilcarbamato de 2-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)etilo, (1S)-(5-fluoro-benzoxazol-2-carbonil)-butilcarbamato de 2-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)etilo; (1S)-(6-fluoro-benzoxazol-2-carbonil)-propilcarbamato de (1S)-ciclohexilmetil-2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)-etilo; (1S)-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-carbonil)-propilcarbamato de 2-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)etilo; (1R)-(5-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-carbonil)-propilcarbamato de 2-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)etilo; éster 3-metil-1-(morfolin-4-carbonil)-butílico del ácido (S,S)-[1-(benzoxazol-2-carbonil)-propil]-carbámico; éster 3-metil-1-(morfolin-4-carbonil)-butílico del ácido (S,S)-(2-benzoxazol-2-il-1-metil-2-oxo-etil)-carbámico; éster 3,3-dimetil-1-(pirrolidin-1-carbonil)-butílico del ácido (S,S)-[1-(5-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-carbonil)-propil]-carbámico; éster 3,3-dimetil-1-(morfolin-4-carbonil)-butílico del ácido (S,S)-[1-(5-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-carbonil)-propil]-carbámico.

Farmacología y utilidad

Los compuestos de la invención inhiben la actividad de catepsina S y, como tal, son útiles para tratar enfermedades o trastornos en los que la catepsina S contribuye a la patología y/o sintomatología de la enfermedad. Esta invención proporciona además compuestos de esta invención para su uso en la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades o trastornos en los que la catepsina S contribuye a la patología y/o sintomatología de la enfermedad. Las enfermedades o los estados mediados por catepsina S incluyen, pero no se limitan a: distrofia muscular, inflamación, invasión tumoral, glomerulonefritis, enfermedad periodontal, dolor neuropático, EPOC, enfermedad inflamatoria del intestino, alergia, leucodistrofia metacromática, osteoporosis, osteoartritis (Inui, T., O. Ishibashi, *J Biol Chem* 1997, 272(13), 8109-12; Saftig, P., E. Hunziker, *et al.*, *Adv Exp Med Biol* 2000+ADs 2000, 477, 293-303; Saftig, P., E. Hunziker, *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA* 1998, 95(23), 13453-8), enfermedades periodontales, enfermedad de Paget, aterosclerosis (Jormsjo, S., D. M. Wuttge *et al.*, *Am J Pathol* 2002 161(3), 939-45), esclerosis múltiple (Beck, H., G. Schwarz, *et al.*, *Eur J Immunol* 2001, 31(12), 3726-36), artritis reumatoide (Nakagawa, T, Y., W. H. Brissette, *et al.*, *Immunity* 1999, 10(2), 207-17; Hou, W. S., Z. Li, *et al.*, *Am J Pathol* 2001, 159(6), 2167-77), diabetes juvenil, lupus, asma (Cimerman, N., P., M. Brguljan, *et al.*, *Pflugers Arch* 2001, 442(6 Supl. 1), R204-6), rechazo de tejidos, enfermedad de Alzheimer (Lemere, C. A., J. S. Munger, *et al.*, *Am J Pathol* 1995, 146(4), 848-60), enfermedad de Parkinson (Liu, Y., L. Fallon, *et al.*, *Cell* 2002, 111(2), 209-18), degeneración neuronal, choque (Jaeschke, H., M. A. Fisher, *et al.*, *J Immunol* 1998, 160(7), 3480-6), cáncer (Fernandez, P. L., X. Farre, *et al.*, *Int J Cancer* 2001, 95(1), 51-5), malaria (Malhotra, P., P. V. Dasaradhi, *et al.*, *Mol Microbiol* 2002, 45(5), 1245-54), Chagas (Eakin, A. E., A. A. Mills, *et al.*, *J Biol Chem* 1992, 267(11), 7411-20), leishmaniosis, esquistosomiasis, y tripanosomiasis africana (Caffrey, C. R., S. Scory, *et al.*, *Curr Drug Targets* 2000, 1(2), 155-62; Lalmanach, G., A. Boulange, *et al.*, *Biol Chem* 2002, 383(5), 739-49).

En lo anterior, la presente invención proporciona además un método para prevenir o tratar cualquiera de las enfermedades o los trastornos descritos anteriormente en un sujeto que necesita tal tratamiento, comprendiendo el método administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz (véase, "Administración y composiciones farmacéuticas", a continuación) de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Para cualquiera de los usos anteriores, la dosificación requerida variará dependiendo del modo de administración, el estado particular que va a tratarse y el efecto deseado.

Administración y composiciones farmacéuticas

En general, los compuestos de la invención se administrarán en cantidades terapéuticamente eficaces a través de cualquiera de los modos habituales y aceptables conocidos en la técnica, o bien individualmente o bien en combinación con uno o más agentes terapéuticos. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede variar ampliamente dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la edad y salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto usado y otros factores. En general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios sistémicamente a dosificaciones diarias de desde aproximadamente 0,03 hasta 10,0 mg/kg de peso corporal. Una dosificación diaria indicada en el mamífero más grande, por ejemplo seres humanos, está en el intervalo de desde aproximadamente 0,5 mg hasta aproximadamente 100 mg, administrada de manera conveniente, por ejemplo en dosis divididas hasta cuatro veces al día o en forma retardada. Las formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración oral comprenden de desde aproximadamente 1 hasta 50 mg de principio activo.

Los compuestos de la invención pueden administrarse como composiciones farmacéuticas mediante cualquier vía convencional, en particular por vía enteral, por ejemplo, por vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos o cápsulas, o por vía parenteral, por ejemplo, en forma de suspensiones o disoluciones inyectables, por vía tópica, por ejemplo, en forma de lociones, geles, pomadas o cremas, o en una forma nasal o de supositorio. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable en asociación con al menos un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable pueden fabricarse de manera convencional mediante métodos de mezclado, granulación o recubrimiento. Por ejemplo, las composiciones orales pueden ser comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el principio activo junto con a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina; b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para comprimidos también c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de aluminio y magnesio, pasta de almidón, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona; si se desea d) disgregantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o e) absorbentes, colorantes, aromatizantes y edulcorantes. Las composiciones inyectables pueden ser suspensiones o disoluciones isotónicas acuosas, y pueden prepararse supositorios a partir de suspensiones o emulsiones grasas. Las composiciones pueden esterilizarse y/o contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de disolución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Las formulaciones adecuadas para aplicaciones transdérmicas incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención con un portador. Un portador puede incluir disolventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar a pasar a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en forma de un vendaje que comprende un elemento de refuerzo, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente una barrera de control de velocidad para suministrar el compuesto a la piel del huésped a una velocidad controlada y predeterminada a lo largo de un periodo de tiempo prolongado, y medios para sujetar el dispositivo a la piel. también pueden usarse formulaciones transdérmicas de matriz. Las formulaciones adecuadas para la aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y los ojos, son preferiblemente disoluciones acuosas, pomadas, cremas o geles bien conocidos en la técnica. Estos pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes.

Los compuestos de la invención pueden administrarse en cantidades terapéuticamente eficaces en combinación con uno o más agentes terapéuticos (combinaciones farmacéuticas). Por ejemplo, pueden producirse efectos sinérgicos con otras sustancias usadas en el tratamiento de osteoporosis, osteoartritis, distrofia muscular, inflamación, invasión tumoral, glomerulonefritis, malaria, enfermedad periodontal, leucodistrofia metacromática, enfermedades periodontales, enfermedad de Paget, aterosclerosis, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, diabetes juvenil, lupus, asma, rechazo de tejidos, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, degeneración neuronal, choque, cáncer, malaria, dolor neuropático, EPOC, enfermedad inflamatoria del intestino, alergia, Chagas, leishmaniosis, esquistosomiasis y/o tripanosomiasis africana. Cuando los compuestos de la invención se administran junto con otras terapias, las dosificaciones de los compuestos coadministrados variarán naturalmente dependiendo del tipo de cofármaco empleado, del fármaco específico empleado, del estado que está tratándose, etcétera.

La invención también proporciona combinaciones farmacéuticas, por ejemplo un kit, que comprende a) un primer agente que es un compuesto de la invención tal como se da a conocer en el presente documento, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, y b) al menos un coagente. El kit puede comprender instrucciones para su administración.

Los términos "coadministración" o "administración combinada" o similares tal como se utilizan en el presente documento pretenden abarcar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un paciente individual, y pretenden incluir regímenes de tratamiento en los que los agentes no se administran necesariamente por la misma vía de administración o en el mismo momento.

El término "combinación farmacéutica" tal como se usa en el presente documento significa un producto que resulta del mezclado o la combinación de más de un principio activo e incluye tanto combinaciones fijas como no fijas de los principios activos. El término "combinación fija" significa que los principios activos, por ejemplo un compuesto de fórmula I y un coagente, se administran ambos a un paciente simultáneamente en forma de una dosificación o entidad individual. El término "combinación no fija" significa que los principios activos, por ejemplo un compuesto de fórmula I y un coagente, se administran ambos a un paciente como entidades separadas o bien simultáneamente, de manera concurrente o secuencialmente sin límites temporales específicos, en los que tal administración proporciona niveles terapéuticamente eficaces de los 2 compuestos en el organismo del paciente. Esto último también se aplica a terapia de cóctel, por ejemplo la administración de 3 o más principios activos.

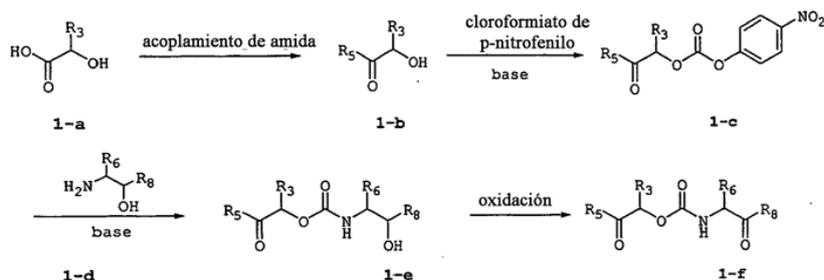
Procedimientos para preparar compuestos de la invención

La presente invención también incluye procedimientos para la preparación de compuestos de la invención. En las reacciones descritas, puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxilo, cuando se desean éstos en el producto final, para evitar su participación no deseada en

las reacciones. Pueden usarse grupos protectores convencionales según la práctica convencional, por ejemplo, véase T.W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley y Sons, 1991.

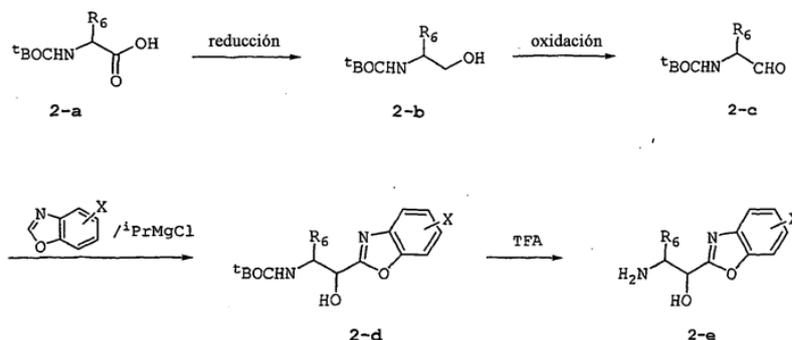
En los siguientes esquemas, varios métodos de preparación de los compuestos de la presente invención son ilustrativos. Un experto en la técnica apreciará que estos métodos son representativos, y en modo alguno incluyen todos los métodos para preparar los compuestos de la presente invención. Los radicales en los esquemas son tal como se describen en la fórmula I.

Esquema 1



Se proporciona en el esquema 1, una ilustración de la síntesis de los compuestos en la presente invención, en la que R_1 es $-CR_7R_6C(=O)R_8$, y R_2 , R_4 y R_7 son hidrógeno. J.W. Kelly *et al.*, *Org. Lett.*, 2004, 6, 497, revisan diversos métodos de síntesis de α -hidroxiácidos. Se hace reaccionar el α -hidroxiácido 1-a con una amina R_5H en condiciones de formación de amida convencionales (por ejemplo DIC/HOBt, HATU, PyBOP y etc.) para proporcionar 1-b. Para revisiones de reacciones de acoplamiento de amida, véanse A.R. Chamberlin *et al.* *Chem. Rev.* 1997, 97, 2243 y M. Bodanszky, *et al.*, *The practice of peptide synthesis*, 2ª Ed., Springer-Verlag 1994. Se trata 1-b con cloroformiato de p-nitrofenilo en condiciones básicas produciendo el carbonato mixto 1-c. La reacción de 1-c con $NH_2CHR_6CH(OH)R_8$ produce el carbamato 1-e, que se oxida en 1-f mediante condiciones de oxidación convencionales. Los métodos preferidos para la oxidación de alcoholes secundarios en las cetonas correspondientes incluyen, pero no se limitan a, peryodinano de Dess-Martin (D. B. Dess *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 7277 y *J. Org. Chem.* 1983, 48, 4155), oxidación de Swern así como sus variaciones (D. Swern *et al.* *J. Org. Chem.* 1978, 43, 2480; T. T. Tidwell *Org. React.* 1990, 39, 297; M. Hudlicky *Oxidations in Organic Chemistry*; ACS: Washington, 1990), PCC (E.J. Corey *et al.* *Tetrahedron Lett.* 1975, 2647; G. Piancatelli *Synthesis* 1982, 245), PDC (E.J. Corey *et al.* *Tetrahedron Lett.* 1979, 399) y oxidación catalizada por TPAP (S.V. Ley *et al.* *Synthesis* 1994, 639).

Esquema 2

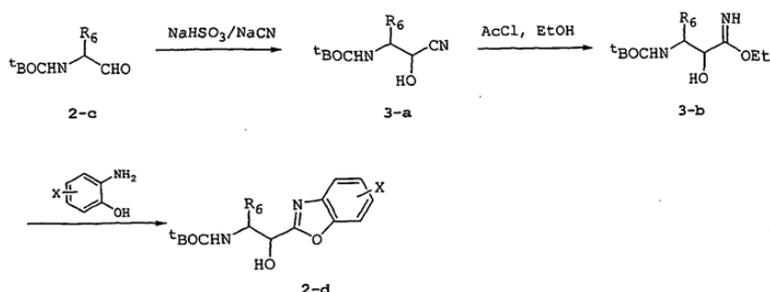


En el esquema 2, se ejemplifica la preparación del aminoalcohol vecinal $NH_2CHR_6CH(OH)R^8$, en el que R_8 es un benzoxazol sustituido opcionalmente con 0-3 X, en el que X son los sustituyentes de los R tal como se definen en la reivindicación 1. Se reduce un aminoácido protegido en N usando o bien el método con BH_3 o bien la reducción con $NaBH_4$ de su anhídrido mixto con cloroformiato de isobutilo [véase R. C. Larock *A guide to functional group preparations* págs. 548-552, Wiley-VCH, 1989] para obtener 2-b (esquema 2). Entonces puede oxidarse el alcohol 2-b resultante en el aldehído 2-c. Los métodos preferidos para la oxidación de alcoholes en los aldehídos correspondientes incluyen, pero no se limitan a, peryodinano de Dess-Martin (D. B. Dess *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 7277 y *J. Org. Chem.* 1983, 48,4155), oxidación de Swern así como sus variaciones (D. Swern *et al.* *J. Org. Chem.* 1978, 43, 2480; T. T. Tidwell *Org. React.* 1990, 39, 297; M. Hudlicky *Oxidations in Organic Chemistry*; ACS: Washington, 1990), TEMPO/ácido tricloroisocianúrico (L. De Luca *et al.* *Org. Lett.* 2001, 3, 3041) y oxidación catalizada por TPAP (S.V. Ley *et al.* *Síntesis* 1994, 639). La adición del reactivo de Grignard derivado de benzoxazol a 2-c proporciona el 2-d, que se desprotege para producir el aminoalcohol 2-e.

La síntesis preferida para benzoxazoles sustituidos usados en esta invención que no están disponibles

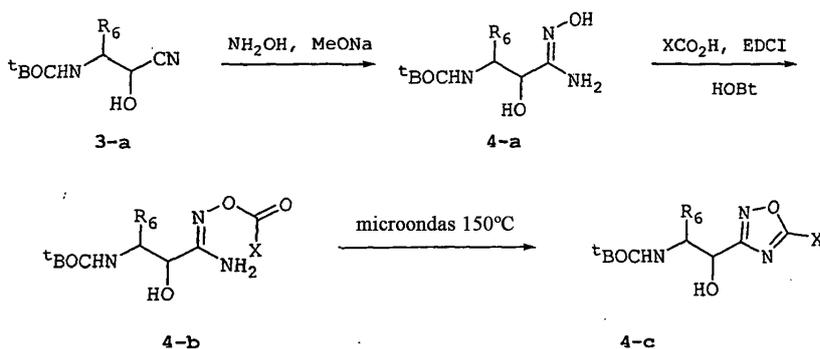
comercialmente es la ciclocondensación de o-aminofenilo con ortoformiato de trimetilo. Para referencias, véanse A.R. Katritzky *et al.* Heterocycles 1995, 41, 345; J.H. Musser *et al.* J. Med. Chem 1985, 28, 1255; y K.R. Kunz *et al.* OPPI 1990, 22, 613.

Esquema 3



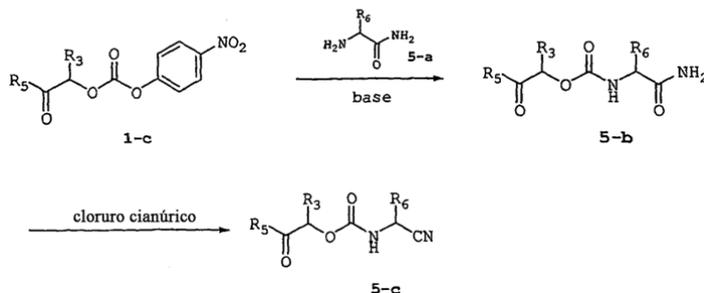
- 5 Alternativamente, puede prepararse el aminoalcohol 2-d mediante la secuencia de reacción descrita en el esquema 3 (véase M. E. McGrath *et al.* Biochemistry 2003, 42, 15018). Se convierte el aminoaldehído 2-c en la cianohidrina 3-a (C. H. Heathcock *et al.* Org. Synth. Coll. Vol. 7, pág. 381), que entonces se trata con etanol anhidro y cloruro de acetilo para proporcionar el éster de imidato 3-b. La condensación de 3-b con o-aminofenol produce el aminoalcohol 2-d.

Esquema 4



- 10 En el esquema 4, se ejemplifica la preparación del aminoalcohol vecinal $\text{tBOCNHCHR}_6\text{CH(OH)R}_8$, en el que R^8 es un 1,2,4-oxadiazol sustituido opcionalmente con 0-1 X, en el que X son los sustituyentes de R_8 tal como se definen en la reivindicación 1. Se añade hidroxilamina a la cianohidrina 3-a en condición básica para formar la hidroxiamidina 4-a, que se acila con XCOOH (o su anhídrido o cloruro de acilo correspondiente) para proporcionar 4-b. Se calienta 4-b con microondas para la ciclación al oxadiazol 4-c.
- 15

Esquema 5



- 20 En el esquema 5, se proporciona una ilustración de la síntesis de los compuestos en la presente invención en los que R_1 es $-\text{CHR}_6\text{CN}$, y R_2 y R_4 son ambos hidrógeno. Se añade la α -aminoamida 5-a al carbonato mixto 1-c. Se deshidrata el producto 5-b con cloruro cianúrico para proporcionar 5-c. Para comentarios detallados sobre la preparación de α -aminoamidas no disponibles comercialmente y sus conversiones en los α -aminonitrilos correspondientes, véanse Y.D. Ward *et al.* J. Med. Chem. 2002, 45, 5471; P.D. Greenspan *et al.* J. Med. Chem.

2001, 44, 4524.

Procedimientos adicionales para preparar compuestos de la invención

- 5 Puede prepararse un compuesto de la invención como una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable haciendo reaccionar la forma de base libre del compuesto con un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, puede prepararse una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención haciendo reaccionar la forma de ácido libre del compuesto con una base orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, pueden prepararse las formas de sal de los compuestos de la invención usando sales de los materiales de partida o productos intermedios.
- 10 Pueden prepararse las formas de ácido libre o de base libre de los compuestos de la invención a partir de la forma de sal de adición de ácido o sal de adición de base correspondiente, respectivamente. Por ejemplo un compuesto de la invención en una forma de sal de adición de ácido puede convertirse en la base libre correspondiente mediante tratamiento con una base adecuada (por ejemplo, disolución de hidróxido de amonio, hidróxido de sodio, y similares). Un compuesto de la invención en una forma de sal de adición de base puede convertirse en el ácido libre correspondiente mediante tratamiento con un ácido adecuado (por ejemplo, ácido clorhídrico, etc.).
- 15 Pueden prepararse compuestos de la invención en una forma no oxidada a partir de N-óxidos de compuestos de la invención mediante tratamiento con un agente reductor (por ejemplo, azufre, dióxido de azufre, trifenilfosfina, borohidruro de litio, borohidruro de sodio, tricloruro de fósforo, tribromuro, o similares) en un disolvente orgánico inerte adecuado (por ejemplo acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso, o similares) a de 0 a 80°C.
- 20 Pueden prepararse derivados de profármaco de los compuestos de la invención mediante métodos conocidos por los expertos habituales en la técnica (por ejemplo, para detalles adicionales véase Saulnier *et al.*, (1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 4, pág. 1985). Por ejemplo, pueden prepararse profármacos apropiados haciendo reaccionar un compuesto de la invención no derivatizado con un agente de carbamilación adecuado (por ejemplo, 1,1-aciloxialquilcarbanocloridato, carbonato de para-nitrofenilo, o similares).
- 25 Pueden prepararse derivados protegidos de los compuestos de la invención por medios conocidos por los expertos habituales en la técnica. Puede encontrarse una descripción detallada de técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y su eliminación en T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3ª edición, John Wiley and Sons, Inc., 1999.
- 30 Pueden prepararse compuestos de la presente invención de manera conveniente, o formarse durante el procedimiento de la invención, como solvatos (por ejemplo, hidratos). Pueden prepararse de manera conveniente hidratos de los compuestos de la presente invención mediante recristalización en una mezcla de disolventes orgánicos/acuosos, usando disolventes orgánicos tales como dioxano, tetrahidrofurano o metanol.
- 35 Pueden prepararse compuestos de la invención como 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 los enantiómeros ópticamente puros. Aunque la resolución de enantiómeros puede llevarse a cabo usando derivados diastereoméricos covalentes de los compuestos de la invención, se prefieren complejos disociables (por ejemplo, sales diastereoméricas cristalinas). Los diastereómeros tienen propiedades físicas distintas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.) y pueden separarse fácilmente aprovechando estas diferencias. Los diastereómeros pueden separarse mediante cromatografía, o preferiblemente, mediante técnicas de separación/resolución basadas
- 40 en diferencias en la solubilidad. Entonces se recupera el enantiómero ópticamente puro, junto con el agente de resolución, mediante cualquier medio práctico que daría como resultado racemización. Puede encontrarse una descripción más detallada de las técnicas aplicables a la resolución de los estereoisómeros de compuestos de su mezcla racémica en Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley Y Sons, Inc., 1981. En resumen, pueden prepararse los compuestos de la fórmula mediante un
- 45 procedimiento, que implica:
- (a) los de los esquemas de reacción 1, 2, 3, 4 ó 5; y
 - (b) convertir opcionalmente un compuesto de la invención en una sal farmacéuticamente aceptable;
 - (c) convertir opcionalmente una forma de sal de un compuesto de la invención en una forma distinta de sal;
 - (d) convertir opcionalmente una forma no oxidada de un compuesto de la invención en un N-óxido farmacéuticamente aceptable;
 - (e) convertir opcionalmente una forma de N-óxido de un compuesto de la invención en su forma no oxidada; y

(f) resolver opcionalmente un isómero individual de un compuesto de la invención a partir de una mezcla de isómeros.

En la medida en que la producción de los materiales de partida no se describe particularmente, los compuestos se conocen o pueden prepararse de manera análoga a métodos conocidos en la técnica o tal como se da a conocer en los ejemplos a continuación en el presente documento.

Un experto en la técnica apreciará que las transformaciones anteriores son sólo representativas de métodos para la preparación de los compuestos de la presente invención, y que pueden usarse otros métodos bien conocidos de manera similar.

Ejemplos

La presente invención se ejemplifica adicionalmente, pero no se limita, mediante los siguientes ejemplos que ilustran la preparación de productos intermedios (referencia 1) y de los compuestos de la invención (ejemplos).

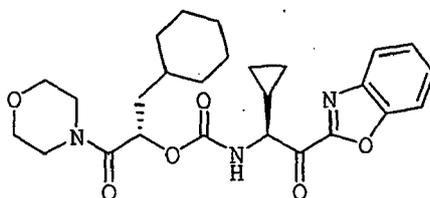
Referencia 1

Preparación de α -hidroxiácido a través de disazotación de aminoácido quiral (procedimiento representativo)

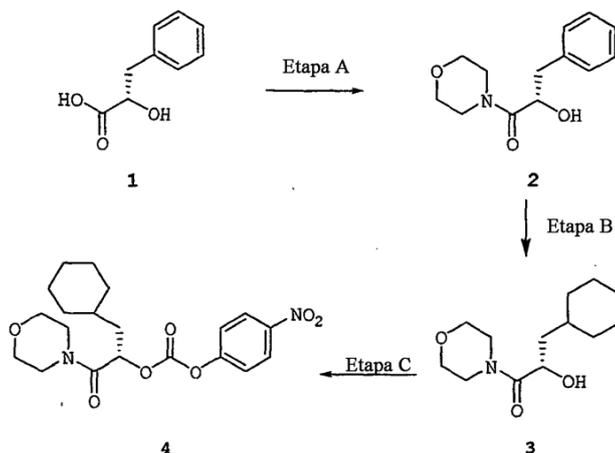
A una suspensión con agitación de L-ciclohexilalanina (4,00 g, 23,4 mmol) en H_2SO_4 0,5 M (120 ml) a $0^\circ C$ se le añade lentamente gota a gota una disolución acuosa de $NaNO_2$ (12,1 g en 40 ml de H_2O). Se completa la adición tras aproximadamente 1 hora, punto en el que se permite que la disolución se caliente hasta temperatura ambiente. Tras 16 horas, se extrae la mezcla de reacción con éter (3 x 100 ml) y se lavan los extractos orgánicos combinados con $NaHSO_4$ 1 M (1 x 200 ml) y salmuera (1 x 100 ml) y entonces se secan sobre Na_2SO_4 anhidro. Se elimina el disolvente a vacío y se recristaliza el producto en bruto en Et_2O /pentano (10 ml/100 ml) para producir 2,1 g (rendimiento del 52%) de ácido (S)-2-hidroxi-3-ciclohexilpropiónico como agujas blancas finas.

Ejemplo 1

2-(Benzooxazol-2-il)-(1S)-ciclopropil-2-oxo-etilcarbamato de 2-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)etilo



Esquema 6



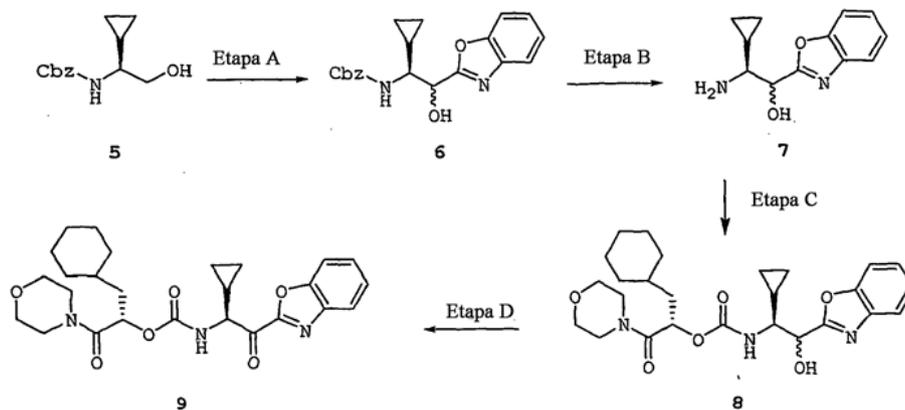
Etapa A: Se disuelve una muestra de ácido (S)-3-fenil-láctico (1,21 g, 126 mmol) en diclorometano (300 ml) y se trata con morfolina (55 g, 631 mmol). Se enfría la reacción en un baño de hielo/agua y se añade gota a gota una disolución de PyBOP (72 g, 139 mmol) en diclorometano (200 ml) a través de un embudo de presión compensada.

Se agita la mezcla de reacción durante la noche y se permite que se caliente hasta temperatura ambiente. Tras la adición de 110 ml de HCl 4 M, se filtra la mezcla de reacción y se separan las fases orgánicas. Se extrae la fase acuosa dos veces con diclorometano y se desecha. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre MgSO_4 y se elimina el disolvente. Se cromatografía el material resultante sobre gel de sílice y se eluye con acetato de etilo para producir 20,65 g (rendimiento del 68%) de (S)-2-hidroxi-1-morfolin-4-il-3-fenilpropan-1-ona (2) como un aceite; HPLC-EM calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ ($\text{M} + \text{H}^+$) 236,1, hallado 236,4.

Etapa B: Se carga una disolución de 2 (20,5 g, 87,1 mmol) en una mezcla de etanol (80 ml), agua (10 ml) y ácido acético (10 ml) en una bomba de Parr y se trata con 2 g de Rh al 10%/C. Se sella la bomba, se evacua y se presuriza hasta 1000 psi con hidrógeno. Entonces se calienta la reacción hasta 50°C con agitación durante la noche. Tras enfriamiento hasta temperatura ambiente y liberación de la presión, se evacua la bomba y se rellena con nitrógeno dos veces. Se filtra la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se elimina el disolvente para producir 18,6 g (88,5%) de (S)-3-ciclohexil-2-hidroxi-1-morfolin-4-il-propan-1-ona (3) como un aceite; HPLC-EM calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ ($\text{M} + \text{H}^+$) 242,2, hallado 242,4.

Etapa C. Se trata una disolución de clorofornio de 4-nitrofenilo (20,55 g, 102 mmol) en dioxano (150 ml) con piridina (50 ml) dando como resultado una suspensión. Se calienta este material hasta 70°C y se añade una disolución de 3 (12,30 g, 51,0 mmol) en dioxano (50 ml) a través de un embudo de goteo de presión compensada a lo largo de ~5 minutos. Tras agitar durante 5 minutos adicionales, se permite que la reacción se enfríe hasta temperatura ambiente y se elimina el disolvente mediante evaporación rotatoria. Se reparte la masa resultante entre acetato de etilo y agua. Se recoge la fase orgánica y se extrae la fase acuosa una vez más con acetato de etilo y se desecha. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre MgSO_4 y se elimina el disolvente. Se disuelve el sólido resultante en una cantidad mínima de dicloroetano caliente y se trata con diclorometano. Entonces se mantiene la mezcla en una nevera a -4°C durante la noche y se filtra. Se concentran las aguas madres y se purifican sobre 330 g de gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo al 0-100% en hexano para producir 15,2 g (rendimiento del 73%) de carbonato de (S)-2-ciclohexil-1-(morfolin-4-carbonil)etilo y 4-nitro-fenilo (4) como un aceite de color ligeramente amarillo; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0,97-1,08 (m, 2H), 1,09-1,36 (m, 3H), 1,48-4,62 (m, 2H), 1,65-1,68 (m, 4H), 1,82-1,97 (m, 2H), 3,41-3,60 (m, 3H), 3,64-3,80 (m, 5H), 5,29-5,36 (m, 1H), 7,38-7,44 (m, 2H), 8,24-8,30 (m, 2H); HPLC-EM calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7$ ($\text{M} + \text{H}^+$) 407,2, hallado 407,4.

Esquema 7



Se prepara éster bencílico del ácido (S)-(1-ciclopropil-2-hidroxi-etil)-carbámico (5) usado en el esquema 7 tal como sigue:

(i) Se trata una muestra de (S)-fenil-(S)-ciclopropil-glicina (16,8 g, 76,7 mmol, preparada a partir de ciclopropanecarboxaldehído, cianuro de potasio y (S)-(-)- α -metilbencilamina usando un procedimiento modificado notificado en Daniel J. Bayson *et al.* patente estadounidense 6191306) con THF (200 ml), agua (100 ml) y Pd al 10%/C (4,76 g). A la mezcla con agitación se le añade ácido fórmico (17 ml) y se agita la mezcla de reacción durante la noche. Entonces se retira el catalizador mediante filtración a través de un lecho de Celite y se elimina el disolvente mediante evaporación rotatoria. Se evapora conjuntamente el material con metanol varias veces y se seca a vacío para producir 4,75 g (rendimiento del 54%) de ácido (S)-amino-ciclopropilacético como un sólido que se usa sin purificación adicional.

(ii) Se disuelve el material procedente de la etapa anterior (4,75 g, 41 mmol) en 130 ml de NaOH 1 N y se trata con clorofornio de bencilo (5,92 g, 49,5 mmol) con agitación vigorosa. Se agita la reacción durante la noche y entonces se extrae con diclorometano dos veces. Se desechan las fases orgánicas y se acidifica la fase acuosa con

HCl conc. y se extrae con diclorometano tres veces. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre $MgSO_4$ y se elimina el disolvente para producir 7,38 g (rendimiento del 72%) de ácido (S)-benciloxicarbonilamino-ciclopropilacético como un sólido blanco.

(iii) Se enfría una disolución de ácido (S)-benciloxicarbonilamino-ciclopropilacético (3,2 g, 12,8 mmol) en THF (20 ml) en un baño de hielo/agua y se trata con una disolución 1 M de BH_3 en THF (16,7 ml, 16,7 mmol). Se agita la reacción durante 4 horas y entonces se trata con HCl 1 M hasta que cese el burbujeo. Se agita la mezcla durante la noche y se elimina el disolvente orgánico mediante evaporación rotatoria. Se trata el residuo con acetato de etilo y se transfiere a un embudo de decantación. Se desecha la fase acuosa y se lavan las fases orgánicas dos veces con NaOH 1 M, se secan sobre $MgSO_4$ y se elimina el disolvente. Se purifica el residuo sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo al 0-100% en hexano para producir 1,5 g (rendimiento del 50%) del alcohol como un sólido blanco; 1H -RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,26-0,37 (m, 1H), 0,34-0,44 (m, 1H), 0,47-0,61 (m, 2H), 0,83-0,94 (m, 1H), 2,95-3,04 (m, 1H), 3,70 (dd, 1H, $J_1 = 5,8$, $J_2 = 11,1$), 3,79-3,88 (m, 1H), 5,00-5,12 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 7,29-7,31 (m, 5H); HPLC-EM calculado para $C_{13}H_{17}NO_3$ ($M + H^+$) 236,1, hallado 236,3.

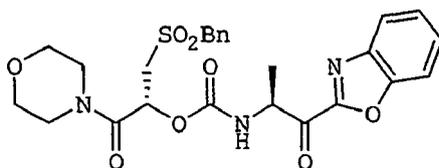
Síntesis de 2-(benzoxazol-2-il)-(1S)-ciclopropil-2-oxo-etilcarbamato de 2-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)etilo (esquema 7).

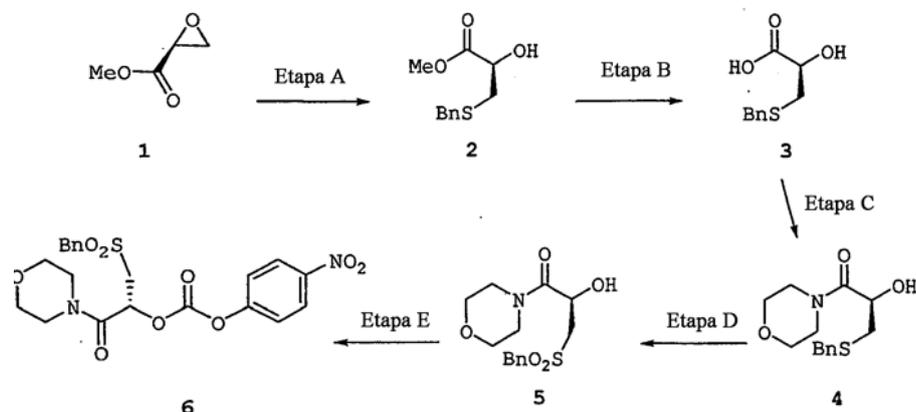
Etapas A. Se realiza esta transformación según los procedimientos descritos en M. Graupe *et al.* documento WO 02098850, ejemplo de referencia 17(a) excepto que se usa peryodinato de Dess-Martin para convertir 5 en su aldehído correspondiente, para proporcionar éster bencilico del ácido 1-(S)-ciclopropil-2-(benzoxazol-2-il)-2-hidroxi-etil-carbámico (6) con un rendimiento global del 45%; HPLC-EM calculado para $C_{20}H_{20}N_2O_4$ ($M + H^+$) 353,1, hallado 353,4.

Etapas B, C y D. Se trata una disolución de 6 (269 mg, 0,763 mmol) en metanol (8 ml) con $Pd(OH)_2$ al 20% sobre carbono (34 mg). Se intercambia la atmósfera en la reacción por hidrógeno burbujeando la disolución con una aguja larga durante 3 minutos y se agita la reacción bajo 1 atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. Se intercambia la atmósfera de vuelta a nitrógeno burbujeando de nuevo la disolución con una aguja larga durante 3 minutos. Se filtra la reacción a través de Celite y se elimina el disolvente. Se trata el aceite resultante con una disolución de 4 (310 mg, 0,763 mmol) en acetato de etilo y se elimina el disolvente. Entonces se disuelve la mezcla en alcohol isopropílico (10 ml) y se trata con diisopropiltilamina (148 mg, 1,15 mmol). Entonces se calienta la reacción hasta $50^\circ C$ durante la noche. Se eliminan los productos volátiles a vacío y se disuelve el residuo restante en acetato de etilo y se lava con una disolución de $NaHSO_4$ al 5%. Se secan las fases orgánicas sobre $MgSO_4$ y se elimina el disolvente. Se disuelve el aceite resultante en diclorometano (10 ml) y se trata con peryodinato de Dess-Martin (937 mg, 2,21 mmol). Tras agitación durante la noche, se trata la reacción con $NaHCO_3$ acuso saturado (~15 ml) y $Na_2S_2O_3$ 1 M (~15 ml) y se agita durante 20 minutos. Entonces se transfiere la mezcla a un embudo de decantación y se recoge la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa dos veces con diclorometano y se desecha. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre $MgSO_4$ y se elimina el disolvente. Se purifica el residuo sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo a del 0 al 100% en hexano para producir 114 mg (rendimiento del 31%) de 2-(benzoxazol-2-il)-(1S)-ciclopropil-2-oxo-etilcarbamato de 2-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)etilo como un sólido tras liofilización; 1H -RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,51-0,65 (m, 3H), 0,73-1,00 (m, 3H), 1,04-1,29 (m, 4H), 1,35-1,47 (m, 2H), 1,58-1,84 (m, 6H), 3,37-3,76 (m, 8H), 4,88-4,93 (m, 1H), 5,29 (dd, 1H, $J_1 = 2,7$, $J_2 = 10,1$), 5,82 (d, 1H, $J = 7,1$), 7,44-7,50 (m, 1H), 7,52-7,58 (m, 1H), 7,67(d, 1H, $J = 8,3$), 7,90 (d, 1H, $J = 8,0$); HPLC-EM calculado para $C_{26}H_{33}N_3O_6$ ($M + H^+$) 484,2, hallado 484,5.

Ejemplo 2

2-(Benzoxazol-2-il)-(1S)-metil-2-oxo-etilcarbamato de 2-fenilmetanosulfonil-(1R)-(morfolin-4-carbonil)etilo



Esquema 8

Etapa A: Se realiza esta reacción tal como se describió anteriormente por Deechongkit, S.; You, S.-L.; Kelly, J. W. Org. Lett. 2004, 6, 497, usando (S)-glicidato de metilo 1 y bencilmercaptano. Se aísla éster metílico del ácido (R)-3-bencilulfanil-2-hidroxiopropiónico 2 (7,41 g, mmol, 31,41 mmol, 92%) como un aceite viscoso: EM calculado para $C_{11}H_{14}O_3S$ ($M + H^+$) 227,1, hallado 227,3.

Etapa B: Se realiza esta reacción tal como se describió anteriormente por Deechongkit, S.; You, S.-L.; Kelly, J. W. Org. Lett. 2004, 6, 497, usando éster metílico del ácido (R)-3-bencilulfanil-2-hidroxiopropiónico 2 e hidróxido de litio. Se aísla ácido (R)-3-bencilulfanil-2-hidroxiopropiónico 3 (3,08 g, 14,51 mmol, 46%) como un aceite viscoso: EM calculado para $C_{10}H_{12}O_3S$ ($M + Na^+$) 235,1, hallado 235,3.

Etapa C: Se realiza esta reacción tal como se describió anteriormente en el ejemplo 1, usando ácido (R)-3-bencilulfanil-2-hidroxiopropiónico 3. Se aísla (R)-3-bencilulfanil-2-hidroxi-1-morfolin-4-il-propan-1-ona 4 (3,41 g, 11,87 mmol, 67%) como un aceite viscoso: EM calculado para $C_{14}H_{19}NO_3S$ ($M + H^+$) 282,1, hallado 282,4.

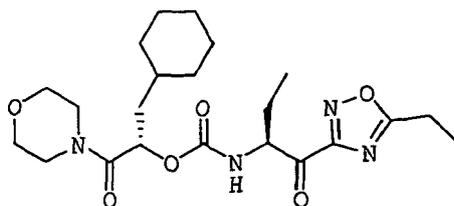
Etapa D: Se disuelve Oxone ($2KHSO_5 \cdot KHSO_4 \cdot K_2SO_4$, 10,55 g, 17,17 mmol, 3,0 eq.) en H_2O (25 ml, 0,7 M) y se añade a una disolución de MeOH (25 ml, 0,3 M) de (R)-3-bencilulfanil-2-hidroxi-1-morfolin-4-il-propan-1-ona 4 (1,61 g, 5,73 mmol, 1,0 eq.) a $0^\circ C$ a lo largo de un periodo de 30 minutos. Se monitoriza la reacción hasta que se completa mediante CL/EM. Después de considerarse que se ha completado la reacción (aproximadamente 12 horas), se evapora el MeOH a vacío. Se diluye la disolución resultante con H_2O (30 ml) y se extrae con CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). Se combinan los extractos orgánicos, se lavan con H_2O (75 ml) y NaCl saturado (50 ml). Se seca la fase orgánica sobre $MgSO_4$ y se filtra. Se elimina el disolvente orgánico a vacío y se proporciona (R)-2-hidroxi-1-morfolin-4-il-3-fenilmetanosulfonil-propan-1-ona (5) como un aceite viscoso (1,60g, 5,11 mmol, 89%) que se usa directamente sin purificación adicional: EM calculado para $C_{14}H_{19}NO_5S$ ($M + H^+$) 314,1, hallado 314,3.

Etapa E: Se realiza esta reacción tal como se describió anteriormente en el ejemplo 1, usando (R)-2-hidroxi-1-morfolin-4-il-3-fenilmetanosulfonil-propan-1-ona 5. Se aísla 4-nitrofenilcarbonato de (R)-1-(morfolin-4-carbonil)-2-fenilmetanosulfonil-etilo 6 (1,98 g, 4,14 mmol, 81%) como un sólido blanco tras cromatografía en columna: EM calculado para $C_{21}H_{22}N_2O_9S$ ($M + H^+$) 479,1, hallado 479,3.

Entonces se usa este material para sintetizar el compuesto del título usando un procedimiento análogo a los descritos en el ejemplo 1; 1H -RMN (CD_3OD , 600 MHz) δ 1,54 (d, 3H, J= 6,6 Hz), 3,51-3,69 (m, 10H), 4,51-4,58 (m, 2H), 5,08-5,10 (m, 1H), 5,74-5,77 (m, 1H), 6,94-7,01 (m, 1H), 7,28-7,58 (m, 6H), 7,72-7,79 (m, 1H), 7,93 (d, 1H, J= 8,4 Hz); HPLC-EM calculado para $C_{25}H_{27}N_3O_8S$ ($M + H^+$) 530,2, hallado 530,4.

Ejemplo 3

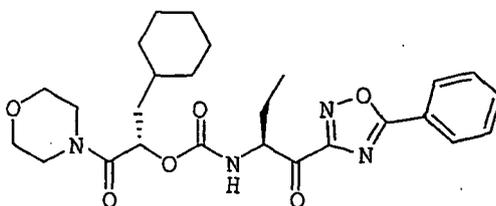
(1S)-(5-Etil-[1,2,4]oxadiazol-3-carbonil)propilcarbamato de 2-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)etilo



5 Se prepara este material con un rendimiento del 49% usando (S)-2-amino-1-(5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-butan-1-ol y 4-nitro-fenilcarbonato de (S)-2-ciclohexil-1-(morfolin-4-carbonil)etilo tal como se describe en el ejemplo 1. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 0,78-0,93 (m, 2H), 0,97 (dd, 3H, J₁ = J₂ = 7,4), 1,05-1,30 (m, 3H), 1,33-1,44 (m, 1H), 1,43 (dd, 3H, J₁ = J₂ = 7,6), 1,60-1,83 (m, 8H), 1,98-2,11 (m, 1H), 3,00 (q, 2H, J = 7,6), 3,38-3,48 (m, 1H), 3,50-3,58 (m, 2H), 3,60-3,76 (m, 5H), 5,18 (dd, 1H, J₁ = 4,8, J₂ = 7,8, J₃ = 12,6), 5,26-5,32 (m, 1H), 5,67 (d, 1H, J = 8,2); HPLC-EM calculado para C₂₂H₃₄N₄O₆ (M + H⁺) 451,3, hallado 451,5.

Ejemplo 4

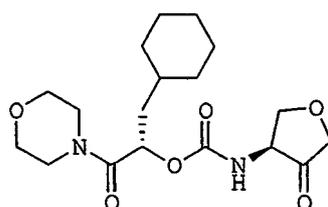
(1S)-(5-Fenil-[1,2,4]oxadiazol-3-carbonil)propilcarbamato de 2-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)etilo



10 Se prepara este material con un rendimiento del 49% usando (S)-2-amino-1-(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-butan-1-ol y 4-nitrofenilcarbonato de (S)-2-ciclohexil-1-(morfolin-4-carbonil)etilo tal como se describe en el ejemplo 1. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 0,80-1,03 (m, 2H), 1,01 (dd, 3H, J₁ = J₂ = 7,4), 1,46-1,32 (m, 2H), 1,39-1,89 (m, 9H), 2,04-2,17 (m, 1H), 3,39-3,78 (m, 8H), 5,27 (ddd, 1H, J₁ = 4,9, J₂ = 7,7, J₃ = 12,6), 5,29-5,34 (m, 1H), 5,68 (d, 1H, J = 8,2), 7,54-7,60 (m, 2H), 7,62-7,68 (m, 1H), 8,18-8,24 (m, 2H); HPLC-EM calculado para C₂₆H₃₄N₄O₆ (M + H⁺) 499,3, hallado 499,4.

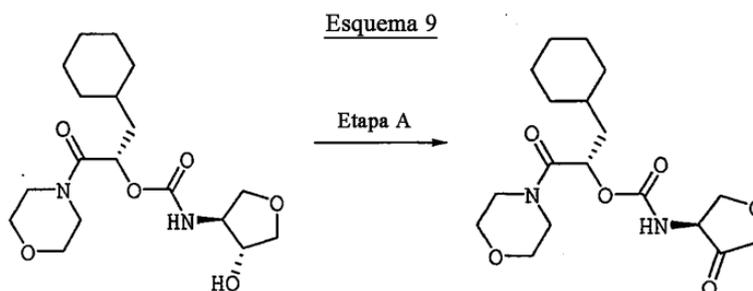
Ejemplo 5

4-Oxo-tetrahidrofuran-(3S)-ilcarbamato de 2-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)etilo



20 Se prepara (4S)-amino-tetrahidrofuran-(3R)-ol usado tal como se describe por E.N. Jacobsen *et al.*, J. Am. Chem. Soc., 1995, 117, 5897-8.

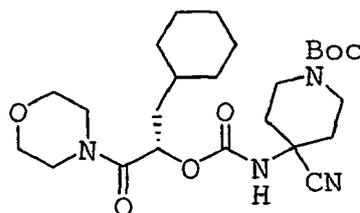
Se prepara (4R)-hidroxil-tetrahidrofuran-(3S)-ilcarbamato de 2-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)etilo tal como se describe en el ejemplo 1.



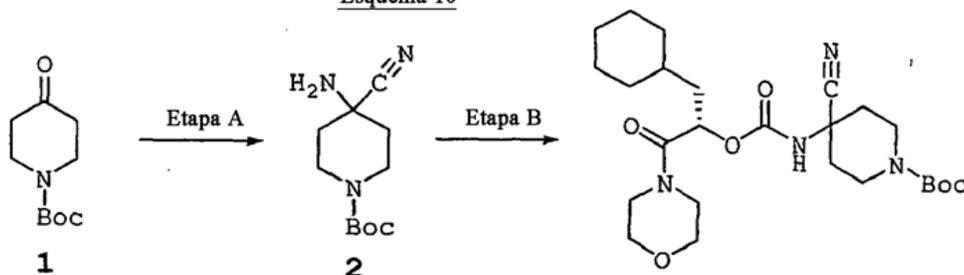
Etapa A: Se disuelve (4R)-hidroxil-tetrahidrofuran-(3S)-ilcarbamoato de 2-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)etilo (40 mg, 0,1079 mmol) en diclorometano seco (5 ml) y se enfría hasta 0°C. Se añade peryodano de Dess-Martin como un sólido y se permite que la reacción se agite a esta temperatura durante media hora antes de calentar hasta temperatura ambiente a lo largo de 1,5 horas. Se eliminan los productos volátiles mediante evaporación rotatoria y se purifica el producto en bruto mediante HPLC preparativa produciendo 15 mg, 37,5%. HPLC-EM calculado para $C_{18}H_{28}N_2O_6$ ($M+H^+$) 369,2, hallado 369,4.

Ejemplo 6

(S)-1-terc-Butoxicarbonil-4-ciano-4-(1-ciclohexilmetil-2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxicarbonilamino)-piperidina



Esquema 10

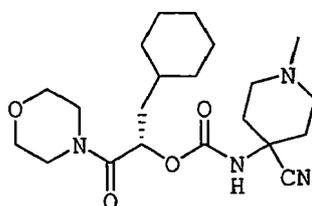


Etapa A: Se añade 1-Boc-4-piperidona 1 (2 g, 10 mmol) a un matraz de KCN (3,256 g, 50 mmol) y acetato de amonio (7,7 g, 100 mmol). Se tapa el matraz con un septo de caucho y se añade metanol seco (50 ml) a través de una jeringa. Se sonica la reacción durante 15 minutos para descomponer las sales y entonces se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminan los productos volátiles mediante evaporación rotatoria y se neutraliza el residuo resultante con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas sobre $MgSO_4$ y se elimina el disolvente para producir 2,21 g, rendimiento del 98% de éster terc-butílico del ácido 4-amino-4-ciano-piperidin-1-carboxílico 2 puro. 1H -RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 3,95 (s, 2H), 3,18 (t, $J=11,3$ Hz, 2H), 1,96 (d, $J=13,2$ Hz, 2H), 1,82 (s, 2H), 1,63 (t, $J=12$ Hz, 2H), 1,45 (s, 9H).

Etapa B: Se disuelven una muestra de 2 (192 mg, 0,852 mmol) y lutidina (91,3 mg, 0,852 mmol) en DCM seco y se añade gota a gota a una disolución de trifosgeno (278 mg, 2,81 mmol) en DCM seco. Se permite que la reacción se agite durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Se añaden (S)-3-ciclohexil-2-hidroxi-1-morfolin-4-il-propan-1-ona (preparada tal como se describe en el ejemplo 1, 205 mg, 0,852 mmol) y lutidina (91,3 mg, 0,852 mmol) a la reacción como una disolución en DCM seco gota a gota a lo largo de 10 minutos. Entonces se agita la reacción durante 3 horas. Se eliminan los productos volátiles a vacío. Se purifica el residuo resultante mediante HPLC preparativa para producir 150 mg de (S)-1-terc-butoxicarbonil-4-ciano-4-(1-ciclohexilmetil-2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxicarbonilamino)-piperidina. 1H -RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ 5,35 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 3,81 (d, $J=10,5$ Hz, 2H), 3,74-3,62 (m, 6H), 3,56-3,48 (m, 2H), 3,32 (m, 4H), 2,23 (d, $J=11,2$ Hz, 2H), 1,87 (m, 3H), 1,71 (m, 5H), 1,52-1,46 (m, 11H), 1,29-1,20 (m, 3H), 1,03-0,97 (m, 2H). HPLC-EM calculado para $C_{25}H_{40}N_4O_6$ ($M+H^+$) 493,3, hallado 493,3.

Ejemplo 7

(S)-4-Ciano-4-(1-ciclohexilmetil-2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxicarbonilamino)-1-metil-piperidina



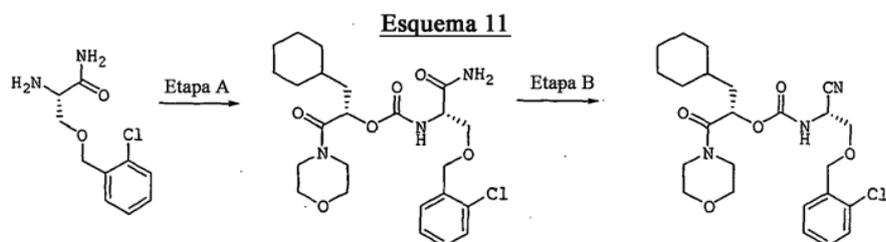
Se disuelve una muestra del compuesto del título del ejemplo 6 (125 mg, 0,254 mmol) en DCM (1 ml) y TFA (1 ml). Se permite que la reacción se agite durante 1 hora y se eliminan los productos volátiles mediante evaporación rotatoria para producir (S)-4-ciano-4-(1-cicloheximetil-2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxicarbonilamino)-piperidina pura con rendimiento cuantitativo como sal de TFA. Se prepara la amina libre correspondiente mediante adición de NaOH 1 M y extracción en DCM seguido por secado y evaporación rotatoria de la fase orgánica. HPLC-EM calculado para $C_{20}H_{32}N_4O_4$ ($M+H^+$) 393,2, hallado 393,3.

Se disuelve una muestra de la amina libre obtenida procedente de la etapa anterior (40 mg, 0,102 mmol) en MeOH (1 ml) y se añade formaldehído (6,06 mg, 0,202 mmol) como una disolución en metanol (2 ml) con una única gota de ácido acético. Se añade cianoborohidruro de sodio (2,1 mg, 0,034 mmol) como un sólido y se permite que la reacción se agite durante media hora. Se elimina el disolvente a vacío y se purifica el producto mediante HPLC preparativa para producir el material del título, 29,8 mg, rendimiento del 72%. HPLC-EM calculado para $C_{21}H_{34}N_4O_4$ ($M+H^+$) 407,3, hallado 407,3.

Ejemplo 8

2-(2-Cloro-benciloxi)-(1R)-cianoetilcarbamato de (1S)-cicloheximetil-2-morfolin-4-il-2-oxo-etilo

15



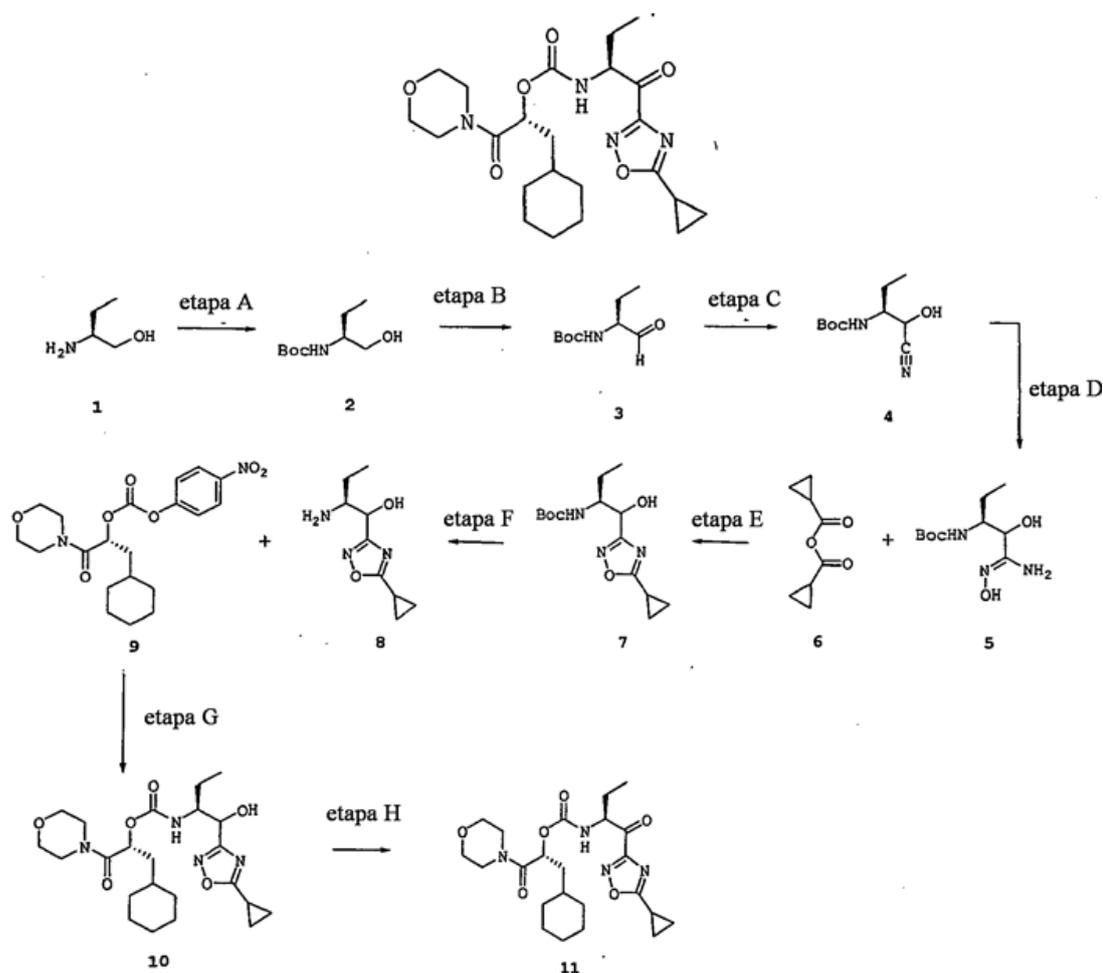
Se prepara (S)-2-amino-3-(2-cloro-benciloxi)-propionamida tal como se describe por P.D. Greenspan *et al.*, J. Med. Chem., 2001, 44, 4524-4534.

Etapa A: Se añaden 4-nitro-fenilcarbonato de (S)-2-ciclohexil-1-(morfolin-4-carbonil)etilo (preparado en el ejemplo 1, 132,8 mg, 0,326 mmol) y (S)-2-amino-3-(2-cloro-benciloxi)-propionamida (89,7 mg, 0,392 mmol) a un matraz seco con 2 ml de DMF anhidra. Se añade DMAP (159 mg, 1,3 mmol) en 0,5 ml de DMF seca y se agita la mezcla de reacción durante la noche. Tras tratamiento final, se obtiene el producto mediante purificación por HPLC preparativa con un rendimiento del 39% como un sólido amorfo. HPLC-EM para $C_{24}H_{34}ClN_3O_6$ ($M+1$) = 496,9.

Etapa B: Se disuelve el producto de la etapa A (61 mg, 0,122 mmol) en 0,5 ml de DMF seca y se añade a una disolución de cloruro cianúrico (67 mg, 0,369 mmol) en DMF seca. Se permite que la mezcla de reacción se agite durante 2 horas, y entonces se elimina el disolvente mediante evaporación rotatoria y se purifica el material en bruto mediante HPLC preparativa, produciendo 14,66 mg de un sólido amorfo puro. 1H -RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,59 (d, $J=7,1$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 5,38 (d, $J=9,8$ Hz, 1H), 4,86 (t, $J=5,7$ Hz, 1H), 4,75 (d, $J=1,8$ Hz, 2H), 3,83 (d, $J=5,6$ Hz, 2H), 3,7-3,67 (m, 6H), 3,6-3,49 (m, 2H), 1,87 (d, $J=12,7$ Hz, 1H), 1,77-1,72 (m, 5H), 1,58-1,49 (m, 2H), 1,37-1,18 (m, 3H), 1,09-0,92 (m, 2H). HPLC-EM para $C_{24}H_{32}ClN_3O_5$ ($M+1$) = 479,2.

Ejemplo 45

(1S)-(5-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-carbonil)-propilcarbamato de 2-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)etilo



Etapa A: Se sintetiza el producto intermedio 2 a partir de (S)-2-amino-butano-1-ol (1) disponible comercialmente: se disuelve 1 (10,0 g, 112 mmol, 1,0 eq.) en 500 ml de DCM seco. Se disuelve anhídrido de Boc (26,93 g, 123,4 mmol, 1,1 eq.) en 200 ml de DCM seco y se añade a 1 a 0°C a través de un embudo de adición a lo largo de un periodo de 1 hora. Después de agitarse la mezcla de reacción durante la noche, se somete a tratamiento final con NH₄OH al 25%. Se separa la fase orgánica y se seca sobre MgSO₄. La evaporación del disolvente proporciona 2 puro con rendimiento cuantitativo.

Etapa B: Se disuelve 2 (1,02 g, 5,39 mmol, 1 eq.) en 60 ml de DCM seco y se enfría hasta 0°C. Se añade ácido tricloroisocianúrico (1,32 g, 5,65 mmol, 1,05 eq.) y se mezcla durante 10 minutos dando como resultado una suspensión blanca. Se añade TEMPO (8,8 mg, 0,056 mmol, 0,01 eq.) a la mezcla de reacción enfriada que se vuelve inmediatamente de color naranja y se forma precipitado adicional. Se retira el recipiente de reacción del baño frío y se agita la mezcla durante 45 minutos adicionales. Entonces se filtra la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite, se lava con ácido cítrico al 5% seguido por bicarbonato saturado, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se separa para producir 3 puro (0,979 g, rendimiento del 97%) que se usó inmediatamente en la etapa C.

Etapa C: Se disuelve 3 (0,99 g, 5,28 mmol, 1 eq.) en 20 ml de dioxano y se enfría hasta 0°C durante 10 minutos, a lo que se añade NaHSO₃ (2,75 g, 21,1 mmol, 4 eq., disuelto en 10 ml de agua). Se permite que la mezcla de reacción se agite a 0°C durante 10 minutos y se añade KCN (1,37 g, 21,1 mmol, 4 eq., en 10 ml de agua). Se agita la mezcla de reacción durante la noche. Se somete a tratamiento final la mezcla de reacción diluyendo con 150 ml de acetato de etilo y lavando la fase orgánica con tres porciones de bicarbonato de sodio saturado. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra hasta sequedad para producir la cianhidrina pura con rendimiento cuantitativo.

Etapa D: Se disuelve 4 (5,68 g, 26,5 mmol, 1 eq.) en 60 ml de etanol y se añade hidroxilamina (al 50% p/v) en agua (2,44 ml, 39,7 mmol, 1,5 eq.) a la disolución. Se calienta la mezcla hasta 60°C durante 2 horas. Se eliminaron los productos volátiles y se colocó la espuma blanca resultante a alto vacío durante 18 horas, dando como resultado un sólido blanco amorfo de 5 puro con rendimiento cuantitativo.

Etapa E: Se disuelve 5 (9,7 g, 39,23 mmol, 1 eq.) en 50 ml de DMF seca y se añade anhídrido del ácido

5 ciclopropanocarboxílico (6,148 g, 39,23 mmol, 1 eq.) con agitación vigorosa. Se divide la disolución resultante en cinco viales para microondas de 20 ml equipados con barras de agitación. Se tapan los viales y se calienta cada uno individualmente hasta 200°C durante 75 segundos. Entonces se combinan los contenidos y se diluyen con 250 ml de acetato de etilo y se lavan con agua, bicarbonato y salmuera. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra hasta sequedad. Se cromatografió el aceite resultante sobre una columna de sílice de ISCO, gradiente de acetato de etilo a del 20 al 80%-hexano a lo largo de 40 minutos. Rendimiento de 8,2 gramos (rendimiento del 70%).

10 Etapas F y G: Se disuelve 7 (8 g, 26,9 mmol, 1 eq.) en 50 ml de DCM y se añaden lentamente 50 ml de TFA a lo largo de 15 minutos a la disolución con agitación. Se agita la mezcla de reacción durante 2 horas y entonces se separa hasta sequedad. Se disuelve el aceite viscoso resultante en 40 ml de DMF seca, a lo que se añade DIPEA (17,35 g, 134,5 mmol, 5 eq.) seguido por una disolución de 9 en 40 ml DMF seca. Se agita la disolución amarilla resultante durante la noche. Se elimina parcialmente la DMF hasta aproximadamente 35 ml mediante evaporación rotatoria y se diluye el residuo con 500 ml de acetato de etilo, se lava con 4 porciones x 200 ml de Na₂CO₃ al 25%.
15 Se lava la fase orgánica con salmuera, se concentra hasta sequedad y se lleva a metanol. Se purifica la mezcla resultante mediante HPLC prep. de fase inversa a gran escala y se combinan las fracciones, se separan para eliminar el acetonitrilo y se extraen con acetato de etilo. Se secó el acetato de etilo sobre MgSO₄, se filtró y se separó produciendo 10 puro (11,5 g, 24,7 mmol, rendimiento del 92%).

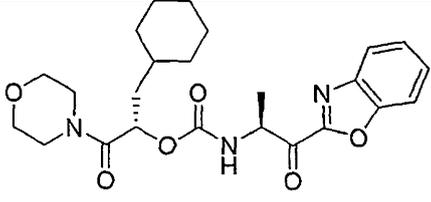
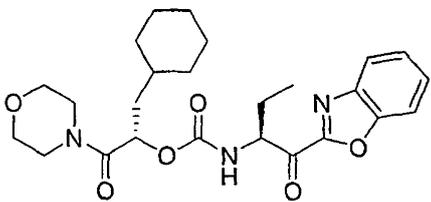
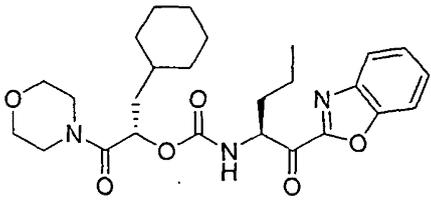
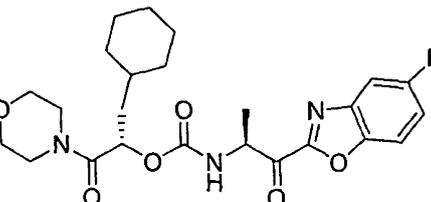
20 Etapa H: Se disuelve 10 (8,8 g, 18,94 mmol, 1 eq.) en 500 ml DCM seco y se enfría hasta 0°C. Se añade peryodano de Dess-Martin (24,1 g, 56,8 mmol, 3 eq.) como un sólido a 0°C y se permite que la mezcla de reacción se caliente hasta temperatura ambiente. Se agita la mezcla de reacción durante la noche y se somete a tratamiento final con NaS₂O₃ saturado (400 ml) seguido por bicarbonato de sodio saturado. Se seca la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtra y se concentra hasta 40 ml. Se filtra la suspensión y se cromatografía la disolución sobre dos columnas de 110 gramos de ISCO con un gradiente de acetato de etilo a del 0 al 100% en 30 minutos, entonces se mantiene el acetato de etilo al 100% durante 15 minutos para garantizar que todo el producto salga de la columna. El HPLC
25 indica una mezcla entre el hidrato, el metil cetil (se preparó la muestra en metanol) y el producto deseado. El ¹H-RMN es limpio y constante.

30 Preparación de 6: Se disuelve ácido ciclopropanocarboxílico (29 g, 336,9 mmol, 1 eq.) en 500 ml de DCM seco. Se añade DCC (34,75 g, 168,5 mmol, 0,5 eq.) a la disolución a 0°C como una disolución en 100 ml de DCM gota a gota a lo largo de 0,5 horas. Se permite que la mezcla de reacción se caliente hasta ta y se agita durante la noche. Se filtra la suspensión resultante a través de un lecho de Celite, se separa y se disuelve en 500 ml de hexano, se filtra a través de un lecho de Celite adicional para eliminar los subproductos restantes y se separa. Se destiló a vacío el aceite resultante para producir el anhídrido puro.

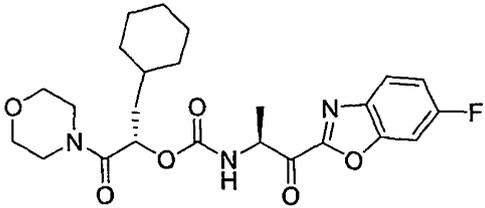
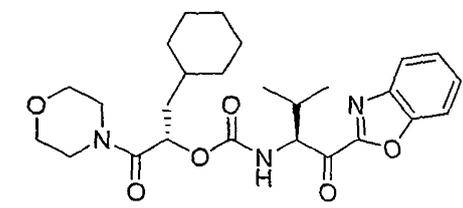
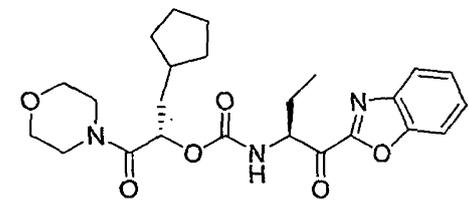
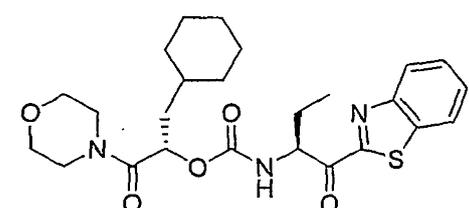
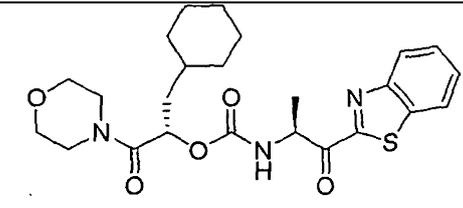
Repetiendo los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores, usando materiales de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos de fórmula I, tal como se identifica en la tabla 1.

35

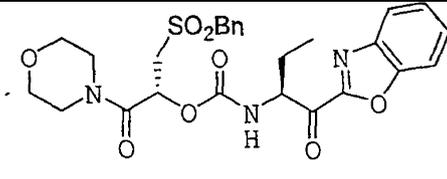
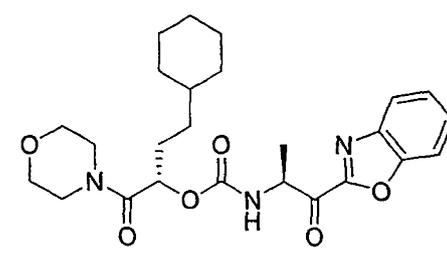
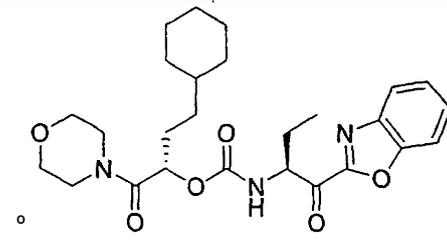
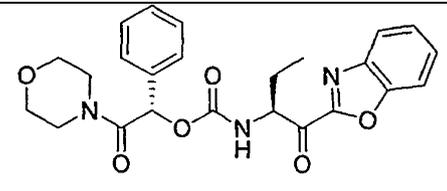
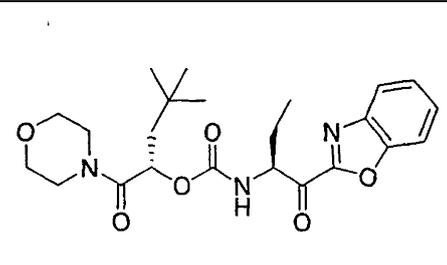
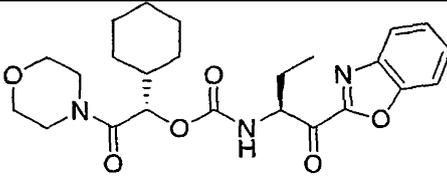
Tabla 1

Número de compuesto	Estructura	Datos físicos ¹ H-RMN 400 MHz (CDCl ₃) y/o EM (m/z)
9		¹ H-RMN (CDCl ₃) δ (ppm) 7,84(m, 1H), 7,59(m, 1H), 7,48(m, 1H), 7,42 (m, 1H), 5,70(m, 1H), 5,39 (m, 1H), 5,26 (m, 1H), 3,61 (m, 5H), 3,49(m, 2H), 3,39(m, 1H), 1,70(m, 2H), 1,59(m, 4H), 1,54 (d, J=7,6 Hz, 3H), 1,37(m, 2H), 1,66(m, 3H), 0,91(m, 2H); HPLC-EM calculado para C ₂₄ H ₃₁ N ₃ O ₆ : 458,2. hallado 458,5.
10		¹ H-RMN (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 0,90-0,96 (m, 2H), 1,09 (t, 3H, J= 72 Hz), 1,19-1,29 (m, 2H), 1,41-1,54 (m, 2H), 1,63-1,82 (m, 8H), 2,08-2,17 (m, 1H), 3,42-3,69 (m, 8H), 5,18 (dd, 1H, J= 9,2, 4,4 Hz), 5,29 (dd, 1H, J= 10,4,32 Hz), 7,51-7,54 (m, 1H), 7,60-7,65 (m, 1H), 7,72-7,77 (m, 1H), 7,92 (d, 1H, J= 8,0 Hz); HPLC-EM calculado para C ₂₅ H ₃₃ N ₃ O ₆ (M + H ⁺) 472,2, hallado 472,5. 433,9
11		¹ H-RMN (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 0,89-1,04 (m, 5H), 1,19-1,29 (m, 4H), 1,43-1,82 (m, 10H), 2,08-2,17 (m, 1H), 3,44-3,70 (m, 8H), 5,23-5,30 (m, 2H), 7,53 (dd, 1H, J= 8,0, 7,2 Hz), 7,62 (dd, 1H, J= 8,0, 7,2 Hz), 7,75 (d, 1H, J= 8,0 Hz), 7,93 (d, 1H, J= 8,0 Hz); HPLC-EM calculado para C ₂₆ H ₃₅ N ₃ O ₆ (M + H ⁺) 486,3, hallado 486,5.
12		¹ H-RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 0,79-1,03 (m, 2H), 1,06-1,33 (m, 3H), 1,35-1,51 (m, 2H), 1,61 (d, 3H, J=7,3), 1,59-1,83 (m, 6H), 3,35-3,78 (m, 8H), 5,27-5,34 (m, 1H), 5,38-5,58 (m, 1H), 5,72 (d, 1H, J= 7,6), 7,30 (ddd, 1H, J ₁ = 2,6, J ₂ = 9,1, J ₃ = 11,6), 7,57 (dd, 1H, J ₁ = 2,5, J ₂ = 7,9), 7,59-7,64 (m, 1H); HPLC-EM calculado para C ₂₄ H ₃₀ FN ₃ O ₆ (M + H ⁺) 476,2, hallado 476,4.

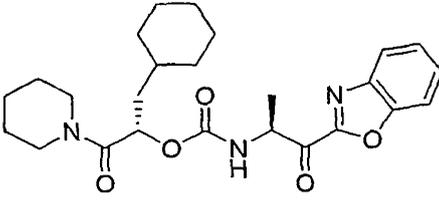
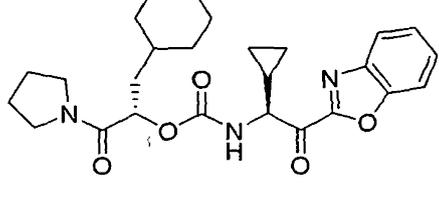
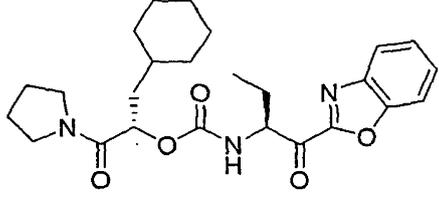
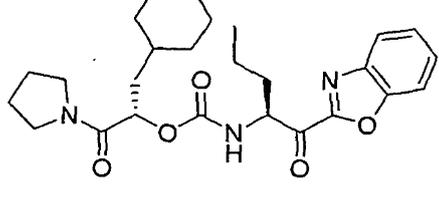
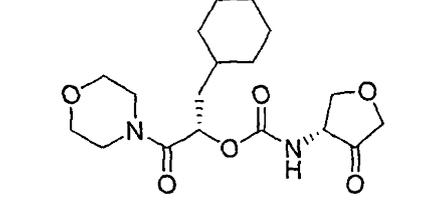
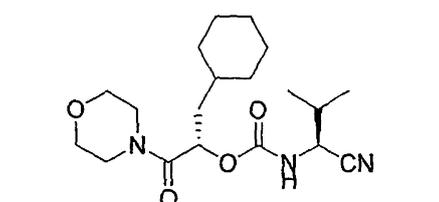
(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Datos físicos ¹ H-RMN 400 MHz (CDCl ₃) y/o EM (m/z)
13		¹ H-RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 0,80-1,03 (m, 2H), 1,06-1,30 (m, 3H), 1,38-1,41 (m, 2H), 1,60 (d, 3H, J = 7,3), 1,58-1,84 (m, 9H), 3,39-3,76 (m, 8H), 5,27-5,35 (m, 1H), 5,38-5,48 (m, 1H), 5,71 (d, 1H, J = 7,7), 7,23 (dd, 1H, J ₁ = 2,4, J ₂ = 9,1), 7,37 (dd, 1H, J ₁ = 2,0, J ₂ = 7,6), 7,87 (dd, 1H, J ₁ = 4,8, J ₂ = 8,9); HPLC-EM calculado para C ₂₄ H ₃₀ FN ₃ O ₆ (M + H ⁺) 476,2, hallado 476,4.
14		¹ H-RMN (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 0,89-1,03 (m, 2H), 0,96 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 1,06 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 1,13-1,29 (m, 4H), 1,44-1,53 (m, 2H), 1,66-1,80 (m, 5H), 2,49 (quint., 1H, J = 6,8 Hz), 3,46-3,69 (m, 8H), 5,20 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 5,29 (dd, 1H, J = 10,4, 32 Hz), 7,53 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,62 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,76 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,93 (1H, d, J = 8,0 Hz); HPLC-EM calculado para C ₂₆ H ₃₅ N ₃ O ₆ (M + H ⁺) 486,3, hallado 486,5.
15		¹ H-RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 1,02 (dd, 3H, J ₁ = J ₂ = 7,4), 0,96-1,19 (m, 2H), 1,44-1,58 (m, 5H), 1,61-1,96 (m, 5H), 2,09-2,12 (m, 1H), 3,41-3,77 (m, 8H), 5,26 (dd, 1H, J ₁ = 4,1, J ₂ = 8,9), 4,85-4,93 (m, 1H), 5,78 (d, 1H, J = 8,3), 7,44-7,50 (m, 1H), 7,51-7,58 (m, 1H), 7,66 (d, 1H, J = 8,2), 7,90 (d, 1H, J = 8,0); HPLC-EM calculado para C ₂₄ H ₃₁ N ₃ O ₆ (M + H ⁺) 458,2, hallado 458,4.
16		¹ H-RMN (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 0,89-1,03 (m, 2H), 1,08 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,16-1,29 (m, 4H), 1,46-1,54 (m, 2H), 1,64-1,85 (m, 6H), 2,10-2,17 (m, 1H), 3,47-3,71 (m, 8H), 5,28-5,38 (m, 2H), 7,60 (dt, 1H, J = 7,2, 1,2 Hz), 7,64 (dt, 1H, J = 7,2, 1,2 Hz), 8,11 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 8,21 (d, 1H, J = 7,6 Hz); HPLC-EM calculado para C ₂₅ H ₃₃ N ₃ O ₅ S (M + H ⁺) 488,2, hallado 488,4.
17		HPLC-EM calculado para C ₂₄ H ₃₁ N ₃ O ₅ S (M + H ⁺) 474,2, hallado 474,4.

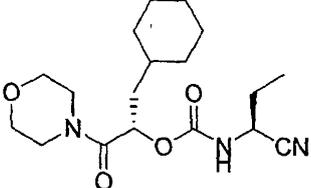
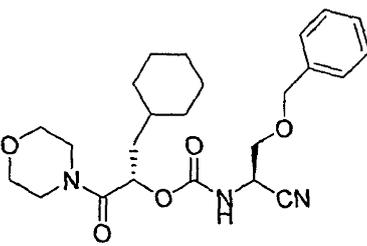
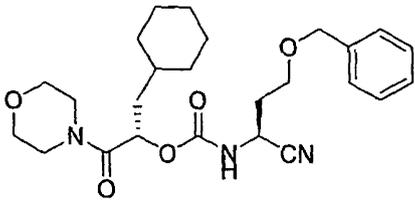
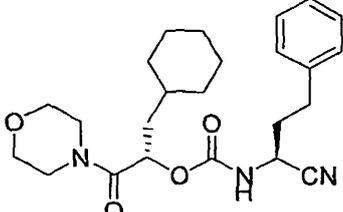
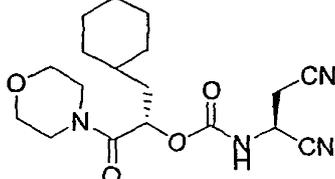
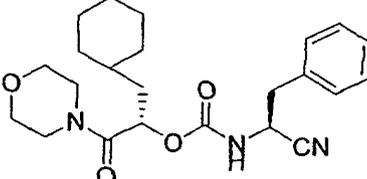
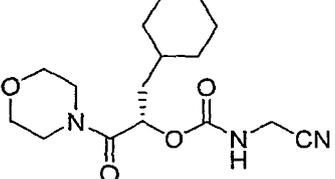
(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Datos físicos ¹ H-RMN 400 MHz (CDCl ₃) y/o EM (m/z)
18		HPLC-EM calculado para C ₂₆ H ₂₉ N ₃ O ₈ S (M + H ⁺) 544,2, hallado 544,4.
19		¹ H-RMN (CD ₃ OD, 600 MHz) δ 0,88-0,96 (m, 2H), 1,16-1,39 (m, 6H), 1,56 (d, 3H, J= 7,2 Hz), 1,66-1,80 (m, 7H), 3,49-3,71 (m, 8H), 5,20 (dd, 1H, J= 7,8, 4,8 Hz), 5,28 (q, 1H, J= 7,2 Hz), 7,54 (t, 1H, J= 7,5 Hz), 7,63 (t, 1H, J= 7,8 Hz), 7,77 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 7,94 (d, 1H, J= 8,4 Hz); HPLC-EM calculado para C ₂₅ H ₃₃ N ₃ O ₆ (M + H ⁺) 472,2, hallado 472,5.
20		HPLC-EM calculado para C ₂₆ H ₃₅ N ₃ O ₆ (M + H ⁺) 486,3, hallado 486,5.
21		HPLC-EM calculado para C ₂₄ H ₂₅ N ₃ O ₆ (M + H ⁺) 452,2, hallado 452,2.
22		¹ H-RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 0,96 (s, 9H), 1,03 (dd, 3H, J ₁ = J ₂ = 7,4), 1,46-1,53 (m, 1H), 1,83-1,92 (m, 2H), 2,10-2,23 (m, 1H), 3,42-3,80 (m, 8H), 5,35-3,45 (m, 2H), 5,70 (d, 1H, J= 8,1), 7,45-7,51 (m, 1H), 7,53-7,59 (m, 1H), 7,65-7,69 (m, 1H), 7,91 (d, 1H, J = 8,1); HPLC-EM calculado para C ₂₃ H ₃₁ N ₃ O ₆ (M + H ⁺) 446,2, hallado 446,5.
23		HPLC-EM calculado para C ₂₄ H ₃₁ N ₃ O ₆ (M + H ⁺) 458,2, hallado 458,4.

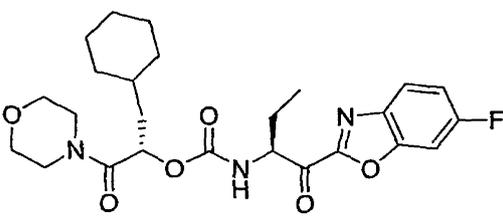
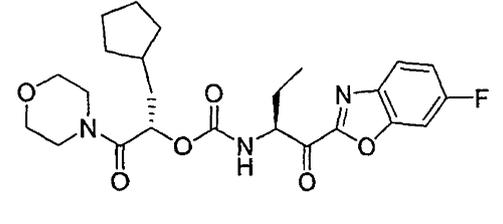
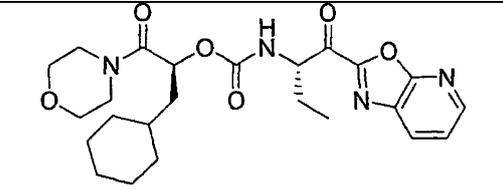
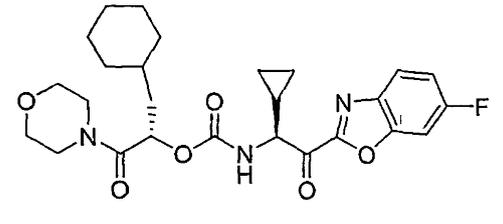
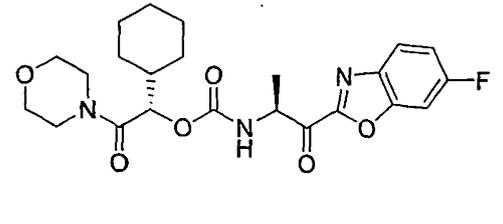
(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Datos físicos ¹ H-RMN 400 MHz (CDCl ₃) y/o EM (m/z)
24		<p>C₂₅H₃₃N₃O₅; ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm) 7,84 (m, 1H), 7,59(m, 1H), 7,49(m, 1H), 7,40(m, 1H), 5,65 (d, 1H, J=5,1Hz, 1H), 5,41(m, 1H), 5,31(m, 1H), 3,53(m, 1H), 3,43(m, 1H), 3,40(m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,58(m, 15H), 1,16(m, 3H), 0,89(m, 1H), 0,78(m, 1H); CL-EM: 456,5(M+H)⁺.</p>
25		<p>C₂₆H₃₃N₃O₅; ¹H-RMN (DMSO) δ (ppm) 8,25(m, 1H), 7,95(m, 1H), 7,86(m, 1H), 7,60(m, 1H), 7,49 (m, 1H), 4,88(m, 1H), 4,44(m, 1H), 3,49(m, 1H), 3,18(m, 3H), 1,75(m, 2H), 1,64(m, 3H), 1,53 (m, 5H), 1,30(m, 2H), 1,04(m, 4H), 0,84(m, 2H), 0,45(m, 4H); CL-EM 468,3(M+H)⁺.</p>
26		<p>C₂₅H₃₃N₃O₅; ¹H-RMN (DMSO) δ (ppm) 8,00(m, 1H), 7,96(m, 1H), 7,85(m,1H), 7,59(m,1H), 7,50 (m, 1H), 4,90(m, 2H), 3,37(m, 1H), 3,27(m, 5H), 3,19(m, 3H), 1,90(m, 1H), 1,76(m, 2H), 1,63 (m, 3H), 1,54(m, 2H), 1,33(m, 2H), 1,06(m, 2H), 0,92(m, 3H), 0,77(m, 2H); CL-EM 456,5 (M+H)⁺.</p>
27		<p>¹H-RMN (DMSO) δ(ppm) 8,01 (m, 1H), 7,96(m, 1H), 7,85(m, 1H), 7,59(m, 1H), 7,50(m, 1H), 5,2(m, 1H), 4,89(m, 1H), 3,33(m, 1H), 3,19(m, 3H), 1,76(m, 3H), 1,65(m, 3H), 1,58(m, 6H), 1,33 (m, 4H), 1,06(m, 3H), 0,83(m, 5H); CL-EM: 470,3(M+H)⁺.</p>
28		<p>¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 5,28-5,23 (m, 2H), 4,11-3,95 (m, 2H), 3,89-3,79 (m, 2H), 3,72-3,44(m, 9H), 1,80 (d, J=12 Hz, 1H), 1,71-1,62 (m, 5H), 1,47-1,44 (m, 2H), 13-1,13 (m, 3H), 1,02-0,90 (m, 2H). HPLC-EM calculado para C₁₈H₂₈N₂O₆ (M+H⁺) 369,2, hallado, 369,4.</p>
29		<p>HPLC-EM calculado para C₁₉H₃₁N₃O₄ (M+ H⁺)=366,2, hallado 366,4.</p>

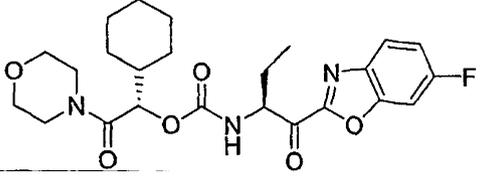
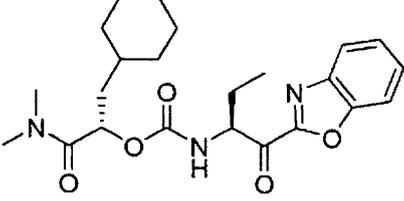
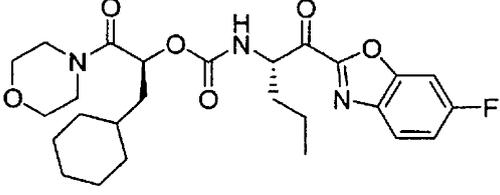
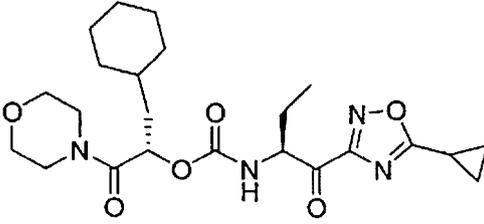
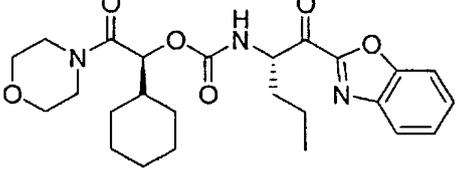
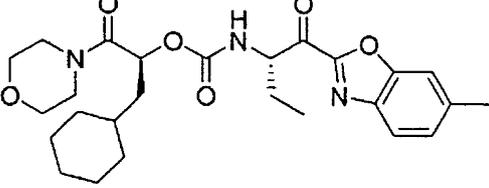
(continuación)

30		HPLC-EM calculado para $C_{18}H_{29}N_3O_4$ ($M+H^+$)= 352,2, hallado 352,4.
31		HPLC-EM calculado para $C_{24}H_{33}N_3O_5$ ($M+H^+$)= 444,3, hallado 444,5.
32		HPLC-EM calculado para $C_{25}H_{35}N_3O_5$ ($M+H^+$)= 458,3, hallado 458,5.
33		HPLC-EM calculado para $C_{24}H_{33}N_3O_4$ ($M+H^+$)= 428,3, hallado 428,5.
34		HPLC-EM hallado para $C_{18}H_{26}N_4O_4$ ($M+H^+$)=363,4.
35		HPLC-EM hallado para $C_{23}H_{31}N_3O_4$ ($M+H^+$)=414,5.
36		1H -RMN (DMSO) δ (ppm) 8,10 (m, 1H), 5,20(m, 1H), 4,01(d, 2H); 3,51(m, 4H), 3,38(m, 4H); 1,72(m, 1H); 1,53(m, 5H); 1,40 (m, 2H); 1,10(m, 3H); 0,86(m, 2H); CL-EM: 324,4 ($M+H$) $^+$.

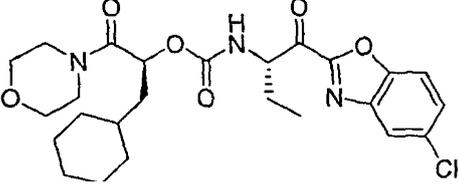
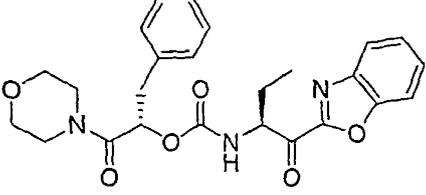
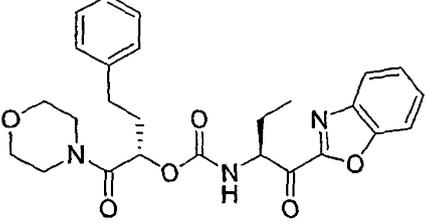
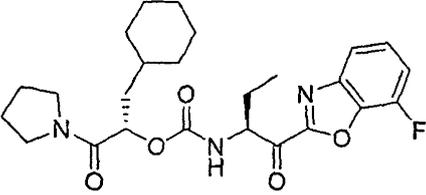
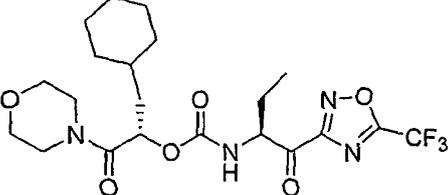
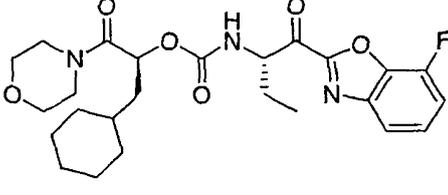
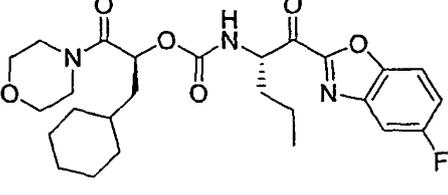
(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Datos físicos ¹ H-RMN 400 MHz (CDCl ₃) y/o EM (m/z)
37		¹ H-RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 0,79-1,03 (m, 2H), 1,02 (dd, 3H, J = 7,5, 7,5), 1,08-1,29 (m, 3H), 1,39-1,48 (m, 2H), 1,40-1,93 (m, 7H), 2,09-2,20 (m, 1H), 3,40-3,47 (m, 1H), 3,52-3,58 (m, 2H), 3,60-3,76 (m, 5H), 5,31 (dd, 1H, J = 2,9, 10,1 Hz), 5,38 (ddd, 1H, J = 4,9, 8,0, 13,0 Hz), 5,72 (d, 1H, J = 10,3 Hz), 7,23 (ddd, 1H, J = 2,4, 9,2, 11,5 Hz), 7,36 (dd, 1H, J = 2,3, 7,7 Hz), 7,86 (dd, 1H, J = 4,8, 8,9 Hz); HPLC-EM calculado para C ₂₅ H ₃₂ FN ₃ O ₆ (M + H ⁺) 490,2, hallado 490,4.
38		¹ H-RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 1,02 (dd, 3H, J = 7,5, 7,5), 0,78-1,08 (m, 2H), 1,45-1,70 (m, 5H), 1,70-1,96 (m, 5H), 2,08-2,20 (m, 1H), 3,43-3,77 (m, 8H), 5,25 (dd, 1H, J = 4,1, 9,0 Hz), 5,36 (ddd, 1H, J = 4,9, 8,0, 12,9 Hz), 5,76 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,23 (ddd, 1H, J = 2,4, 9,1, 11,5 Hz), 7,36 (dd, 1H, J = 2,3, 7,7 Hz), 7,86 (dd, 1H, J = 4,9, 8,9 Hz); HPLC-EM calculado para C ₂₄ H ₃₀ FN ₃ O ₆ (M + H ⁺) 476,2, hallado 476,4.
39		HPLC-EM calculado para C ₂₄ H ₃₂ N ₄ O ₆ (M + H ⁺) = 473,2, hallado 473,5.
40		¹ H-RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 0,28-0,43 (m, 3H), 0,51-0,78 (m, 3H), 0,82-1,10 (m, 3H), 1,14-1,24 (m, 2H), 1,37-1,60 (m, 7H), 3,12-3,52 (m, 8H), 4,59-4,66 (m, 1H), 5,06 (dd, 1H, J = 2,3, 10,1 Hz), 5,57 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 7,01 (ddd, 1H, J = 2,3, 9,1, 11,4 Hz), 7,15 (dd, 1H, J = 2,1, 7,6 Hz), 7,64 (dd, 1H, J = 4,9, 7,6 Hz); HPLC-EM calculado para C ₂₆ H ₃₂ N ₃ O ₆ (M + H ⁺) 502,2, hallado 502,5.
41		¹ H-RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 1,02-1,27 (m, 5H), 1,59 (d, 3H, J = 7,2), 1,57-1,90 (m, 6H), 3,47-3,78 (m, 8H), 5,03 (d, 3H, J = 7,4), 5,36-5,45 (m, 1H), 5,71 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,24 (ddd, 1H, J = 2,3, 9,1, 11,4 Hz), 7,37 (dd, 1H, J = 2,3, 7,6 Hz), 7,86 (dd, 1H, J = 4,9, 8,9 Hz); HPLC-EM calculado para C ₂₃ H ₂₈ FN ₃ O ₆ (M + H ⁺) 462,2, hallado 462,5.

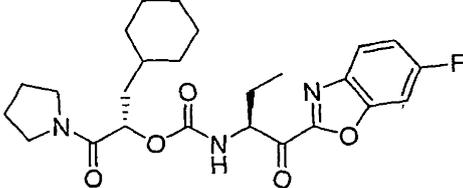
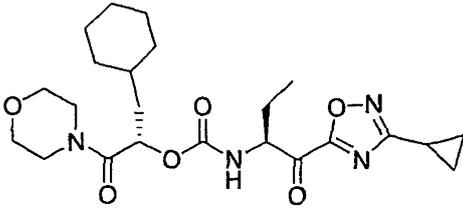
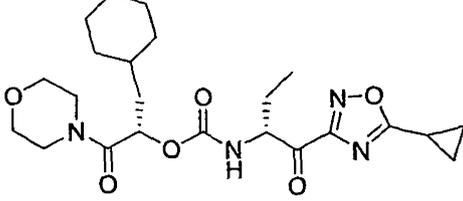
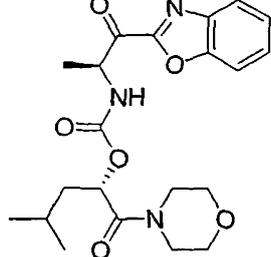
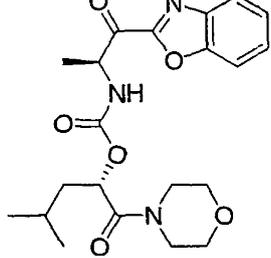
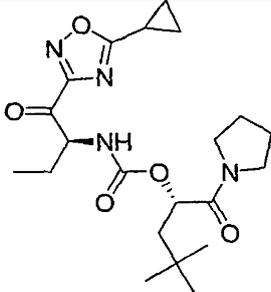
(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Datos físicos ¹ H-RMN 400 MHz (CDCl ₃) y/o EM (m/z)
42		¹ H-RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 1,01 (dd, 3H, J= 7,5, 7,5), 0,98-1,24 (m, 4H), 1,56-1,90 (m, 8H), 2,06-2,20 (m, 1H), 3,48-3,78 (m, 8H), 5,03 (d, 1H, J= 7,5 Hz), 5,35 (ddd, 1H, J= 4,9, 8,0, 12,9 Hz), 5,70 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 7,24 (ddd, 1H, J = 2,4, 9,2, 11,5 Hz), 7,36 (dd, 1H, J = 2,2, 7,7 Hz), 7,86 (dd, 1H, J = 4,8, 8,9 Hz); HPLC-EM calculado para C ₂₄ H ₃₀ FN ₃ O ₆ (M + H) ⁺ 476,2, hallado 476,5.
Compuesto de referencia 43		CL-EM: 430,5(M + H) ⁺ .
44		HPLC-EM calculado para C ₂₆ H ₃₄ FN ₃ O ₆ (M + H) ⁺ 504,2, hallado 504,5.
45		¹ H-RMN (CDCl ₃) δ(ppm) 0,79-0,95 (m, 2H), 0,96 (dd, 3H, J = 7,4, 7,4); 1,07-1,38 (m, 9H), 1,49-1,50 (m, 2H), 1,68-1,83 (m, 6H), 1,97-2,10 (m, 1H), 2,24-2,52 (m, 1H), 3,38-3,48 (m, 1H), 3,49-3,59 (m, 2H), 3,59-3,77 (m, 5H), 5,16 (ddd, 1H, J = 4,9, 7,8, 12,7 Hz), 5,26-5,32 (m, 1H), 5,64 (d, 1H, J = 8,2 Hz); HPLC-EM calculado para C ₂₃ H ₃₄ N ₄ O ₆ (M + H) ⁺ 463,3, hallado 463,5.
46		HPLC-EM calculado para C ₂₅ H ₃₃ N ₃ O ₆ (M + H) ⁺ 472,2, hallado 472,5.
47		HPLC-EM calculado para C ₂₆ H ₃₅ N ₃ O ₆ (M + H) ⁺ 486,3, hallado 486,5.

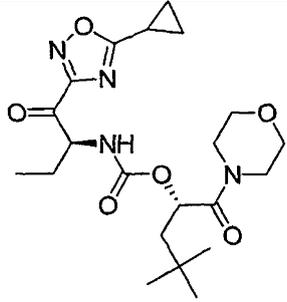
(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Datos físicos ¹ H-RMN 400 MHz (CDCl ₃) y/o EM (m/z)
48		HPLC-EM calculado para C ₂₅ H ₃₂ ClN ₃ O ₆ (M+H ⁺) = 506,2, hallado 506,4.
49		CL-EM: 466,4(M+H) ⁺ .
50		CL-EM: 480,5(M+H) ⁺ .
51		CL-EM: 474,5(M+H) ⁺ .
52		¹ H-RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 0,80-1,03 (m, 3H), 1,02 (dd, 3H, J = 7,4, 7,4), 1,07-1,31 (m, 6H), 1,38-1,50 (m, 2H), 1,52-1,88 (m, 3H), 2,01-2,13 (m, 1H), 3,38-3,78 (m, 8H), 5,10 (ddd, 1H, J = 5,0, 7,6, 12,6 Hz), 5,27-5,33 (m, 1H), 5,77 (d, 1H, J = 7,6 Hz); HPLC-EM calculado para C ₂₁ H ₂₉ F ₃ N ₄ O ₆ (M + H ⁺) 491,2, hallado 491,4.
53		HPLC-EM calculado para (M+H ⁺) = 490,2, hallado 490,5.
54		HPLC-EM calculado para C ₂₆ H ₃₄ FN ₃ O ₆ (M+H ⁺) = 504,2, hallado 504,2.

(continuación)

55		CL-EM: 474,5(M+H) ⁺ .
56		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 5,63 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 5,29 (m, 1H), 5,13 (m, 1H), 3,69 (m, 7H), 3,54 (m, 3H), 3,45 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,65-1,80 (m, 7H), 1,43 (m, 2H), 1,24 (m, 2H), 1,08-1,18 (m, 3H), 0,98 (t, J= 7,4 Hz, 3H), 0,88 (m, 1H); CL/EM calculado para [M+H] ⁺ C ₂₃ H ₃₅ N ₄ O ₆ : 463,5472, hallado: 463,2.
57		HPLC-EM para C ₂₃ H ₃₄ N ₄ O ₆ (M+H) ⁺ 463,3.
58		HPLC-EM para C ₂₂ H ₂₉ N ₃ O ₆ (M+H) ⁺ 432,2
59		HPLC-EM para C ₂₁ H ₂₇ N ₃ O ₆ (M+H) ⁺ 418,2
60		¹ H-RMN (CDCl ₃ , 600 MHz) δ 5,64 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 5,20-5,18 (m, 1H), 5,14-5,11 (m, 1H), 3,74-3,70 (m, 1H), 3,58-3,54 (m, 1H), 2,30-2,26 (m, 1H), 2,08-1,95 (m, 3H), 1,92-1,82(m, 4H), 1,79-1,72(m, 1H), 1,46 (d, J=15 Hz, 1H), 1,36-1,33 (m, 2H), 1,32-1,29 (m, 2H), 1,00-0,94 (s, 12H). HPLC-EM para C ₂₁ H ₃₂ N ₄ O ₅ (M+H) ⁺ 421,2.

(continuación)

Número de compuesto	Estructura	Datos físicos ¹ H-RMN 400 MHz (CDCl ₃) y/o EM (m/z)
61		¹ H-RMN (CDCl ₃ , 600 MHz) δ 5,62 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 5,36 (dd, J= 10,1,9 Hz, 1H), 5,16-5,12 (m, 1H), 3,76-3,67 (m, 5H), 3,62-3,46 (m, 4H), 2,31-2,27 (m, 1H), 2,09-2,02 (m, 1H), 1,87 (dd, J= 15,10 Hz, 1H), 1,80-1,72 (m, 1H), 1,49 (dd, J=15, 1,9 Hz, 1H), 1,36-1,30 (m, 4H), 0,98 (s, 12). HPLC-EM para C ₂₁ H ₃₂ N ₄ O ₆ (M+H ⁺) 437,2.

Ensayo de catepsina S

- 5 Se realizan mediciones cinéticas en un volumen de reacción total de 30 µl en placas de microtitulación de 384 pocillos. Se incuba la catepsina S, a una final concentración de 0,3-3 nM (sitio activo), con un compuesto de la invención a doce concentraciones variables en un tampón que contiene NaAc 100 mM (pH 5,5), EDTA 1 mM, NaCl 100 mM, Brij-35 al 0,01% durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se realizan reacciones de control en ausencia de inhibidor en repeticiones de 24. Se inician las reacciones añadiendo el sustrato, acetil-histidina-prolina-valina-lisina-amino-carbamoilcumarina, a una final concentración de 50 µM. Se mide la tasa de hidrólisis de sustrato
- 10 monitorizando el aumento en la fluorescencia a una longitud de onda de excitación de 380 nm y una longitud de onda de emisión de 450 nm que resulta de la escisión del enlace de anilina en el sustrato por la enzima. Se determinan las constantes de inhibición aparentes para los compuestos a partir de las curvas de avance enzimático y entonces se usan para calcular las constantes de inhibición para los inhibidores competitivos.

Ensayo de catepsina K

- 15 Se realizan mediciones cinéticas en un volumen de reacción total de 30 µl en placas de microtitulación de 384 pocillos. Se incuba la catepsina K, a una concentración final de 3,5 nM (sitio activo), con los compuestos a doce concentraciones variables en un tampón que contiene NaAc 100 mM (pH 5,5), EDTA 1 mM, NaCl 100 mM, Brij-35 al 0,01% durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se realizan reacciones de control en ausencia de inhibidor en repeticiones de 24. Se inician las reacciones añadiendo el sustrato, acetil-lisina-histidina-prolina-lisina-amino-carbamoilcumarina, a una concentración final de 40 µM. Se mide la tasa de hidrólisis de sustrato monitorizando el
- 20 aumento en la fluorescencia a una longitud de onda de excitación de 380 nm y una longitud de onda de emisión de 450 nm que resulta de la escisión del enlace de anilina en el sustrato por la enzima. Se determinan las constantes de inhibición aparentes para los compuestos a partir de las curvas de avance enzimático y entonces se usan para calcular las constantes de inhibición para los inhibidores competitivos.

25 Ensayo de catepsina B

- Se realizan mediciones cinéticas en un volumen de reacción total de 30 µl en placas de microtitulación de 384 pocillos. Se incuba la catepsina B, a una concentración final de 1,5 nM (sitio activo), con los compuestos a doce concentraciones variables en un tampón que contiene NaAc 100 mM (pH 5,5), EDTA 1 mM, NaCl 100 mM, Brij-35 al 0,01% durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se realizan reacciones de control en ausencia de inhibidor en repeticiones de 24. Se inician las reacciones añadiendo el sustrato, acetil-histidina-prolina-valina-lisina-amino-carbamoilcumarina, a una concentración final de 10 µM. Se mide la tasa de hidrólisis de sustrato monitorizando el
- 30 aumento en la fluorescencia a una longitud de onda de excitación de 380 nm y una longitud de onda de emisión de 450 nm que resulta de la escisión del enlace de anilina en el sustrato por la enzima. Se determinan las constantes de inhibición aparentes para los compuestos a partir de las curvas de avance enzimático y entonces se usan para
- 35 calcular las constantes de inhibición para los inhibidores competitivos.

Ensayo de catepsina L

- Se realizan mediciones cinéticas en un volumen de reacción total de 30 µl en placas de microtitulación de 384 pocillos. Se incuba la catepsina L, a una concentración final de 0,1 nM (sitio activo), con los compuestos a doce concentraciones variables en un tampón que contiene NaAc 100 mM (pH 5,5), EDTA 1 mM, NaCl 100 mM, Brij-35 al 0,01% durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se realizan reacciones de control en ausencia de inhibidor en
- 40

5 repeticiones de 24. Se inician las reacciones añadiendo el sustrato, acetil-histidina-lisina-fenilalanina-lisina-amino-carbamoilcumarina, a una concentración final de 20 μM . Se mide la tasa de hidrólisis de sustrato monitorizando el aumento en la fluorescencia a una longitud de onda de excitación de 380 nm y una longitud de onda de emisión de 450 nm que resulta de la escisión del enlace de anilina en el sustrato por la enzima. Se determinan las constantes de inhibición aparentes para los compuestos a partir de las curvas de avance enzimático y entonces se usan para calcular las constantes de inhibición para los inhibidores competitivos.

10 Los compuestos de fórmula I, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, presentan propiedades farmacológicas valiosas, por ejemplo, tal como se indica mediante las pruebas *in vitro* descritas en esta solicitud. Constantes de inhibición de catepsina S preferidas para los compuestos de la presente invención son inferiores a 10 μM . Constantes de inhibición más preferidas para los compuestos de la presente invención son inferiores a 1,0 mM. Las constantes de inhibición más preferidas para los compuestos de la presente invención son inferiores a 0,1 μM .

15 La selectividad para catepsina S en presencia de isoenzimas de catepsina está determinada por la razón de la constante de inhibición de la isoenzima de catepsina de un compuesto de la presente invención con respecto a la constante de inhibición de catepsina S del mismo compuesto. Compuestos preferidos de la presente invención selectivos para catepsina S tienen razones superiores a 10. Compuestos más preferidos de la presente invención selectivos para catepsina S tienen razones superiores a 100. Los compuestos más preferidos de la presente invención selectivos para catepsina S tienen razones superiores a 1000.

20 Por ejemplo, 2-(benzooxazol-2-il)-(1S)-ciclopropil-2-oxoetilcarbamato de 2-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)etilo (ejemplo 1) tiene una CI_{50} de 6,6 nM y es al menos 100 veces tan selectivo para catepsina S que para catepsina K, B y L. Se detallan ejemplos adicionales de actividad y selectividad para los compuestos de la invención en la tabla 2.

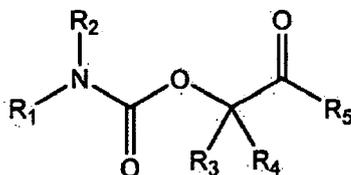
Número de ejemplo	Catepsina S K _i (μM)	Catepsina K K _i (μM)	Catepsina L K _i (μM)	Catepsina B K _i (μM)
1	0,0066	5,163	>23,32	>47,5
2	0,4878	>100	>100	>100
5	0,8921	>30	>100	>100
8	0,0314	13,790	>22,63	>30
27	0,0008	0,211	2,03	5,70
39	0,0004	0,260	1,31	5,22
40	0,0021	2,130	15,27	>30
42	0,0046	0,278	9,50	16,72
43	0,0036	0,250	4,65	16,00
44	0,0005	0,483	3,61	9,70
46	0,0016	0,113	2,21	4,04
47	0,0011	0,205	2,17	>30
48	0,0028	0,481	2,75	1,88
54	0,0018	0,482	2,31	4,36
55	0,0009	0,188	3,97	9,09

Debe entenderse que los ejemplos y las realizaciones descritos en el presente documento son sólo para fines ilustrativos y que diversas modificaciones o cambios en vista de los mismos se le sugerirán a los expertos en la técnica y han de incluirse dentro del espíritu y ámbito de esta solicitud y el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente citadas en el presente documento se incorporan al presente documento como referencia para todos los fines.

5

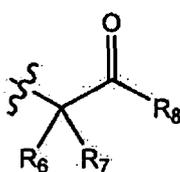
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I

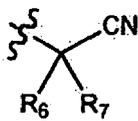


en la que

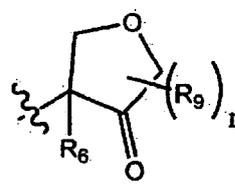
5 R₁ se elige de las fórmulas (a), (b) y (c)



(a)



(b)



(c)

en las que n es un número entero seleccionado de 0, 1 y 2;

10 R₆ y R₇ se eligen independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, ciano-alquilo C₀₋₆, cicloalquil C₃₋₁₂-alquilo C₀₋₄ y aril C₆₋₁₀-alquilo C₀₋₄; o R₆ y R₇ junto con el átomo de carbono al que R₆ y R₇ están unidos forman heterocicloalquilo C₃₋₈ o cicloalquilo C₃₋₁₂;

15 en las que cualquier alquilo de R₆ y R₇ puede tener opcionalmente un metileno reemplazado por un átomo o grupo elegido de O y S(O)₀₋₂; en las que cualquier arilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo de R₆, R₇ o formado por la combinación de R₆ y R₇ puede estar sustituido opcionalmente con de 1 a 3 radicales seleccionados independientemente de halo, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halosustituido, alcoxilo C₁₋₆ halosustituido; -XC(O)OR₁₀, -X(S(O)₀₋₂R₁₀, -XNRS(O)₀₋₂R₁₀ y -XS(O)₀₋₂NR₁₀R₁₀; en los que X es un enlace o alquilenos C₁₋₄; y R₁₀ se elige independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

20 R₈ se elige de hidrógeno, aril C₆₋₁₀-alquilo C₀₋₄, heteraril C₅₋₁₀-alquilo C₀₋₄, -C(O)OR₁₀ y -C(O)NR₁₀R₁₁; en las que R₁₀ se elige de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y R₁₁ se elige de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y -[CR₁₂R₁₃]_m-R₁₄; en el que m se elige de 0, 1 y 2; R₁₂ y R₁₃ se eligen independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y R₁₄ se selecciona de arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₅₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₂ y heterocicloalquilo C₃₋₈;

en las que cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R₈ y R₁₄ puede estar sustituido opcionalmente con de 1 a 3 radicales elegidos independientemente de halo, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halosustituido, alcoxilo C₁₋₆ halosustituido, arilo C₆₋₁₀, heterarilo C₅₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₂ y heterocicloalquilo C₃₋₈; y

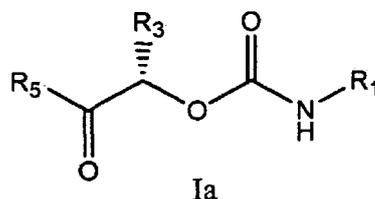
25 R₉ se elige de alquilo C₁₋₆, aril C₆₋₁₀-alquilo C₀₋₄ y cicloalquil C₃₋₁₂-alquilo C₀₋₄;

R₂ se elige de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

30 R₃ y R₄ se eligen independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₁₂-alquilo C₀₋₄ y aril C₆₋₁₀-alquilo C₀₋₄; en los que cualquier alquilo de R₃ y R₄ puede tener opcionalmente un metileno reemplazado por un átomo o grupo elegido de O y S(O)₀₋₂, en las que cualquier arilo o cicloalquilo de R₃ y R₄ puede estar sustituido opcionalmente con de 1 a 3 radicales elegidos independientemente de halo, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halosustituido y alcoxilo C₁₋₆ halosustituido;

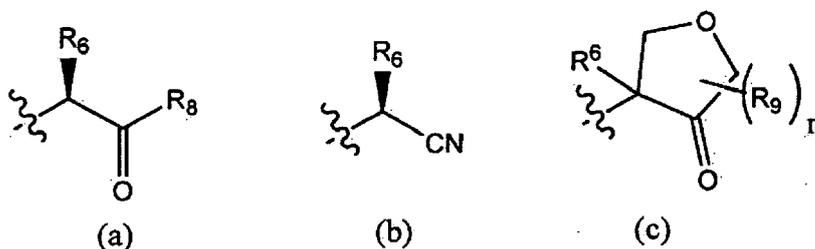
35 R₅ es heterocicloalquilo C₃₋₈ pudiendo cualquier heterocicloalquilo de R₅ estar sustituido opcionalmente con de 1 a 3 radicales seleccionados independientemente de halo, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halosustituido, alcoxilo C₁₋₆ halosustituido, -XC(O)OR₁₀, -X(S(O)₀₋₂R₁₀, -XNR₁₀S(O)₀₋₂R₁₀ y -XS(O)₀₋₂NR₁₀R₁₀; en los que X es un enlace o alquilenos C₁₋₄; y R₁₀ se elige independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; o un isómero, solvato, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula Ia, o un isómero, solvato, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en la que

5 R₁ se elige de las fórmulas (a), (b) y (c)



en las que n es un número entero seleccionado de 0, 1 y 2;

R₈ se elige de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, ciano-alquilo C₀₋₆, cicloalquil C₃₋₁₂-alquilo C₀₋₄ y aril C₆₋₁₀-alquilo C₀₋₄;

10 en las que cualquier alquilo de R₆ puede tener opcionalmente un metileno reemplazado por un átomo o grupo elegido de O y S(O)₀₋₂; en las que cualquier arilo o cicloalquilo de R₆ puede estar sustituido opcionalmente con de 1 a 3 radicales seleccionados independientemente de halo, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halosustituido, alcoxilo C₁₋₆ halosustituido, XC(O)OR₁₀, -X(S(O)₀₋₂R₁₀), -XNR₁₀S(O)₀₋₂R₁₀ y -XS(O)₀₋₂NR₁₀R₁₀; en los que X es un enlace o alquileo C₁₋₄; y R₁₀ se elige independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

15 R₈ se elige de hidrógeno, aril C₆₋₁₀-alquilo C₀₋₄, heteraril C₅₋₁₀-alquilo C₀₋₄, -C(O)OR₁₀ y -C(O)NR₁₀R₁₁; en las que R₁₀ se elige de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y R₁₁ se elige de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y -[CR₁₂R₁₃]_m-R₁₄; en el que m se elige de 0, 1 y 2; R₁₂ y R₁₃ se eligen independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y R₁₄ se selecciona de arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₅₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₂ y heterocicloalquilo C₃₋₈;

20 en las que cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R₈ y R₁₄ puede estar sustituido opcionalmente con de 1 a 3 radicales elegidos independientemente de halo, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halosustituido, alcoxilo C₁₋₆ halosustituido, arilo C₆₋₁₀, heterarilo C₅₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₂ y heterocicloalquilo C₃₋₈; y

R₉ se elige de alquilo C₁₋₆, aril C₆₋₁₀-alquilo C₀₋₄ y cicloalquil C₃₋₁₂-alquilo C₀₋₄;

25 R₃ se elige de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₁₂-alquilo C₀₋₄ y aril C₆₋₁₀-alquilo C₀₋₄; en las que cualquier alquilo de R₃ puede tener opcionalmente un metileno reemplazado por un átomo o grupo elegido de O y S(O)₀₋₂; en las que cualquier arilo o cicloalquilo de R₃ puede estar sustituido opcionalmente con de 1 a 3 radicales elegidos independientemente de halo, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halosustituido y alcoxilo C₁₋₆ halosustituido;

30 R₅ es heterocicloalquilo C₃₋₈, pudiendo cualquier heterocicloalquilo de R₅ estar sustituido opcionalmente con de 1 a 3 radicales seleccionados independientemente de halo, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halosustituido, alcoxilo C₁₋₆ halosustituido, -XC(O)OR₁₀, -X(S(O)₀₋₂R₁₀), -XNR₁₀S(O)₀₋₂R₁₀ y -XS(O)₀₋₂NR₁₀R₁₀; en las que X es un enlace o alquileo C₁₋₄; y R₁₀ se elige independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆.

3. Compuesto según la reivindicación 1, o un isómero, solvato, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

R₂ y R₄ son ambos hidrógeno;

R₆ se elige de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, ciano-alquilo C₀₋₆, cicloalquil C₃₋₁₂-alquil C₀₋₄-alquilo C₀₋₄ y aril C₆₋₁₀-alquilo C₀₋₄; en el que cualquier alquilo de R₆ puede tener opcionalmente un metileno reemplazado por un átomo o grupo elegido de O y S(O)₀₋₂; en el que cualquier arilo o cicloalquilo de R₆ puede estar sustituido opcionalmente con de 1 a 3 radicales seleccionados independientemente de halo;

5 R₇ es hidrógeno;

R₈ es heterarilo C₅₋₁₀ sustituido opcionalmente con de 1 a 3 radicales elegidos independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halosustituido, arilo C₆₋₁₀, heterarilo C₅₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₂ y heterocicloalquilo C₃₋₈; y

R₉ es alquilo C₁₋₆;

R₃ se elige de alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₁₂-alquilo C₀₋₄ y aril C₆₋₁₀-alquilo C₀₋₄,

10 en el que cualquier alquilo de R₃ puede tener opcionalmente un metileno reemplazado por un átomo o grupo elegido de O y S(O)₀₋₂;

R₅ es heterocicloalquilo C₃₋₈.

15 4. Compuesto según la reivindicación 3, o un isómero, solvato, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R₆ se elige de hidrógeno, metilo, etilo propilo, isopropilo, ciclopropilo, cianometilo, 2-cloro-benciloximetilo, benciloximetilo, benciloxietilo, fenetilo y bencilo.

5. Compuesto según la reivindicación 3, o un isómero, solvato, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R₈ es benzooxazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo, [1,2,4]oxadiazol-3-ilo, [1,2,4]oxadiazol-5-ilo y oxazol[5,4-b]piridin-2-ilo; en el que cualquier heteroarilo de R₈ está sustituido opcionalmente con de 1 a 3 radicales elegidos independientemente de halo, etilo, fenilo, ciclopropilo y trifluorometilo.

20 6. Compuesto según la reivindicación 3, o un isómero, solvato, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R₃ se selecciona de ciclohexil-metilo, ciclopentil-metilo, bencil-sulfonil-metilo, ciclohexil-etilo, fenilo, iso-butilo, t-butil-metilo, ciclohexilo, bencilo y fenetilo; y R₅ se elige de morfolino, dimetilamino, piperidinilo y pirrolidinilo.

25 7. Compuesto según la reivindicación 6, seleccionado de 2-(benzoxazol-2-il)-(-1S)-ciclopropil-2-oxo-etilcarbamato de 2-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)etilo, 2-(benzoxazol-2-il)-(1S)-metil-2-oxo-etilcarbamato de 2-fenilmetanosulfonil-(1R)-(morfolin-4-carbonil)etilo, (1S)-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-carbonil)propilcarbamato de 2-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)etilo, (1S)-(5-fenil-[1,2,4]oxadiazol-3-carbonil)propilcarbamato de 2-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)etilo, 4-oxo-tetrahidrofuran-(3S)-ilcarbamato de 2-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)etilo, (S)-1-terc-butoxicarbonil-4-ciano-4-(1-ciclohexilmetil-2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxicarbonilamino)-piperidina, (S)-4-ciano-4-(1-ciclohexilmetil-2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxicarbonilamino)-1-metil-piperidina, 2-(2-cloro-benciloxi)-(1R)-ciano-etilcarbamato de (1S)-ciclohexilmetil-2-morfolin-4-il-2-oxo-etilo, 2-(benzoxazol-2-il)-(1S)-metil-2-oxo-etilcarbamato de 2-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)etilo, (1S)-(benzoxazol-2-carbonil)-propilcarbamato de 2-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)etilo, (1S)-(benzoxazol-2-carbonil)-butilcarbamato de 2-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)etilo, 2-(6-fluoro-benzoxazol-2-il)-(1S)-metil-2-oxo-etilcarbamato de 2-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)etilo, 2-(6-fluoro-benzoxazol-2-il)-(1S)-metil-2-oxo-etilcarbamato de 2-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)etilo, (1S)-(benzoxazol-2-carbonil)-2-metil-propilcarbamato de 2-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)etilo, (1S)-(benzoxazol-2-carbonil)-propilcarbamato de 2-ciclopentil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)etilo, (1S)-(benzotiazol-2-carbonil)-propilcarbamato de 2-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)etilo, (1S)-(benzotiazol-2-carbonil)-etilcarbamato de 2-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)etilo, (1S)-(benzoxazol-2-carbonil)-propilcarbamato de 2-fenilmetanosulfonil-(1R)-(morfolin-4-carbonil)etilo, (1S)-(benzoxazol-2-carbonil)-etilcarbamato de 3-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)propilo, (1S)-(benzoxazol-2-carbonil)-propilcarbamato de 3-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)propilo, (1S)-(benzoxazol-2-carbonil)-propilcarbamato de (1S)-(morfolin-4-carbonil)-1-fenilmetilo, (1S)-(benzoxazol-2-carbonil)-propilcarbamato de 3,3-dimetil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)-butilo, (1S)-(benzoxazol-2-carbonil)-propilcarbamato de (1S)-ciclohexil-1-(morfolin-4-carbonil)-metilo, (1S)-(benzoxazol-2-carbonil)-etilcarbamato de (1S)-ciclohexilmetil-2-oxo-2-(piperidin-1-il)-etilo, 2-(benzoxazol-2-il)-(1S)-ciclopropil-2-oxo-etilcarbamato de (1S)-ciclohexilmetil-2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)-etilo, (1S)-(benzoxazol-2-carbonil)-propilcarbamato de (1S)-ciclohexilmetil-2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)-etilo, (1S)-(benzoxazol-2-carbonil)-butilcarbamato de (1S)-ciclohexilmetil-2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)-etilo, 4-oxo-tetrahidrofuran-(3R)-ilcarbamato de 2-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)etilo, (1S)-ciano-2-metil-propilcarbamato de (1S)-ciclohexilmetil-2-(morfolin-4-il)-2-oxo-etilo, (1S)-ciano-propilcarbamato de (1S)-ciclohexilmetil-2-(morfolin-4-il)-2-oxo-etilo, 3-benciloxi-(1S)-ciano-propilcarbamato de (1S)-ciclohexilmetil-2-(morfolin-4-il)-2-oxo-etilo, (1S)-ciano-3-fenil-propilcarbamato de (1S)-ciclohexilmetil-2-(morfolin-4-il)-2-oxo-etilo, (1S)-2-diciano-etilcarbamato de (1S)-ciclohexilmetil-2-(morfolin-4-il)-2-oxo-etilo, (1S)-ciano-2-fenil-etilcarbamato de (1S)-ciclohexilmetil-2-(morfolin-4-il)-2-oxo-etilo, cianometilcarbamato de (1S)-ciclohexilmetil-2-(morfolin-4-il)-2-oxo-etilo, (1S)-(6-fluoro-benzoxazol-2-carbonil)-propilcarbamato de 2-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-

5 carbonil)etilo, (1S)-(6-fluoro-benzoxazol-2-carbonil)-propilcarbamato de 2-ciclopentil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)etilo, (1S)-(oxazolo[5,4-b]piridin-2-carbonil)-propilcarbamato de 2-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)etilo, (1S)-ciclopropil-2-(6-fluoro-benzoxazol-2-il)-2-oxo-etilcarbamato de 2-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)etilo, (1S)-(6-fluoro-benzoxazol-2-carbonil)-etilcarbamato de (1S)-ciclohexil-1-(morfolin-4-carbonil)metilo, (1S)-(6-fluoro-benzoxazol-2-carbonil)-propilcarbamato de (1S)-ciclohexil-1-(morfolin-4-carbonil)metilo, (1S)-(6-fluoro-benzoxazol-2-carbonil)-butilcarbamato de 2-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)etilo, (1S)-(5-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-carbonil)-propilcarbamato de 2-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)etilo, (1S)-(benzoxazol-2-carbonil)-butilcarbamato de (1S)-ciclohexil-1-(morfolin-4-carbonil)metilo, (1S)-(6-metil-benzoxazol-2-carbonil)-propilcarbamato de 2-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)etilo, (1S)-(5-cloro-benzoxazol-2-carbonil)-propilcarbamato de 2-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)etilo, (1S)-(benzoxazol-2-carbonil)-propilcarbamato de (1S)-(morfolin-4-carbonil)-2-fenil-etilo, (1S)-(benzoxazol-2-carbonil)-propilcarbamato de (1S)-(morfolin-4-carbonil)-3-feniletilo, (1S)-(7-fluoro-benzoxazol-2-carbonil)-propilcarbamato de (1S)-ciclohexilmetil-2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)-etilo, (1S)-(5-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-carbonil)-propilcarbamato de 2-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)etilo, (1S)-(7-fluoro-benzoxazol-2-carbonil)-propilcarbamato de 2-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)etilo, (1S)-(5-fluoro-benzoxazol-2-carbonil)-butilcarbamato de 2-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)etilo; (1S)-(6-fluoro-benzoxazol-2-carbonil)-propilcarbamato de (1S)-ciclohexilmetil-2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)-etilo; (1S)-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-carbonil)-propilcarbamato de 2-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)etilo; (1R)-(5-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-carbonil)-propilcarbamato de 2-ciclohexil-(1S)-(morfolin-4-carbonil)etilo; éster 3-metil-1-(morfolin-4-carbonil)-butílico del ácido (S,S)-[1-(benzoxazol-2-carbonil)-propil]-carbámico; éster 3-metil-1-(morfolin-4-carbonil)-butílico del ácido (S,S)-(2-benzoxazol-2-il-1-metil-2-oxo-etil)-carbámico; éster 3,3-dimetil-1-(pirrolidin-1-carbonil)-butílico del ácido (S,S)-[1-(5-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-carbonil)-propil]-carbámico; éster 3,3-dimetil-1-(morfolin-4-carbonil)-butílico del ácido (S,S)-[1-(5-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-carbonil)-propil]-carbámico; y solvatos, hidrato y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

8. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la reivindicación 1, o un isómero, solvato, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

9. Uso de un compuesto según la reivindicación 1, o un isómero, solvato, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad en un animal en la que la actividad de catepsina S contribuye a la patología y/o sintomatología de la enfermedad.

10. Combinación farmacéutica que comprende:

a) un primer agente que es un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable; y

b) al menos un coagente.