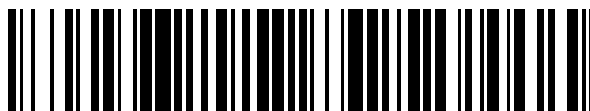


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 448 394**

51 Int. Cl.:

C07D 263/58 (2006.01)

C07D 277/82 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/4523 (2006.01)

A61K 31/428 (2006.01)

A61K 31/423 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2010 E 10801505 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2013 EP 2513068**

54 Título: **Derivados sustituidos de benzotiazol y benzoxazol útiles como inhibidores de la DPP-1.**

30 Prioridad:

18.12.2009 US 287878 P

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

13.03.2014

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**JORDAN, ALFONZO, D.;
DESJARLAIS, RENEE, L.;
HLASTA, DENNIS, J.;
PARKER, MICHAEL, H.;
SCHUBERT, CARSTEN y
WHITE, KIMBERLY, B.**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

ES 2 448 394 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

Derivados sustituidos de benzotiazol y benzoxazol útiles como inhibidores de la DPP-1.

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a derivados sustituidos de benzotiazol y benzoxazol novedosos, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en el tratamiento de trastornos y afecciones moduladas por la DPP-1.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por el desarrollo progresivo de la limitación del flujo respiratorio irreversible. La EPOC consiste en la bronquitis obstructiva crónica, con obstrucción de las vías respiratorias pequeñas, y el enfisema, con la ampliación de las cavidades aéreas y la destrucción del parénquima pulmonar, la pérdida de elasticidad pulmonar y el cierre de las vías respiratorias pequeñas. En los pacientes con EPOC, hay un aumento del número de neutrófilos, linfocitos T citotóxicos y macrófagos en el lavado broncoalveolar (BAL) de las vías respiratorias y del parénquima pulmonar. La presencia de estas células inflamatorias se correlaciona bien con la gravedad de la obstrucción de las vías respiratorias y la destrucción de la pared alveolar. Se ha demostrado que la elastasa de neutrófilos; la catepsina G y la proteinasa 3 pueden producir enfisema e hipersecreción de moco en animales de laboratorio. Las granzimas A y B son las serina proteasas neutras que se expresan exclusivamente en los gránulos de linfocitos T citotóxicos activados. En la EPOC el equilibrio proteasa-antiproteasa parece inclinarse en favor de una mayor proteólisis debido al aumento de las metaloproteasas de la matriz (MMP), catepsinas y proteasas derivadas de neutrófilos polimorfonucleares (PMN). Por lo tanto, se espera que un fármaco que inhiba la totalidad o la mayor parte de las proteasas pertinentes mencionadas anteriormente resulte eficaz en el tratamiento de la EPOC.

25

La dipeptidil peptidasa-1 (DPP-1, catepsina C) es un miembro de la familia de las cisteína proteasas del tipo papaína lisosomal, que también incluyen la catepsina B, K, H, L, O y S. La DPP-1 (MW 200 kD) se compone de un dímero de cadenas pesada y ligera unidas por disulfuro, ambas de un único precursor de la proteína. El ARNm de la DPP-1 se expresa abundantemente en tejidos tales como pulmón, bazo, riñón e hígado; en las células inflamatorias tales como PMN, linfocitos T citotóxicos, macrófagos alveolares y células cebadas. La función biológica de la DPP-1 es convertir las proenzimas inactivas en la enzima activa eliminando un dipéptido del extremo N-terminal. Las proenzimas que son activadas por la DPP-1 son las proteasas derivadas de PMN, granzimas A y B, quimasa y triptasa. Dado que estas enzimas juegan un papel patológico importante en la EPOC, la inhibición de la DPP-1 por moléculas pequeñas sería una intervención terapéutica racional para la EPOC. Las indicaciones terapéuticas adicionales para un inhibidor de la DPP-1 son el asma, la rinitis y la artritis reumatoide.

30

35

Sigue existiendo la necesidad de inhibidores de la DPP-1 para el tratamiento de afecciones y trastornos mediados por la DPP-1, incluidas, pero no limitadas a, la artritis reumatoide, el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la sepsis, el síndrome de colon irritable, la fibrosis quística y el aneurisma aórtico abdominal.

40

En el documento WO2009/074829 se describen derivados de peptidil nitrilo como inhibidores de la dipeptidil peptidasa I.

45

El documento WO2009/129371 se refiere a derivados de 1-ciano-3-pirrolidinil-bencenosulfonamida como inhibidores de la catepsina C.

En el documento WO2006094003 se describen derivados de tetrahidropiridazina, pirazolidina y hexahidrodiazepina como inhibidores de la catepsina C.

50

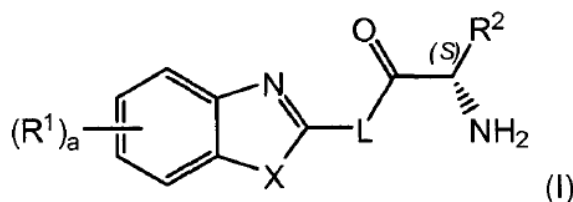
El documento WO2004106289 se refiere a semicarbazidas capaces de inhibir la dipeptidil peptidasa I.

RESUMEN DE LA INVENCION

55

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)

60



65

en la que
a es un número entero de 0 a 1;

5 R¹ está seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₄, -CH₂-OH, alcoxi C₁₋₄, fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, benzo[d][1,3]dioxolilo, -CO₂H, -C(O)-NR^AR^B, -C(O)-NH-(alquilo C₁₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄), -C(O)-NH-fenilo, -C(O)-NH-CH₂-fenilo, -C(O)-NH-cicloalquilo C₃₋₆ y -CH₂-NH-cicloalquilo C₃₋₆;

10 en la que cada uno de R^A y R^B está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

y en la que el fenilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ fluorado, alcoxi C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄ fluorado;

15 X está seleccionado del grupo que consiste en O y S;

L está seleccionado del grupo que consiste en -NH-CH₂CH₂-N(R^C)- y



25 en la que R^C está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo; (y en la que el grupo sustituyente L se incorpora en el compuesto de fórmula (I) tal como se dibuja);

30 R² está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, -CH₂-tienilo y -CH₂-furilo; y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables.

La presente invención se refiere adicionalmente a procesos para la preparación de los compuestos de fórmula (I). La presente invención se refiere adicionalmente a un producto preparado según el proceso que se describe en el presente documento.

35 Ejemplifica la invención una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y el producto preparado según el proceso que se describe en el presente documento. Es un ejemplo de la invención una composición farmacéutica elaborada mezclando el producto preparado según el proceso que se describe en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Ejemplifica la invención un proceso para elaborar una composición farmacéutica que comprende mezclar el producto preparado según el proceso que se describe en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 También se describen métodos de tratamiento de un trastorno mediado por DPP-1 (catepsina C) (seleccionado del grupo que consiste en artritis reumatoide, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sepsis, síndrome de colon irritable, fibrosis quística y aneurisma aórtico abdominal) en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritos anteriormente.

45 Es otro ejemplo de la invención el uso de cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento en la preparación de un medicamento para tratar: (a) la artritis reumatoide, (b) el asma, (c) la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, (d) la sepsis, (e) el síndrome de colon irritable, (f) la fibrosis quística o (g) el aneurisma aórtico abdominal, en un sujeto que lo necesita.

50 En otro ejemplo, la presente invención se refiere a un compuesto tal como se describe en el presente documento para su uso en un método para el tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en artritis reumatoide, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sepsis, síndrome de colon irritable, fibrosis quística y aneurisma aórtico abdominal, en un sujeto que lo necesita.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

60 La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I)



en la que a, R¹, X, L y R² son tal como se definen en el presente documento, y sales del mismo farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención son inhibidores de la DPP-1, útiles en el tratamiento de afecciones, enfermedades y trastornos mediados por la DPP-1 (catepsina C), incluidas, pero no limitadas a, la artritis reumatoide, el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la sepsis, el síndrome de colon irritable, la fibrosis quística y el aneurisma aórtico abdominal.

En una forma de realización de la presente invención a es 0. En otra forma de realización de la presente invención a es 1.

En una forma de realización de la presente invención, R¹ está seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₂, -CH₂-OH, alcoxi C₁₋₄, fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, benzo[d][1,3]dioxolilo, -CO₂H, -C(O)-NR^AR^B, -C(O)-NH-(alquilo C₁₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄), -C(O)-NH-fenilo, -C(O)-NH-CH₂-fenilo, -C(O)-NH-cicloalquilo C₃₋₆ y -CH₂-NH-cicloalquilo C₃₋₆, en la que cada uno de R^A y R^B está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄; y en la que el fenilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₄, alquilo C₁₋₂ fluorado, alcoxi C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₂ fluorado.

En otra forma de realización de la presente invención, R¹ está seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -CH₂-OH, alcoxi C₁₋₂, fenilo, heteroarilo de 6 miembros, benzo[d][1,3]dioxolilo, -CO₂H, -C(O)-NR^AR^B, -C(O)-NH-(alquilo C₁₋₄)-O-(alquilo C₁₋₂), -C(O)-NH-fenilo, -C(O)-NH-CH₂-fenilo, -C(O)-NH-cicloalquilo C₅₋₆ y -CH₂-NH-cicloalquilo C₅₋₆, en la que cada uno de R^A y R^B está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄; y en la que el fenilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₂, CF₃ y alcoxi C₁₋₂.

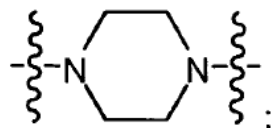
En una forma de realización de la presente invención, a es 1 y el grupo R¹ está unido a la posición 6 del núcleo bicíclico (es decir, la posición 6 de la estructura central del benzotiazol o benzoxazol).

En otra forma de realización de la presente invención, R¹ está seleccionado del grupo que consiste en 6-(bromo), 6-(carboxi), 6-(hidroximetil), 6-(metoxi), 6-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il), 6-(pirid-3-il), 6-(4-metilfenil), 6-(3,4-dimetoxifenil), 6-(3,4-difluorofenil), 6-(4-trifluorometil-fenil), 6-(4-hidroxifenil), 6-(2-fluorofenil), 6-(3,5-diclorofenil), 6-(3,4-dimetoxifenil-amino-carbonil), 6-(ciclopentil-amino-carbonil), 6-(4-fluorofenil-amino-carbonil), 6-(n-butil-amino-carbonil), 6-(metoxi-n-propil-amino-carbonil), 6-(dimetilamino-carbonil), 6-(4-etoxifenil-amino-carbonil), 6-(n-propilamino-carbonil), 6-(ciclohexil-amino-carbonil), 6-(3-metoxi-bencil-amino-carbonil) y 6-(ciclopentil-amino-metil).

En otra forma de realización de la presente invención, R¹ está seleccionado del grupo que consiste en 6-(bromo), 6-(hidroximetil), 6-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il), 6-(pirid-3-il), 6-(4-metilfenil), 6-(3,4-dimetoxifenil), 6-(3,4-difluorofenil), 6-(4-trifluorometil-fenil), 6-(4-hidroxifenil), 6-(2-fluorofenil), 6-(3,5-diclorofenil), 6-(3,4-dimetoxifenil-amino-carbonil), 6-(ciclopentil-amino-carbonil), 6-(4-fluorofenil-amino-carbonil), 6-(n-butil-amino-carbonil), 6-(metoxi-n-propil-amino-carbonil), 6-(dimetilaminocarbonil), 6-(4-etoxifenil-amino-carbonil), 6-(n-propilamino-carbonil), 6-(ciclohexil-amino-carbonil), 6-(3-metoxi-bencil-amino-carbonil) y 6-(ciclopentil-amino-metil). En otra forma de realización de la presente invención, R¹ está seleccionado del grupo que consiste en 6-(hidroximetil), 6-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il), 6-(pirid-3-il), 6-(3,4-dimetoxifenil), 6-(3,4-difluorofenil), 6-(4-hidroxifenil), 6-(2-fluorofenil), 6-(3,4-dimetoxifenil-amino-carbonil), 6-(ciclopentil-amino-carbonil), 6-(4-fluorofenil-amino-carbonil), 6-(n-butil-amino-carbonil) y 6-(ciclopentil-amino-metil). En otra forma de realización de la presente invención, R¹ está seleccionado del grupo que consiste en 6-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il), 6-(pirid-3-il), 6-(4-hidroxifenil) y 6-(3,4-dimetoxifenil-amino-carbonil).

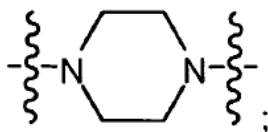
En una forma de realización de la presente invención, X es O. En otra forma de realización de la presente invención, X es S.

En una forma de realización de la presente invención, L está seleccionado del grupo que consiste en -NH-CH₂CH₂-N(R^C)- y



en la que R^C está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y metilo. En otra forma de realización de la presente invención, L está seleccionado del grupo que consiste en -NH-CH₂CH₂-NH-, -NH-CH₂CH₂-N(CH₃)- y

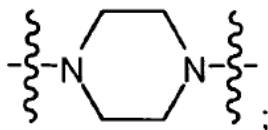
5



10

En otra forma de realización de la presente invención, L está seleccionado del grupo que consiste en -NH-CH₂CH₂-N(CH₃)- y

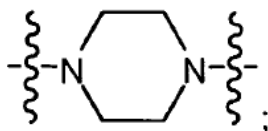
15



20

En una forma de realización de la presente invención, L es

25



30

En otra forma de realización de la presente invención, L está seleccionado del grupo que consiste en -NH-CH₂CH₂-N(R^C)- y;

35

en la que R^C está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo. En otra forma de realización de la presente invención, L está seleccionado del grupo que consiste en -NH-CH₂CH₂-NH- y -NH-CH₂CH₂-N(CH₃)-. En otra forma de realización de la presente invención, L es -NH-CH₂CH₂-NH-. En otra forma de realización de la presente invención, L es -NH-CH₂CH₂-N(CH₃)-.

40

En una forma de realización de la presente invención, R² está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alquínilo C₂₋₄, -CH₂-tienilo y -CH₂-furiilo. En otra forma de realización de la presente invención, R² está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₂, alquínilo C₂₋₄, -CH₂-tienilo y -CH₂-furiilo. En otra forma de realización de la presente invención, R² está seleccionado del grupo que consiste en etilo, n-propin-2-ilo, -CH₂-(tien-2-il), -CH₂-(tien-3-il)- y CH₂-(fur-2-il). En otra forma de realización de la presente invención, R² está seleccionado del grupo que consiste en -CH₂-(tien-2-il) y -CH₂-(fur-2-il). En otra forma de realización de la presente invención, R² es -CH₂-(tien-2-il).

45

50

En una forma de realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que el compuesto de fórmula (I) está presente en la configuración (S) en un exceso enantiomérico superior o igual a aproximadamente un 80%, más preferentemente, en un exceso enantiomérico superior o igual a aproximadamente un 90%, más preferentemente aún, en un exceso enantiomérico superior o igual a aproximadamente un 95%, más preferentemente aún, en un exceso enantiomérico superior o igual a aproximadamente un 98%, lo más preferentemente, en un exceso enantiomérico superior o igual a aproximadamente un 99%.

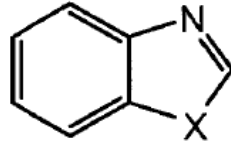
55

Las formas de realización adicionales de la presente invención incluyen aquellas en las que los sustituyentes seleccionados para una o más de las variables definidas en el presente documento (es decir, a, R¹, X, L, R²) están seleccionados independientemente para ser cualquier sustituyente individual o cualquier subconjunto de sustituyentes seleccionado de entre la lista completa tal como se define en el presente documento. En otra forma de realización de la presente invención es cualquier compuesto sencillo o subgrupo de compuestos seleccionado de entre los compuestos representativos que figuran en las Tablas 1 y 2, que se presentan más adelante.

60

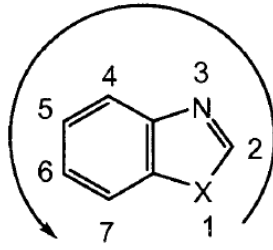
Los compuestos representativos de la presente invención son como figuran en las Tablas 1 a 2, que se presentan más adelante. Un experto en la materia reconocerá que al nombrarse la posición de unión del grupo o grupos sustituyentes (R¹)_a al núcleo

5



10 de los compuestos de fórmula (I) (incluidos en las Tablas 1 y 2, que se presentan más adelante), la posición del grupo o grupos sustituyentes (R^1)_a se indicará según el siguiente esquema de numeración:

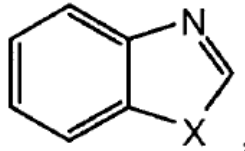
15



20

25 Un experto en la materia reconocerá además que en las Tablas 1 y 2 que se presentan más adelante en el presente documento, en la columna titulada " (R^1) _a", al nombrarse n^o-(grupo sustituido) se indicará la posición en la que el grupo R^1 está unido al

30



35

40 seguido de la identificación del grupo sustituyente dentro de los paréntesis. Por ejemplo, la notación 6-(3,4-dimetoxi-fenil-amino-carbonil) indicará un sustituyente 3,4-dimetoxi-fenil-amino-carbonilo, unido a través de la porción carbonilo y unido en la posición 6 del núcleo.

45

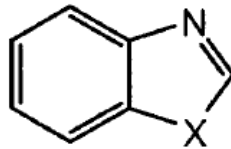


Tabla 1: Compuestos representativos de fórmula (I)

Nº ID	(R ¹) _a	X	R ²
1	a = 0	S	-CH ₂ -(tien-2-il)
2	a = 0	O	-CH ₂ -(tien-2-il)
3	6-(3,4-dimetoxi-fenil-amino-carbonil)	S	-CH ₂ -(tien-2-il)
4	6-(3,4-dimetoxi-fenil-amino-carbonil)	S	etilo
5	6-(bromo)	S	-CH ₂ -(tien-2-il)
6	6-(3,4-dimetoxi-fenil-amino-carbonil)	S	-CH ₂ -(fur-2-il)
8	6-(4-metil-fenil)	S	-CH ₂ -(tien-2-il)
9	6-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)	S	-CH ₂ -(tien-2-il)
10	6-(3,4-dimetoxi-fenil)	S	-CH ₂ -(tien-2-il)
11	6-(3,4-difluorofenil)	S	-CH ₂ -(tien-2-il)
12	6-(3,4-dimetoxi-fenil-amino-carbonil)	S	-CH ₂ -(tien-3-il)
13	6-(pirid-3-il)	S	-CH ₂ -(tien-2-il)
14	6-(4-trifluorometil-fenil)	S	-CH ₂ -(tien-2-il)
15	6-(4-hidroxifenil)	S	-CH ₂ -(tien-2-il)
16	6-(2-fluorofenil)	S	-CH ₂ -(tien-2-il)
17	6-(3,5-diclorofenil)	S	-CH ₂ -(tien-2-il)
18	6-(hidroximetil)	S	-CH ₂ -(tien-2-il)
19	6-(ciclopentil-amino-carbonil)	S	-CH ₂ -(tien-2-il)
20	6-(4-fluorofenil-amino-carbonil)	S	-CH ₂ -(tien-2-il)
21	6-(ciclopentil-amino-metil)	S	-CH ₂ -(tien-2-il)
24	6-(n-butil-amino-carbonil)	S	-CH ₂ -(tien-2-il)
25	6-(metoxi-n-propil-amino-carbonil)	S	-CH ₂ -(tien-2-il)
26	6-(carboxi)	S	-CH ₂ -(tien-2-il)
27	6-(dimetilamino-carbonil)	S	-CH ₂ -(tien-2-il)
28	6-(4-etoxifenil-amino-carbonil)	S	-CH ₂ -(tien-2-il)
29	6-(n-propil-amino-carbonil)	S	-CH ₂ -(tien-2-il)
30	6-(ciclohexil-amino-carbonil)	S	-CH ₂ -(tien-2-il)
31	6-(3-metoxibencil-amino-carbonil)	S	-CH ₂ -(tien-2-il)

Tabla 2: Compuestos representativos de fórmula (I)

Nº ID	(R ¹) _a	X	R ^c	R ²
41	a = 0	S	H	etilo
42	a = 0	S	H	n-propin-2-ilo
43	6-(metoxi)	S	H	etilo
44	a = 0	O	H	n-propin-2-ilo
45	a = 0	O	H	etilo
46	a = 0	S	H	-CH ₂ -(tien-2-il)
47	a = 0	O	H	-CH ₂ -(tien-2-il)
48	6-(3,4-dimetoxi-fenil-amino-carbonil)	S	metilo	-CH ₂ -(tien-2-il)

En otra forma de realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) cuya Cl₅₀, medida según el procedimiento descrito en el Ejemplo Biológico 1, es inferior o igual a aproximadamente 10 µM,

preferentemente inferior o igual a aproximadamente 5,0 μM , más preferentemente inferior o igual a aproximadamente 3,0 μM , más preferentemente inferior o igual a aproximadamente 1,0 μM , más preferentemente inferior o igual a aproximadamente 0,5 μM .

5 Tal como se utiliza en el presente documento, "**halógeno**" se referirá a cloro, bromo, flúor y yodo.

10 Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "**alquilo C₁₋₄**", utilizada sola o como parte de un grupo sustituyente, incluirá cualquier composición de cadena carbonada lineal y ramificada de uno a cuatro átomos de carbono. Por ejemplo, los radicales alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y t-butilo. Un experto en la materia reconocerá que la expresión "-(alquilo C₁₋₄)-" indicará cualquier cadena carbonada alquilo C₁₋₄ tal como se define en el presente documento, en la que dicha cadena de alquilo C₁₋₄ es divalente y está unida adicionalmente a través de dos puntos de unión, preferentemente a través de dos átomos de carbono terminales.

15 Tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, la expresión "**alquilo C₁₋₄ fluorado**" se referirá a cualquier grupo alquilo C₁₋₄, tal como se define en el presente documento, sustituido con al menos un átomo de flúor. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a -CF₃, -CH₂-CF₃, -CF₂-CF₂-CF₂-CF₃, y similares. Preferentemente, el alquilo halogenado o fluorado es -CF₃.

20 Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "**alquenilo C₂₋₄**" utilizada sola o como parte de un grupo sustituyente, incluirá composiciones de cadena carbonada lineal y ramificada de dos a cuatro átomos de carbono, que contienen adicionalmente uno o más dobles enlaces insaturados, preferentemente uno. Por ejemplo, los radicales alquenilo C₂₋₄ incluyen etenilo, n-propen-2-ilo, n-buten-2-ilo, y similares.

25 Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "**alquinilo C₂₋₄**" utilizada sola o como parte de un grupo sustituyente, incluirá composiciones de cadena carbonada lineal y ramificada de dos a cuatro átomos de carbono, que contienen adicionalmente uno o más triples enlaces insaturados, preferentemente uno. Por ejemplo, los radicales alquinilo C₂₋₄ incluyen etinilo, n-propin-2-ilo, n-butin-2-il-, y similares.

30 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "**alcoxi**" utilizado solo o como parte de un grupo sustituyente, indicará un radical éter con oxígeno de cualquiera de las composiciones de cadena carbonada lineal y ramificada de uno a seis átomos de carbono descritas anteriormente. Por ejemplo, los radicales alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, t-butoxi, n-pentoxi, y similares. El sufijo "**C_{x-y}**" en el que X e Y son números enteros, cuando se utiliza con alcoxi, se referirá a un radical oxígeno de cualquiera de las composiciones de cadena carbonada de entre X e Y átomos de carbono descritas anteriormente. Por ejemplo, la expresión "alcoxi C₁₋₄" se referirá a un radical éter con oxígeno de cualquier composición de cadena carbonada lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos adecuados incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y t-butoxi.

40 Tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, la expresión "**alcoxi C₁₋₄ fluorado**" se refiere a cualquier grupo alcoxi C₁₋₄, tal como se define en el presente documento, sustituido con al menos un átomo de flúor. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, -OCF₃, -OCH₂-CF₃, -OCF₂-CF₂-CF₂-CF₃, y similares. Preferentemente, el alcoxi halogenado o fluorado es -OCF₃.

45 Tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, la expresión "**cicloalquilo C₃₋₆**" se referirá a cualquier sistema de anillo saturado monocíclico estable de 3 a 6 miembros, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

50 Tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, "**heteroarilo de 5 a 6 miembros**" indicará cualquier estructura de anillo monocíclico aromático de cinco o seis miembros, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S, que contiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N y S. El grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo de manera que el resultado sea una estructura estable. Los ejemplos de grupos heteroarilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, y similares. Los grupos heteroarilo preferentes incluyen, pero no se limitan a, furilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, piridilo y pirimidinilo.

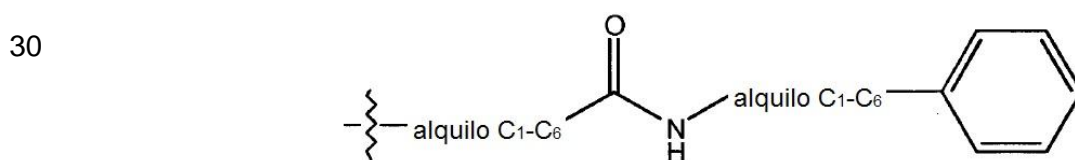
60 Cuando un grupo concreto está "**sustituido**" (por ejemplo, alquilo, cicloalquilo, fenilo, heteroarilo, etc.), ese grupo puede tener uno o más sustituyentes, preferentemente de uno a cinco sustituyentes, más preferentemente de uno a tres sustituyentes, lo más preferentemente de uno a dos sustituyentes, seleccionados independientemente de entre la lista de sustituyentes.

65 Con respecto a los sustituyentes, el término "**independientemente**" se refiere a que cuando es posible más de uno de tales sustituyentes, tales sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

5 Tal como se utiliza en el presente documento, la notación "*" indicará la presencia de un centro estereogénico. Cuando los compuestos según la presente invención tienen al menos un **centro quiral**, pueden existir por consiguiente como enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Debe entenderse que todos estos isómeros y mezclas de los mismos quedan comprendidos dentro del alcance de la presente invención. Preferentemente, cuando el compuesto está presente como un enantiómero, el enantiómero está presente en un exceso enantiomérico superior o igual a aproximadamente un 80%, más preferentemente, en un exceso enantiomérico superior o igual a aproximadamente un 90%, más preferentemente aún, en un exceso enantiomérico superior o igual a aproximadamente un 95%, más preferentemente aún, en un exceso enantiomérico superior o igual a aproximadamente un 98%, lo más preferentemente, en un exceso enantiomérico superior o igual a aproximadamente un 99%. De manera similar, cuando el compuesto está presente como un diastereómero, el diastereómero está presente a un exceso diastereomérico superior o igual a aproximadamente un 80%, más preferentemente, en un exceso diastereomérico superior o igual a aproximadamente un 90%, más preferentemente aún, en un exceso diastereomérico superior o igual a aproximadamente un 95%, más preferentemente aún, en un exceso diastereomérico superior o igual a aproximadamente un 98%, lo más preferentemente, en un exceso diastereomérico superior o igual a aproximadamente un 99%.

20 Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de la presente invención pueden existir como polimorfos y se entiende que, como tales, quedan incluidos en la presente invención. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes y se entiende que tales solvatos también quedan comprendidos dentro del alcance de la presente invención.

25 Bajo la nomenclatura convencional utilizada a lo largo de la presente descripción, se describe en primer lugar la porción terminal de la cadena lateral señalada, seguida de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. De esta manera, por ejemplo, un sustituyente "fenil alquilo C₁-C₆ aminocarbonil alquilo C₁-C₆" se refiere a un grupo de fórmula



40 Las abreviaturas utilizadas en la memoria descriptiva, particularmente en los Esquemas y Ejemplos, son las siguientes:

40	Boc o BOC	= <i>tert</i> -butoxicarbonilo
	Cbz	= Benciloxi-carbonilo
	DCM	= Diclorometano
	Reactivo de Dess-Martin	= [1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benciodoxol-3-(1 H)-ona]
45	DIPEA o DIEA	= Diisopropiletilamina
	DMF	= N,N-dimetilformamida
	DMSO	= Dimetilsulfoxido
	DTT	= Ditiotreitól
	EDC o EDCI	= 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida
50	EtOAc	= Acetato de etilo
	GR-AMC	= Glicina-arginina-amino-4-metil-cumarina
	GSH	= Glutathion
	HATU	= Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HBTU	= Hexafluorofosfato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
55	HEPES	= Ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperizin etanosulfónico
	HOBT o HOBt	= 1-hidroxibenzotriazol
	HPLC	= Cromatografía de líquidos de alto rendimiento
	MeOH	= Metanol
60	MOM	= Metoximetilo

65 Tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, la expresión "**forma aislada**" se referirá a que el compuesto está presente en una forma que es independiente de cualquier mezcla sólida con otro(s) compuesto(s), sistema de disolvente o entorno biológico. En una forma de realización, el compuesto de fórmula (I) se prepara como forma aislada.

Tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, la expresión "**compuesto sustancialmente puro**" se referirá a que el porcentaje molar de impurezas en el compuesto aislado es inferior a aproximadamente un 5 por ciento en moles, preferentemente inferior a aproximadamente un 2 por ciento en moles, más preferentemente, inferior a aproximadamente un 0,5 por ciento en moles, lo más preferentemente, inferior a aproximadamente un 0,1 por ciento en moles. En una forma de realización, el compuesto de fórmula (I) está presente en forma de compuesto sustancialmente puro.

Tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, la expresión "**sustancialmente libre de una(s) forma(s) salina(s) correspondiente(s)**" cuando se utiliza para describir el compuesto de fórmula (I), se referirá a que el porcentaje molar de la(s) forma(s) salina(s) correspondiente(s) en la base aislada de fórmula (I) es inferior a aproximadamente un 5 por ciento en moles, preferentemente inferior a aproximadamente un 2 por ciento en moles, más preferentemente, inferior a aproximadamente un 0,5 por ciento en moles, lo más preferentemente inferior a aproximadamente un 0,1 por ciento en moles. En una forma de realización, el compuesto de fórmula (I) está presente en una forma que está sustancialmente libre de la(s) forma(s) salina(s) correspondiente(s).

Tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, los términos "**tratar**", "**tratamiento**", y similares, incluirán el tratamiento y cuidado de un sujeto o paciente (preferentemente un mamífero, más preferentemente un ser humano) con el fin de combatir una enfermedad, afección o trastorno, e incluye la administración de un compuesto de la presente invención para prevenir la aparición de los síntomas o complicaciones, aliviar los síntomas o complicaciones o eliminar la enfermedad, afección o trastorno.

Tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, el término "**prevención**" incluirá (a) la reducción de la frecuencia de uno o más síntomas; (b) la reducción de la gravedad de uno o más síntomas; (c) retrasar o evitar el desarrollo de síntomas adicionales, y/o (d) retrasar o evitar del desarrollo de la enfermedad o afección.

Un experto en la materia reconocerá que cuando la presente invención se refiere a métodos de prevención, un sujeto que los necesita (es decir, un sujeto que necesita prevención) incluirá cualquier sujeto o paciente (preferentemente un mamífero, más preferentemente un ser humano) que ha experimentado o presentado al menos un síntoma del trastorno, enfermedad o afección que debe prevenirse. Además, un sujeto que lo necesita puede ser, además, un sujeto (preferentemente un mamífero, más preferentemente un ser humano) que no ha presentado ningún síntoma del trastorno, enfermedad o afección que debe prevenirse, pero que corre el riesgo de desarrollar dicho trastorno, enfermedad o afección según el criterio de un médico, clínico u otro profesional de la medicina. Por ejemplo, puede considerarse que el sujeto corre el riesgo de desarrollar un trastorno, enfermedad o afección (y por lo tanto que necesita prevención o tratamiento preventivo) como consecuencia del historial médico del sujeto, incluido, pero no limitado a, los antecedentes familiares, la predisposición, o la coexistencia (comorbilidad) de trastornos o afecciones, las pruebas genéticas, y similares.

El término "**sujeto**" tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un animal, preferentemente un mamífero, lo más preferentemente un ser humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimentación. Preferentemente, el sujeto ha experimentado y/o presentado al menos un síntoma de la enfermedad o trastorno a tratar y/o prevenir.

La expresión "**cantidad terapéuticamente eficaz**" tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a la cantidad de agente farmacéutico o compuesto activo que provoca la respuesta biológica o médica en un sistema tisular, un animal o un ser humano que busca un investigador, veterinario, médico u otro clínico, incluido el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "**composición**" pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea el resultado, directo o indirecto, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "**trastorno mediado por DPP-1**" incluirá cualquier afección, enfermedad o trastorno sobre el que pueda intervenir a través de la inhibición de la actividad de la DPP-1. Un experto en la materia reconocerá que los trastornos mediados por DPP-1 incluyen, pero no se limitan a

(a) trastornos del tracto respiratorio: incluidas las enfermedades obstructivas de las vías respiratorias como el asma, incluidos el asma bronquial, alérgico, intrínseco, extrínseco, inducido por el ejercicio, inducido por fármacos (incluidos el inducido por aspirina y AINE) e inducido por el polvo, tanto intermitente como persistente y de todos los niveles de gravedad, y otras causas de hiperreactividad de las vías respiratorias; la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); la bronquitis, incluida la bronquitis infecciosa y la eosinófila; el enfisema; la bronquiectasia; la fibrosis quística; la sarcoidosis; el pulmón de granjero y enfermedades afines; la neumonitis hipersensible; la fibrosis pulmonar, incluida la alveolitis fibrosante criptogénica, las neumonías intersticiales idiopáticas, la fibrosis que complica el tratamiento antineoplásico y

- 5 la infección crónica, incluida la tuberculosis y la aspergilosis y otras infecciones fúngicas; las complicaciones del trasplante de pulmón; los trastornos tromboticos y vasculíticos de la vasculatura pulmonar y la hipertensión pulmonar; la actividad antitusiva incluido el tratamiento de la tos crónica asociada con afecciones inflamatorias y secretoras de las vías respiratorias y la tos iatrogénica; la rinitis aguda y crónica incluidas la rinitis medicamentosa y la rinitis vasomotora; la rinitis alérgica estacional y perenne, incluida la rinitis nerviosa (fiebre del heno); la poliposis nasal; la infección vírica aguda incluidos el resfriado común y la infección por virus respiratorio sincicial, virus de la gripe, coronavirus (incluido SARS) y adenovirus;
- 10 (b) trastornos cutáneos: psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatosis eczematosas y reacciones de hipersensibilidad retardada; fito y fotodermatitis; dermatitis seborreica, dermatitis herpetiforme, liquen plano, liquen escleroso y atrófico, piodermia gangrenoso, sarcoidosis cutánea, lupus eritematoso discoide, pénfigo, penfigoide, epidermolisis bullosa, urticaria, angioderma, vasculitis, eritemas tóxicos y eosinofilia cutáneas, alopecia areata, calvicie de patrón masculino, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme; celulitis, tanto infecciosa como no infecciosa; paniculitis; linfomas cutáneos, cáncer de piel no melanoma y otras lesiones displásicas; trastornos inducidos por fármacos, incluidas las erupciones fijas medicamentosas;
- 15 (c) trastornos oculares: blefaritis, conjuntivitis, incluidas la conjuntivitis alérgica perenne y primaveral; iritis; uveítis anterior y posterior; coroiditis; trastornos autoinmunitarios, degenerativos o inflamatorios que afectan a la retina; oftalmítis, incluida la oftalmítis simpática; sarcoidosis; infecciones incluidas las víricas, bacterianas y fúngicas;
- 20 (d) trastornos genitourinarios: nefritis, incluidas la intersticial y la glomerulonefritis; síndrome nefrítico; cistitis, incluida cistitis (intersticial) aguda y crónica y úlcera de Hunner; uretritis aguda y crónica, prostatitis, epididimitis, ooforitis y salpingitis; vulvo-vaginitis, enfermedad de Peyronie; disfunción eréctil;
- 25 (e) trastornos de rechazo de aloinjerto: agudo o crónico después de, por ejemplo, trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel o córnea o después de una transfusión de sangre; o enfermedad crónica de injerto contra hospedador;
- 30 (f) trastornos alérgicos y autoinmunitarios, incluidos artritis reumatoide, síndrome de colon irritable, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Grave, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, púrpura trombocitopénica idiopática, fascitis eosinófila, síndrome de hiper-IgE, síndrome antifosfolípido y síndrome de Szary;
- 35 (g) cánceres: incluido el tratamiento de cánceres comunes, incluidos tumores de próstata, mama, pulmón, ovario, páncreas, intestino y colon, estómago, piel y cerebrales y tumores malignos que afectan a la médula ósea (incluidas las leucemias) y sistemas linfoproliferativos, tales como el linfoma de Hodgkin y no-Hodgkin; incluidos la prevención y el tratamiento de la enfermedad metastásica y la reaparición de tumores, y el síndrome paraneoplásico; y
- 40 (h) enfermedades infecciosas: enfermedades víricas tales como las verrugas genitales, las verrugas comunes, las verrugas plantares, la hepatitis B, la hepatitis C, el virus del herpes simple, el molusco contagioso, la viruela, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus del papiloma humano (VPH), el citomegalovirus (CMV), el virus de la varicela zóster (VZV), el rinovirus, el adenovirus, el coronavirus, la gripe, la parainfluenza; enfermedades bacterianas, tales como tuberculosis, lepra; otras enfermedades infecciosas tales como las enfermedades fúngicas, clamidia, cándida, aspergilo, meningitis criptocócica, *Pneumocystis carinii*, criptosporidiosis, histoplasmosis, toxoplasmosis, infección por tripanosoma y leishmaniasis.
- 45 También se describen métodos para el tratamiento y/o la prevención de un trastorno mediado por DPP-1; en los que el trastorno mediado por DPP-1 está seleccionado del grupo que consiste en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el asma, la lesión pulmonar aguda, el síndrome de distrés respiratorio del adulto, el aneurisma abdominal o torácico, la artritis reumatoide, la osteoartritis, la esclerosis múltiple, la sepsis y la taxoplasmosis.
- 50 También se describen métodos para el tratamiento y/o la prevención de un trastorno mediado por DPP-1; en los que el trastorno mediado por DPP-1 está seleccionado del grupo que consiste en la artritis reumatoide, el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la sepsis, el síndrome de colon irritable, la fibrosis quística y el aneurisma aórtico abdominal.
- 55 Tal como se establece más ampliamente en la presente descripción escrita, expresiones tales como "**por reacción**" y "**haciendo reaccionar**" se utilizan en el presente documento en referencia a una entidad química que es una cualquiera de: (a) la forma realmente mencionada de tal entidad química, y (b) cualquiera de las formas de tal entidad química en el medio en el que se está considerando el compuesto cuando se nombra.
- 60

Un experto en la materia reconocerá que, cuando no se especifique otra cosa, la(s) etapa(s) de reacción se realiza(n) en condiciones adecuadas, según métodos conocidos, para proporcionar el producto deseado. Un experto en la materia reconocerá además que, en la memoria descriptiva y las reivindicaciones tal como se presentan en el presente documento, cuando un reactivo o clase/tipo de reactivo (por ejemplo, base, disolvente, etc.) se menciona en más de una etapa de un proceso, los reactivos individuales están seleccionados independientemente para cada etapa de reacción y pueden ser iguales o diferentes entre sí. Por ejemplo, cuando dos etapas de un proceso mencionan una base orgánica o inorgánica como reactivo, la base orgánica o inorgánica seleccionada para la primera etapa puede ser igual a o diferente de la base orgánica o inorgánica de la segunda etapa. Además, un experto en la materia reconocerá que cuando una etapa de reacción de la presente invención puede llevarse a cabo en diversos disolventes o sistemas de disolventes, dicha etapa de reacción también puede llevarse a cabo en una mezcla de los disolventes o sistemas de disolventes adecuados.

Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas proporcionadas en el presente documento no están calificadas con el término "**aproximadamente**". Se entiende que se utilice explícitamente o no el término "aproximadamente", cada cantidad proporcionada en el presente documento pretende referirse al valor real proporcionado y también pretende referirse a la aproximación a tal valor proporcionado que se deduce razonablemente en base a la experiencia en la materia, incluidas las aproximaciones debidas a las condiciones experimentales y/o de medición para tal valor proporcionado.

Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas del presente documento se mencionan como un intervalo entre aproximadamente la cantidad X y aproximadamente la cantidad Y. Se entiende que cuando se menciona un intervalo, el intervalo no queda limitado a los límites superior e inferior mencionados, sino que incluye el intervalo completo desde aproximadamente la cantidad X hasta aproximadamente la cantidad Y, o cualquier intervalo en el mismo.

Los ejemplos de disolventes, bases, temperaturas de reacción y otros parámetros de reacción y componentes adecuados se proporcionan en las descripciones detalladas que se presentan más adelante en el presente documento. Un experto en la materia reconocerá que el listado de dichos ejemplos no pretende limitar y no debe interpretarse en modo alguno como limitativo de la invención que se expone en las reivindicaciones que siguen posteriormente.

Tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, la expresión "**disolvente aprótico**" se refiere a cualquier disolvente que no cede un protón. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a DMF, 1,4-dioxano, THF, acetonitrilo, piridina, 1,2-dicloroetano, diclorometano, MTBE, tolueno, acetona, y similares.

Tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, la expresión "**grupo saliente**" se refiere a un grupo o átomo cargado o no cargado que sale durante una reacción de sustitución o desplazamiento. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, Br, Cl, I, mesilato, tosilato, y similares.

Tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, la expresión "**grupo protector de nitrógeno**" se referirá a un grupo que puede unirse a un átomo de nitrógeno para proteger dicho átomo de nitrógeno de su participación en una reacción y que puede eliminarse fácilmente después de la reacción. Los grupos protectores de nitrógeno adecuados incluyen, pero no se limitan a, carbamatos - grupos de fórmula -C(O)OR en la que R es por ejemplo metilo, etilo, t-butilo, bencilo, feniletilo, CH₂=CH-CH₂-, y similares; amidas - grupos de fórmula -C(O)-R' en la que R' es por ejemplo metilo, fenilo, trifluorometilo, y similares; derivados N-sulfonilo - grupos de fórmula -SO₂-R" en la que R" es por ejemplo toluilo, fenilo, trifluorometilo, 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-il-, 2,3,6-trimetil-4-metoxibenceno, y similares. Pueden encontrarse otros grupos protectores de nitrógeno adecuados en textos tales como T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991.

Tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, la expresión "**grupo protector de oxígeno**" se referirá a un grupo que puede unirse a un átomo de oxígeno para proteger dicho átomo de oxígeno de su participación en una reacción y que puede eliminarse fácilmente después de la reacción. Los grupos protectores de oxígeno adecuados incluyen, pero no se limitan a, acetilo, benzóilo, t-butil-dimetilsililo, trimetilsililo (TMS), MOM, THP, y similares. Pueden encontrarse otros grupos protectores de oxígeno adecuados en textos tales como T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991.

Un experto en la materia reconocerá que cuando una etapa de reacción de la presente invención pueda llevarse a cabo en diversos disolventes o sistemas de disolventes, dicha etapa de reacción también podrá llevarse a cabo en una mezcla de los disolventes o sistemas de disolventes adecuados.

Cuando los procesos para la preparación de los compuestos según la invención dan lugar a una mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales tales como la cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica o pueden prepararse enantiómeros individuales mediante síntesis enantioespecífica o por resolución. Los compuestos pueden resolverse, por ejemplo, en sus

enantiómeros componentes mediante técnicas convencionales, tales como la formación de pares diastereoméricos por formación de sal con un ácido ópticamente activo, tal como ácido (-)-di-p-toluoil-D-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-L-tartárico seguido de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden resolverse por formación de amidas o ésteres diastereoméricos, seguido de separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral. Como alternativa, los compuestos pueden resolverse utilizando una columna de HPLC quiral.

Además, puede utilizarse la HPLC quiral frente a un patrón para determinar el porcentaje de exceso enantiomérico (% ee). El exceso enantiomérico puede calcularse de la siguiente manera,

$$[(R\text{moles}-S\text{moles})/(R\text{moles}+S\text{moles})] \times 100\%$$

en la que Rmoles y Smoles son las fracciones molares R y S en la mezcla de manera que Rmoles + Smoles = 1. Como alternativa, el exceso enantiomérico puede calcularse a partir de las rotaciones específicas del enantiómero deseado y la mezcla puede prepararse de la siguiente manera:

$$ee = ([\alpha\text{-obs}] / [\alpha\text{-max}]) \times 100.$$

Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto puede conseguirse por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores pueden eliminarse en una etapa posterior conveniente utilizando métodos conocidos de la técnica.

Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de la presente invención se refieren a "**sales farmacéuticamente aceptables**" no tóxicas. Sin embargo, pueden resultar útiles otras sales en la preparación de los compuestos según la presente invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales de los compuestos farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de adición de ácido que pueden formarse, por ejemplo, mezclando una solución del compuesto con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Además, cuando los compuestos de la invención portan un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario. Por lo tanto, las sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen, pero no se limitan a, las siguientes: acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato cálcico, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicililarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio de N-metilglucamina, oleato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teocato, tosilato, trietioduro y valerato.

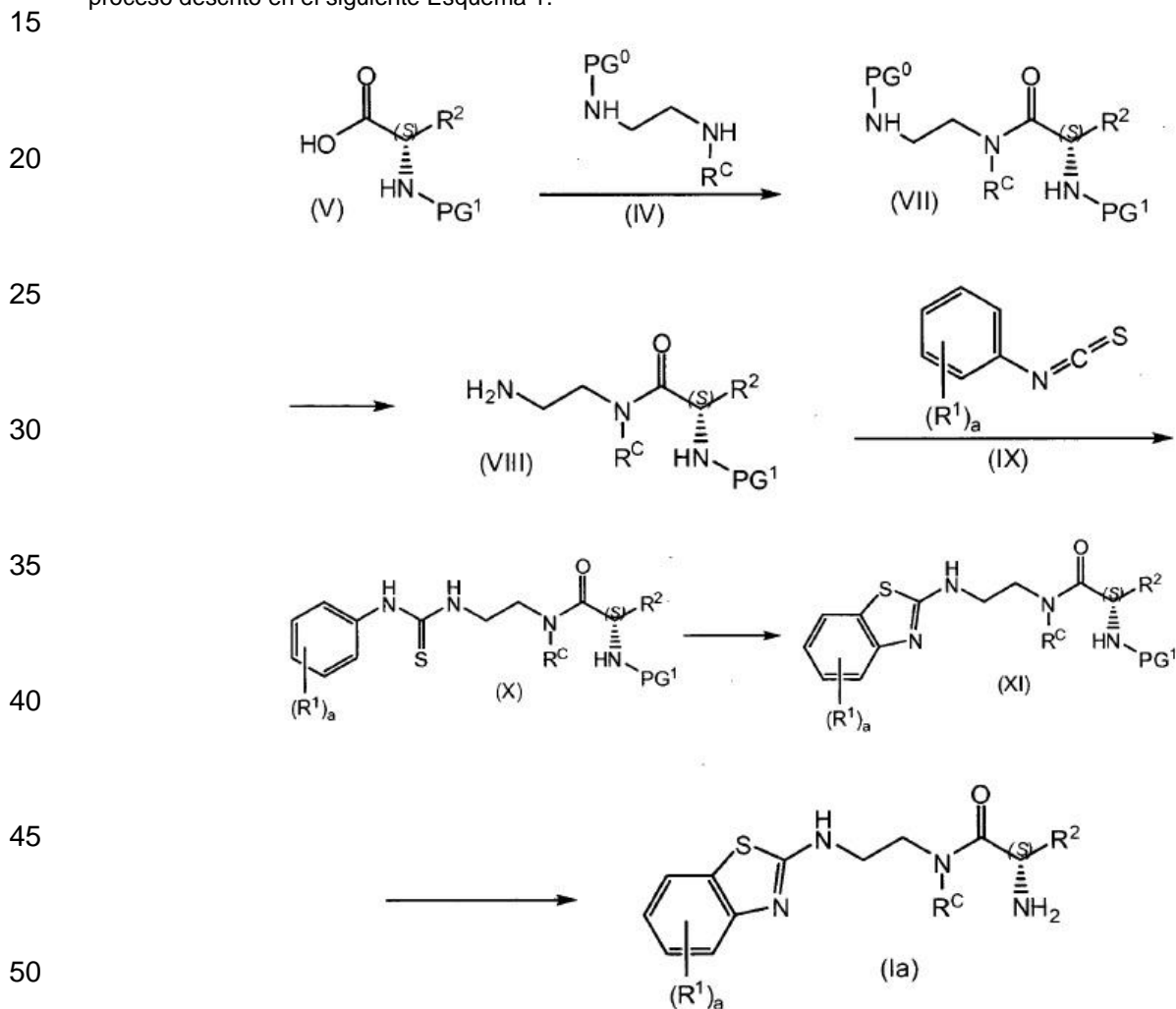
Los ácidos representativos que pueden utilizarse en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: ácidos, incluidos ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido alginico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfónico, ácido (+)-(1 S)-alcanfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico, ácido L-glutámico, ácido α -oxo-glutámico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido (\pm)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido (\pm)-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebaico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico y ácido undecilénico.

Las bases representativas que pueden utilizarse en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, las siguientes: bases, incluidas amoniaco, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido cálcico, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxietyl)-morfolina, piperazina,

hidróxido potásico, 1-(2-hidroxiethyl)-pirrolidina, amina secundaria, hidróxido sódico, trietanolamina, trometamina e hidróxido de zinc.

5 También se describen profármacos de los compuestos de la presente invención. En general, tales profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que son fácilmente convertibles *in vivo* en el compuesto necesario. Por lo tanto, en los métodos de tratamiento que se describen en el presente documento, el término "administrar" abarcará el tratamiento de los diversos trastornos descritos con el compuesto descrito específicamente o con un compuesto que puede no estar descrito específicamente, pero que se convierte en el compuesto especificado *in vivo* después de ser administrado al paciente. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados profármaco adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

15 Los compuestos de fórmula (I) en la que X es S y L es $-NH-CH_2CH_2-NR^C-$ pueden prepararse según el proceso descrito en el siguiente Esquema 1.



Esquema 1

55 Por consiguiente, un compuesto convenientemente sustituido de fórmula (V), en la que PG^1 es un grupo protector de nitrógeno convenientemente seleccionado tal como $-C(O)CF_3$, Boc, CBz, y similares, un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante métodos conocidos, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (IV) convenientemente sustituido, en la que PG^0 es un grupo protector de nitrógeno convenientemente seleccionado tal como Boc, CBz, y similares, un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante métodos conocidos; en presencia de un sistema de acoplamiento convenientemente seleccionado tal como HOBt en combinación con EDC, y similares; en presencia de una base orgánica convenientemente seleccionada tal como TEA, DIPEA, piridina, y similares; en un disolvente orgánico convenientemente seleccionado tal como DCM, DMF, y similares; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (VII).

60

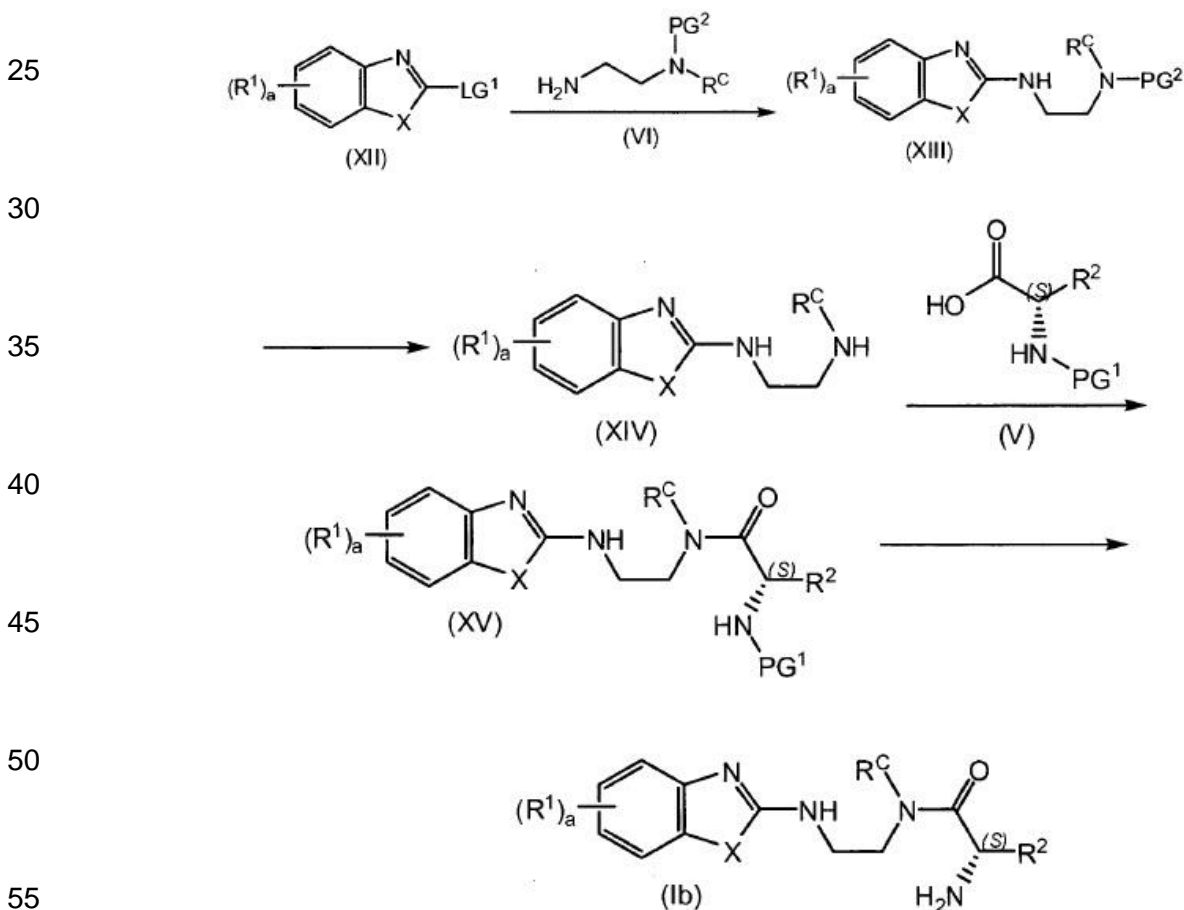
El compuesto de fórmula (VII) se desprotege selectivamente según métodos conocidos, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (VIII). Por ejemplo, cuando PG⁰ es CBz, el compuesto de fórmula (VII) se desprotege por reacción con 1,4-ciclohexadieno o paladio sobre carbono al 10%, en un disolvente tal como etanol.

5 El compuesto de fórmula (VIII) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (IX) convenientemente sustituido, un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante métodos conocidos, en un disolvente orgánico convenientemente seleccionado tal como DCM, THF, cloroformo, y similares, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (X).

10 El compuesto de fórmula (X) se hace reaccionar con tribromuro de bencil-trimetilamonio, un compuesto conocido, en un disolvente orgánico convenientemente seleccionado tal como DCM, 1,2-dimetoxietano, acetonitrilo, y similares, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XI).

15 El compuesto de fórmula (XI) se desprotege según métodos conocidos, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (Ia). Por ejemplo, cuando PG¹ es -C(O)CF₃, el compuesto de fórmula (XI) se desprotege por reacción con una base convenientemente seleccionada tal como NaOH, LiOH, y similares, en un disolvente convenientemente seleccionado tal como THF, agua, y similares.

20 Como alternativa, pueden prepararse compuestos de fórmula (I) en la que L es -NH-CH₂CH₂-N(R^C)- según el proceso descrito en el siguiente Esquema 2.



Esquema 2

60 Por consiguiente, un compuesto de fórmula (XII) convenientemente sustituido, en la que LG¹ es un grupo saliente convenientemente seleccionado tal como bromo, cloro, y similares, un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante métodos conocidos, se hace reaccionar con un compuesto convenientemente sustituido de fórmula (VI), en la que PG² es un grupo protector de nitrógeno convenientemente seleccionado tal como Boc, CBz, y similares, un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante métodos conocidos; en presencia de una base orgánica tal como DIPEA, TEA, piridina, y similares; en un disolvente orgánico convenientemente seleccionado tal como NMP, DMF, y similares; preferentemente a una temperatura elevada en el intervalo comprendido entre

65

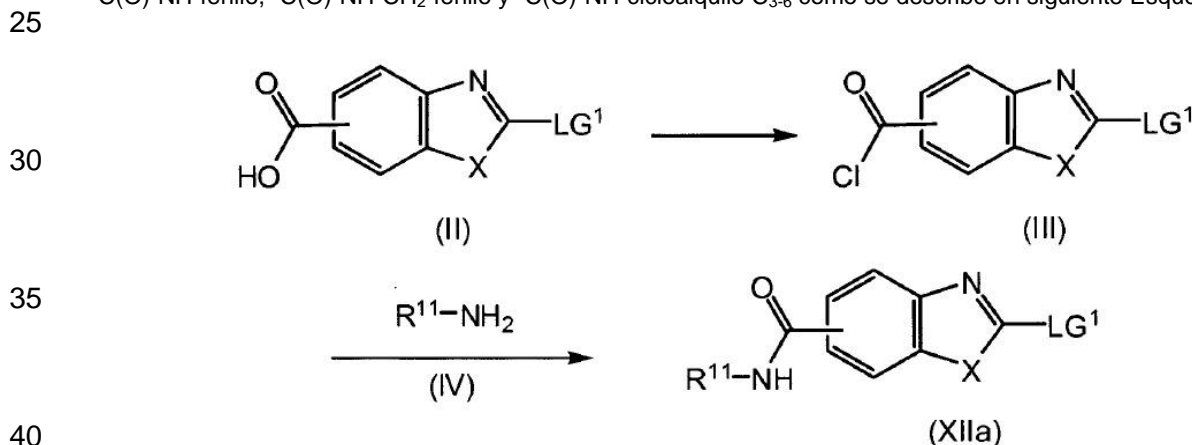
aproximadamente 80°C y aproximadamente 125°C, por ejemplo, a aproximadamente 120°C; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XIII).

5 El compuesto de fórmula (XIII) se desprotege según métodos conocidos, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XIV). Por ejemplo, cuando PG² es Boc, el compuesto de fórmula (XIII) se desprotege por reacción con un ácido convenientemente seleccionado tal como HCl, TFA, y similares, en un disolvente orgánico convenientemente seleccionado tal como 1,4-dioxano, DCM, y similares.

10 El compuesto de fórmula (XIV) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (V) convenientemente sustituido, en la que PG¹ es un grupo protector de nitrógeno convenientemente seleccionado tal como Boc, CBz, y similares, un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante métodos conocidos; en presencia de un sistema de acoplamiento convenientemente seleccionado tal como HOBt en combinación con EDCI, y similares; en presencia de una base orgánica convenientemente seleccionada tal como TEA, DIPEA, piridina, y similares; en un disolvente orgánico convenientemente seleccionado tal como DCM, DMF, y similares; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XV).

20 El compuesto de fórmula (XV) se desprotege según métodos conocidos para producir el correspondiente compuesto de fórmula (Ib). Por ejemplo, cuando PG³ es Boc, el compuesto de fórmula (XV) se desprotege por reacción con un ácido convenientemente seleccionado tal como HCl, TFA, y similares, en un disolvente orgánico convenientemente seleccionado tal como 1,4-dioxano, DCM, y similares.

25 Un experto en la materia reconocerá que pueden prepararse compuestos de fórmula (XII) en la que a es 1 y en la que R¹ está seleccionado del grupo que consiste en -C(O)-NR^AR^B, -C(O)-NH-(alquilo C₁₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄), -C(O)-NH-fenilo, -C(O)-NH-CH₂-fenilo y -C(O)-NH-cicloalquilo C₃₋₆ como se describe en siguiente Esquema 3.



Esquema 3

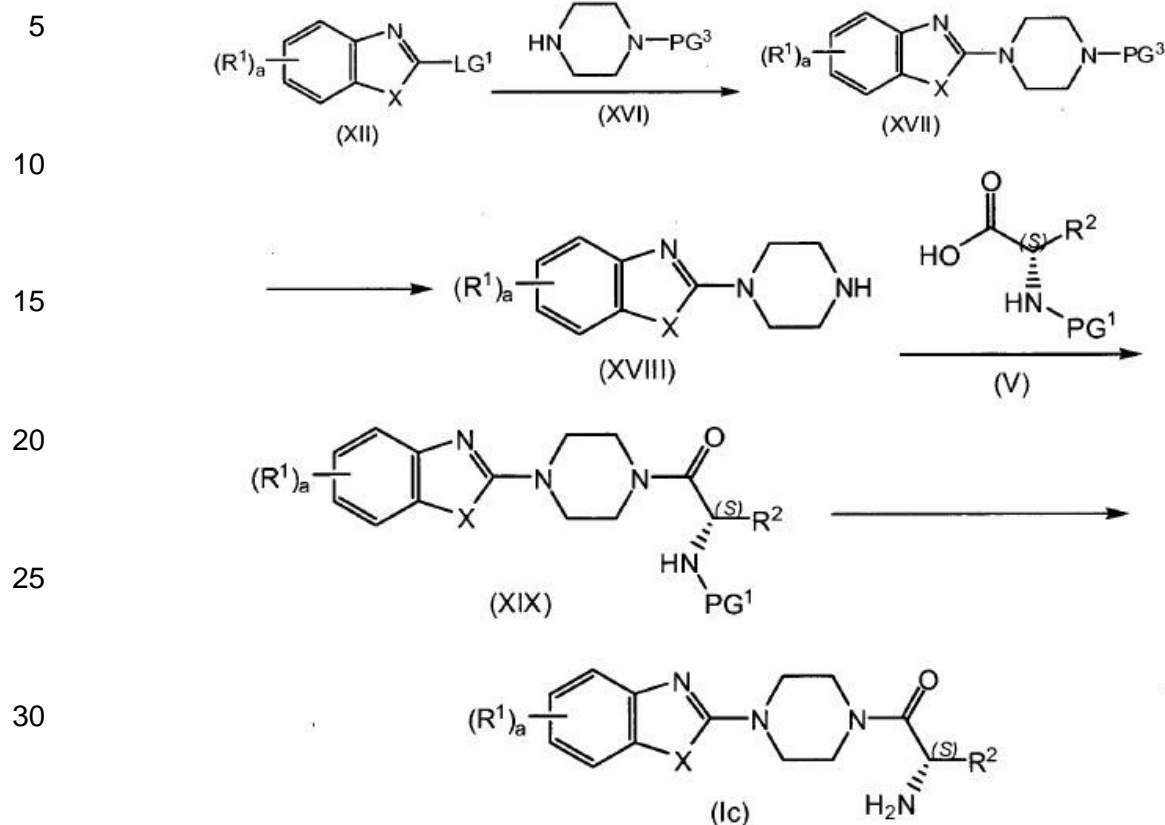
45 Por consiguiente, un compuesto de fórmula (II) convenientemente sustituido, en la que LG¹ es un grupo saliente convenientemente seleccionado tal como bromo, cloro, y similares, un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante métodos conocidos, se hace reaccionar con una fuente de cloro convenientemente seleccionada tal como cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, y similares; en presencia de una cantidad catalítica de DMF; en un disolvente convenientemente seleccionado tal como DCM, THF, y similares; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (III).

50 El compuesto de fórmula (III) se hace reaccionar con una amina convenientemente sustituida, un compuesto de fórmula (IV), en la que R¹¹ es -NR^AR^B, -NH-(alquilo C₁₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄), -NH-fenilo, -NH-CH₂-fenilo y -NH-cicloalquilo C₃₋₆, un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante métodos conocidos; en presencia de una base orgánica tal como DIPEA, TEA, piridina, y similares; en un disolvente orgánico aprótico tal como DCM, THF, cloroformo, y similares; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XIIIa).

Los compuestos de fórmula (I) en la que L es



pueden prepararse según el proceso esbozado en el siguiente Esquema 4.



Esquema 4

40 Por consiguiente, un compuesto de fórmula (XII) convenientemente sustituido, en la que LG^1 es un grupo saliente convenientemente seleccionado tal como bromo, cloro, y similares, un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante métodos conocidos, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (XVI) convenientemente sustituido, en la que PG^3 es un grupo protector de nitrógeno convenientemente seleccionado tal como BOC, CBz, y similares, un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante métodos conocidos; en presencia de una base orgánica convenientemente seleccionada tal como DIPEA, TEA, piridina, y similares; en un disolvente orgánico convenientemente seleccionado tal como NMP, DMF, y similares; preferentemente a una temperatura elevada en el intervalo comprendido entre aproximadamente 80°C y aproximadamente 125°C , por ejemplo, a aproximadamente 120°C ; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XVII).

50 El compuesto de fórmula (XVII) se desprotege según métodos conocidos, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XVIII). Por ejemplo, cuando PG^3 es Boc, el compuesto de fórmula (XVII) se desprotege por reacción con un ácido convenientemente seleccionado tal como HCl, TFA, y similares, en un disolvente orgánico convenientemente seleccionado tal como 1,4-dioxano, DCM, y similares.

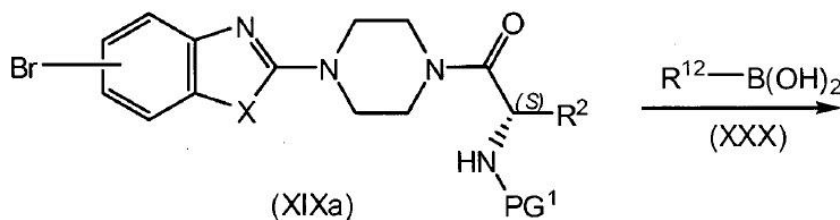
55 El compuesto de fórmula (XVIII) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (V) convenientemente sustituido, en la que PG^1 es un grupo protector de nitrógeno convenientemente seleccionado tal como $\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$, Boc, CBz, y similares, un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante métodos conocidos, en presencia de un sistema de acoplamiento convenientemente seleccionado tal como HOBt en combinación con EDCI, y similares; en presencia de una base orgánica convenientemente seleccionada tal como TEA, DIPEA, piridina, y similares; en un disolvente orgánico convenientemente seleccionado tal como DCM, DMF, y similares; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XIX).

60 El compuesto de fórmula (XIX) se desprotege según métodos conocidos para producir el correspondiente compuesto de fórmula (Ic). Por ejemplo, cuando PG^1 es Boc, el compuesto de fórmula (XIX) se desprotege por reacción con un ácido convenientemente seleccionado tal como HCl, TFA, y similares, en un disolvente orgánico convenientemente seleccionado tal como 1,4-dioxano, DCM, y similares.

Un experto en la materia reconocerá que, como alternativa, los compuestos de fórmula (Ic) en la que R¹ está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 6 miembros y benzo[d][1,3]dioxolilo, pueden prepararse mediante la reacción que se describe en el siguiente Esquema 5.

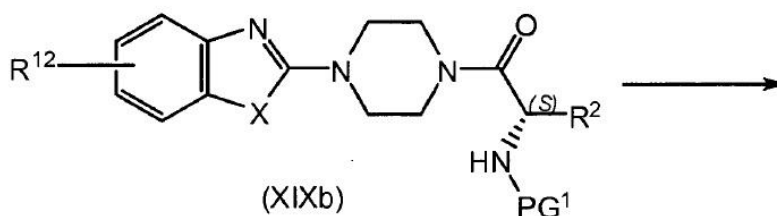
5

10



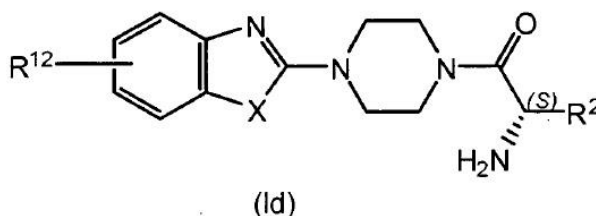
15

20



25

30



Esquema 5

35

40

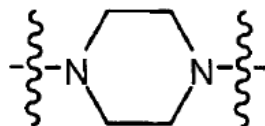
Por consiguiente, un compuesto de fórmula (XIXa) convenientemente sustituido, un compuesto de fórmula (XIX) en la que a es 1 y R¹ es bromo, preparado por ejemplo como se describe en el Esquema 4 anterior, se hace reaccionar con un compuesto de ácido borónico de fórmula (XXX) convenientemente sustituido, en la que R¹² está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 6 miembros y benzo[d][1,3]dioxolilo, un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante métodos conocidos; en presencia de un agente de acoplamiento convenientemente seleccionado tal como Pd(PPh₃)₄, Pd(OAc)₂, Pd(dppf)Cl₂, y similares; en presencia de una base inorgánica convenientemente seleccionado tal como K₂CO₃, y similares; en un disolvente o mezcla de los mismos convenientemente seleccionado, tal como 1,4-dioxano, agua, una mezcla de THF y agua, y similares; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XIXb).

45

El compuesto de fórmula (XIXb) se desprotege según métodos conocidos, por ejemplo, como se describe en el Esquema 4 anterior, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (Id).

50

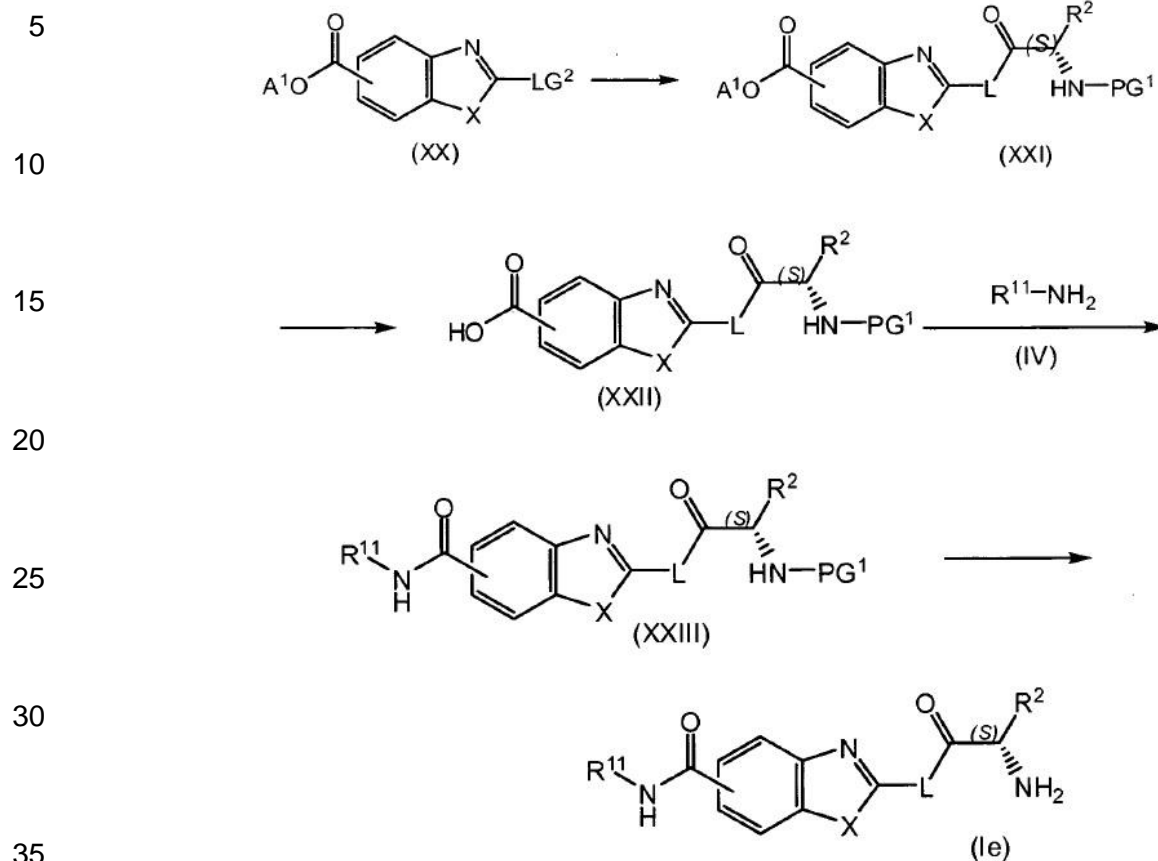
Como alternativa, los compuestos de fórmula (I) en la que L es



55

60

o -NH-CH₂CH₂-N(R^C)- y en la que R¹ está seleccionado del grupo que consiste en -C(O)-NR^AR^B, -C(O)-NH-(alquilo C₁₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄), -C(O)-NH-fenilo, -C(O)-NH-CH₂-fenilo y -C(O)-NH-cicloalquilo C₃₋₆, pueden prepararse según el proceso descrito en el siguiente Esquema 6.



Esquema 6

40 Por consiguiente, un compuesto de fórmula (XX) convenientemente sustituido, en la que A^1 es alquilo C_{1-4} ,
 41 preferentemente metilo o etilo, y en la que LG^2 es un grupo saliente convenientemente seleccionado tal como bromo,
 42 cloro, y similares, un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante métodos conocidos, se hace
 43 reaccionar como se describe en el presente documento, para producir el correspondiente compuesto de fórmula
 44 (XXI), en la que PG^1 es un grupo protector de nitrógeno convenientemente seleccionado tal como Boc, CBz, y
 45 similares. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (XX) puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula (VI)
 46 convenientemente sustituido, desprotegerse y a continuación hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula (V)
 47 convenientemente sustituido, según el proceso esbozado en el Esquema 2 anterior. Como alternativa, el compuesto
 48 de fórmula (XX) puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula (XVI) convenientemente sustituido,
 49 desprotegerse y a continuación hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula (V) convenientemente sustituido,
 50 según el proceso esbozado en el Esquema 4 anterior.

51 El compuesto de fórmula (XXI) se hace reaccionar con una base convenientemente seleccionada tal como
 52 NaOH, LiOH, y similares; en un disolvente orgánico convenientemente seleccionado tal como metanol, etanol, y
 53 similares; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XXII).

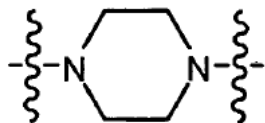
54 El compuesto de fórmula (XXII) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (IV) convenientemente
 55 sustituido, en la que R^{11} es $-NR^A R^B$, $-NH$ -(alquilo C_{1-4})-O-(alquilo C_{1-4}), $-NH$ -fenilo, $-NH-CH_2$ -fenilo y $-NH$ -cicloalquilo
 56 C_{3-6} , un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante métodos conocidos; en presencia de un agente
 57 de acoplamiento convenientemente seleccionado tal como HBTU, HATU, PyBOP, y similares; en presencia de una
 58 base orgánica convenientemente seleccionada tal como TEA, DIPEA, piridina, y similares; en un disolvente orgánico
 59 convenientemente seleccionado tal como DMF, y similares; para producir el correspondiente compuesto de fórmula
 60 (XXIII) deseado.

61 El compuesto de fórmula (XXIII) se desprotege según métodos conocidos, para producir el correspondiente
 62 compuesto de fórmula (le). Por ejemplo, cuando PG^1 es Boc, el compuesto de fórmula (XIX) se desprotege por

reacción con un ácido convenientemente seleccionado tal como HCl, TFA, y similares, en un disolvente orgánico convenientemente seleccionado tal como 1,4-dioxano, DCM, y similares.

Los compuestos de fórmula (I) en la que L es

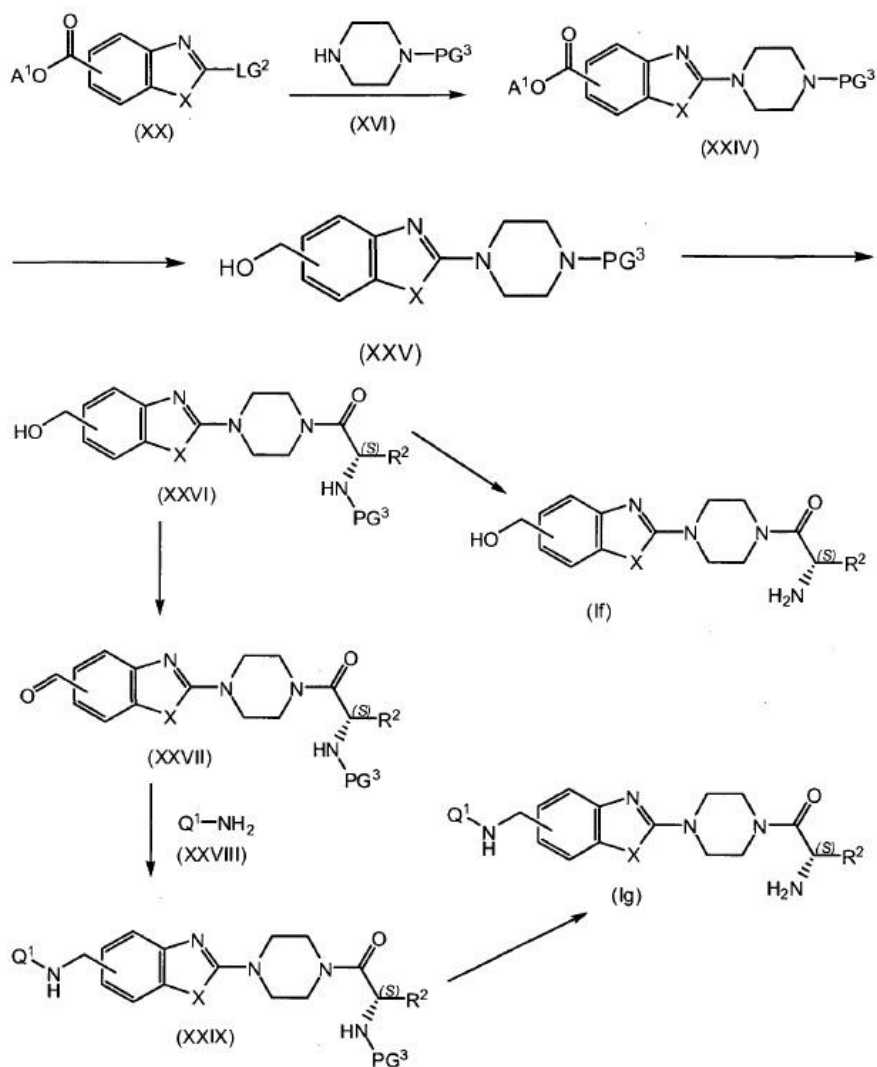
5



10

y en la que R¹ es -CH₂-OH o -CH₂-NH-cicloalquilo C₃₋₆, pueden prepararse según el proceso esbozado en el siguiente Esquema 7.

15



Esquema 7

60

Por consiguiente, un compuesto de fórmula (XX) convenientemente sustituido, en la que A¹ es alquilo C₁₋₄, preferentemente metilo o etilo y en la que LG² es un grupo saliente convenientemente seleccionado tal como bromo, cloro, y similares, un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante métodos conocidos, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (XVI), en la que PG³ es un grupo protector de nitrógeno convenientemente seleccionado tal como Boc, CBz, y similares, un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante métodos conocidos; en presencia de una base inorgánica convenientemente seleccionada tal como K₂CO₃, Cs₂CO₃, y similares; en un disolvente orgánico convenientemente seleccionado tal como acetonitrilo, DMF, y similares; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XXIV).

65

5 El compuesto de fórmula (XXIV) se hace reaccionar con un agente reductor convenientemente seleccionado tal como LiBH_4 , LiAlH_4 , NaBH_4 , y similares; en un disolvente orgánico convenientemente seleccionado tal como THF, éter dietílico, y similares; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XXV).

A continuación, el compuesto de fórmula (XXV) se desprotege según métodos conocidos, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (V) convenientemente sustituido, como se describe en el Esquema 4 anterior, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XXVI).

10 A continuación, el compuesto de fórmula (XXVI) se desprotege según métodos conocidos, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (If), un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 es hidroximetilo.

15 Como alternativa, el compuesto de fórmula (XXVI) se hace reaccionar con un agente de oxidación convenientemente seleccionado tal como reactivo de Dess-Martin, clorocromato de piridinio (PCC), una mezcla de DMS/cloruro de oxalilo, y similares; en un disolvente orgánico convenientemente seleccionado tal como DCM, acetonitrilo, y similares; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XXVII).

20 El compuesto de fórmula (XXVII) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (XXVIII) convenientemente sustituido, en la que Q^1 es cicloalquilo C_{3-6} , un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante métodos conocidos; en presencia de un agente reductor convenientemente seleccionado tal como $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$, NaCNBH_3 , y similares; en un disolvente orgánico convenientemente seleccionado tal como DCM, dicloroetano, metanol, y similares; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XXIX).

25 El compuesto de fórmula (XXIX) se desprotege según métodos conocidos, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (Ig). Por ejemplo, cuando PG^1 es BOC, el compuesto de fórmula (XXIX) se desprotege por reacción con un ácido convenientemente seleccionado tal como HCl, TFA, y similares, en un disolvente orgánico convenientemente seleccionado tal como 1,4-dioxano, DCM, y similares.

30 Un experto en la materia reconocerá que pueden prepararse de manera similar compuestos de fórmula (I) en la que L es $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^C)-$, según el proceso descrito en el Esquema 7 anterior, seleccionando y sustituyendo el compuesto de fórmula (XVI) por un compuesto de fórmula (VI) convenientemente sustituido.

35 La presente invención comprende adicionalmente composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de fórmula (I) con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos de la invención descritos en el presente documento como principio activo pueden prepararse mezclando íntimamente el compuesto o los compuestos con un vehículo farmacéutico según técnicas farmacéuticas convencionales de preparación de compuestos. El vehículo puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la vía de administración deseada (por ejemplo, oral, parenteral). Por lo tanto, para preparaciones orales líquidas tales como suspensiones, elixires y soluciones, los vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, saporíferos, conservantes, estabilizadores, colorantes, y similares; para preparaciones orales sólidas tales como polvos, cápsulas y comprimidos, los vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, disgregantes, y similares. Las preparaciones orales sólidas también pueden recubrirse con sustancias tales como azúcares o dotarse de recubrimiento entérico a fin de modular el sitio principal de absorción. Para la administración parenteral, el vehículo consistirá normalmente en agua estéril y pueden añadirse otros ingredientes para aumentar la solubilidad o la conservación. También pueden prepararse suspensiones o soluciones inyectables utilizando vehículos acuosos junto con aditivos apropiados.

50 Para preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se mezcla íntimamente uno o más compuestos de la presente invención como principio activo con un vehículo farmacéutico según técnicas farmacéuticas convencionales de preparación de compuestos, vehículo que puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral tal como intramuscular. En la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales. Por lo tanto, para preparaciones orales líquidas tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones, los vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, saporíferos, conservantes, colorantes, y similares; para preparaciones orales sólidas tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas, comprimidos oblongos, cápsulas de gelatina y comprimidos, los vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, disgregantes, y similares. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse de azúcar o dotarse de recubrimiento entérico mediante técnicas convencionales. Para las parenterales, el vehículo comprenderá normalmente agua estéril, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo para fines tales como facilitar la solubilidad o para su conservación. También pueden prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse agentes de suspensión vehículos líquidos apropiados, y similares. Las composiciones farmacéuticas del presente documento contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, cucharadita, y similares, una

cantidad del principio activo necesaria para suministrar una dosis eficaz como se ha descrito anteriormente. Las composiciones farmacéuticas del presente documento contendrán, por unidad de dosificación unitaria, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharadita, y similares, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1.000 mg o cualquier cantidad o intervalo en el mismo, y puede administrarse a una dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día o cualquier cantidad o intervalo en el mismo. Sin embargo, pueden variarse las dosificaciones dependiendo de la necesidad de los pacientes, la gravedad de la afección tratada y el compuesto empleado. Puede utilizarse tanto la administración diaria como la dosificación post-periódica.

Preferentemente, estas composiciones están en formas de dosificación unitarias tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, suspensiones o soluciones parenterales estériles, aerosoles medidos o pulverizadores líquidos, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectables o supositorios; para la administración oral, parenteral, intranasal, sublingual o rectal, o para la administración por inhalación o insuflación. Como alternativa, la composición puede presentarse en una forma adecuada para la administración una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, puede concebirse una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal decanoato, para proporcionar una preparación depot para inyección intramuscular. Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, se mezcla el principio activo principal con un vehículo farmacéutico, por ejemplo, ingredientes convencionales de formación de comprimidos tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo agua, para formar una composición de preformulación sólida que contenga una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. Al referirse a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se entiende que el principio activo está disperso de manera uniforme por toda la composición de manera que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. A continuación, se subdivide esta composición de preformulación sólida en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen de 0,01 mg a aproximadamente 1.000 mg del principio activo de la presente invención. Los comprimidos o píldoras de la nueva composición pueden estar recubiertos o estar preparados de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o la píldora pueden comprender un componente de dosificación interno y un componente de dosificación externo, estando el último en forma de envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o se retarde su liberación. Para tales capas o recubrimientos entéricos pueden utilizarse diversos materiales, incluyendo tales materiales varios ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que pueden incorporarse las nuevas composiciones de la presente invención para la administración por vía oral o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes convenientemente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes de dispersión o de suspensión para las suspensiones acuosas, incluyen gomas sintéticas y naturales tales como tragacanto, acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

Los métodos de tratamiento descritos en la presente invención también pueden llevarse a cabo utilizando una composición farmacéutica que comprenda cualquiera de los compuestos tal como se definen en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede contener entre aproximadamente 0,01 mg y aproximadamente 1.000 mg del compuesto o cualquier cantidad o intervalo en el mismo; preferentemente de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 500 mg del compuesto o cualquier cantidad o intervalo en el mismo, y puede componerse en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. Los vehículos incluyen excipientes farmacéuticos necesarios e inertes, incluidos, pero no limitados a, aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, saborizantes, edulcorantes, conservantes, colorantes y recubrimientos. Las composiciones adecuadas para la administración oral incluyen formas sólidas, tales como píldoras, comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas (incluyendo cada uno formulaciones de liberación inmediata, de liberación temporalizada y de liberación sostenida), gránulos, y polvos, y formas líquidas tales como soluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones. Las formas útiles para la administración parenteral incluyen suspensiones, emulsiones y soluciones estériles.

Ventajosamente, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una sola dosis diaria o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales adecuados o mediante parches cutáneos transdérmicos bien conocidos por los expertos en la técnica. Para administrarse en forma de sistema de administración transdérmico, la administración de la dosificación será, por supuesto, continua en lugar de intermitente durante todo el régimen de dosificación.

Por ejemplo, para la administración oral en forma de comprimido o cápsula, el componente farmacéutico activo puede combinarse con un vehículo inerte oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, glicerol, agua, y similares. Por otra parte, cuando se desee o resulte necesario, también pueden incorporarse en la

mezcla lubricantes, disgregantes, colorantes y aglutinantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto u oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico, y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano, y similares.

Las formas líquidas en agentes de suspensión o de dispersión convenientemente aromatizados tales como las gomas sintéticas y naturales, por ejemplo, tragacanto, acacia, metilcelulosa, y similares. Para la administración parenteral, se desean suspensiones y soluciones estériles. Cuando se desea la administración intravenosa se emplean preparaciones isotónicas que contienen generalmente conservantes adecuados.

Para preparar una composición farmacéutica de la presente invención, se mezcla íntimamente un compuesto de fórmula (I) como principio activo con un vehículo farmacéutico según las técnicas farmacéuticas convencionales de preparación de compuestos, vehículo que puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración (por ejemplo oral o parenteral). Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados son bien conocidos en la técnica. Las descripciones de algunos de estos vehículos farmacéuticamente aceptables pueden encontrarse en *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*, publicado por la Asociación Farmacéutica Americana y la Sociedad Farmacéutica de Gran Bretaña.

Los métodos de formulación de composiciones farmacéuticas se han descrito en numerosas publicaciones tales como *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, segunda edición, revisada y ampliada, volúmenes 1-3, editado por Lieberman *et al.*; *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications*, volúmenes 1-2, editado por Avis *et al.*; y *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*, volúmenes 1-2, editado por Lieberman *et al.*; publicado por Marcel Dekker, Inc.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en cualquiera de las composiciones anteriormente indicadas y según los regímenes de dosificación establecidos en la técnica siempre que se necesite el tratamiento de trastornos mediados por DPP-1.

La dosificación diaria de los productos puede variar en un amplio intervalo de 0,1 mg a aproximadamente 10.000 mg diarios por ser humano adulto, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo. Para la administración oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en forma de comprimidos que contienen aproximadamente 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250, 500 y 1.000 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente a tratar. Normalmente se suministra una cantidad eficaz del fármaco a un nivel de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día o cualquier cantidad o intervalo en el mismo. Preferentemente, el intervalo es de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 50,0 mg/kg de peso corporal al día o cualquier cantidad o intervalo en el mismo. Más preferentemente, de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 25,0 mg/kg de peso corporal al día o cualquier cantidad o intervalo en el mismo. Más preferentemente, de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 15,0 mg/kg de peso corporal al día o cualquier cantidad o intervalo en el mismo. Más preferentemente, de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10,0 mg/kg de peso corporal al día o cualquier cantidad o intervalo en el mismo. Más preferentemente, de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 5,0 mg/kg de peso corporal al día o cualquier cantidad o intervalo en el mismo. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces al día.

Los expertos en la técnica pueden determinar fácilmente las dosificaciones óptimas a administrar, y variarán en función del compuesto concreto utilizado, el modo de administración, la potencia de la preparación, el modo de administración y la evolución del estado patológico. Además, los factores asociados con el paciente concreto a tratar, incluidos la edad del paciente, el peso, la dieta y tiempo de administración, darán como resultado la necesidad de ajustar las dosificaciones.

Un experto en la materia reconocerá que, los ensayos *in vivo* e *in vitro* utilizando modelos animales y/o celulares adecuados, conocidos y generalmente aceptados, son predictivos de la capacidad de un compuesto de ensayo para tratar o prevenir un trastorno determinado. Por ejemplo, Methot, N., *et al.*, "In Vivo Inhibition of Serine Protease Processing Requires a High Fractional Inhibition of Cathepsin C", *Molecular Pharmacology*, (2008), vol. 73, Nº 6, págs. 1857-1865, describen un ensayo *in vivo* en ratas para medir la inhibición de la catepsina C (DPP-1).

Un experto en la materia reconocerá además que pueden llevarse a cabo ensayos clínicos en seres humanos, incluidos los ensayos de eficacia, de búsqueda de dosis y primer ensayo clínico en el ser humano, en pacientes sanos y/o aquellos que padecen de un determinado trastorno, según métodos bien conocidos en las técnicas clínicas y médicas.

Los siguientes ejemplos se exponen para facilitar la comprensión de la invención y no pretenden limitar y no deben interpretarse en modo alguno como limitativos de la invención expuesta en las reivindicaciones que siguen posteriormente.

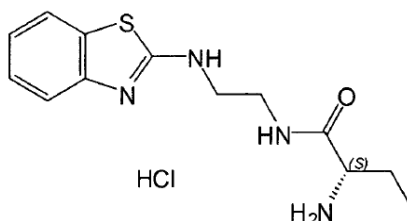
En los siguientes ejemplos, se indica que algunos productos de síntesis han sido aislados en forma de residuo. Un experto en la técnica entenderá que el término "residuo" no limita el estado físico en el que se aisló el producto y puede incluir, por ejemplo, un sólido, un aceite, una espuma, una goma, una jarabe, y similares.

5 Ejemplo 1: Compuesto n° 41

Clorhidrato de (S)-2-amino-N-(2-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)etil)butanamida

10

15



20

25

ETAPA A: A una mezcla enfriada con hielo de ácido *N*-2-trifluoroacetamido-*L*-butanoico (1,0079 g, 5,00 mmoles) y *N*-hidroxibenzotriazol (886 mg, 6,60 mmoles) en diclorometano (30 ml) se añadió clorhidrato de *N*-carboboixi-1,2-diaminoetano (1,5058 g, 6,50 mmoles), trietilamina (2,3 ml, 16,5 mmoles) y clorhidrato de 1-[3-dimetilaminopropil]-3-etil carbodiimida (1,2616 g, 6,60 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 2 horas ("h") y a continuación a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla resultante se diluyó con DCM (50 ml), a continuación se lavó con cloruro sódico acuoso (2x25 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo en heptano al 70% para producir (S)-bencil 2-(2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanamido)etilcarbamato en forma de sólido blanco.

30

¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,49 (d, J = 7,88 Hz, 1H), 8,19-8,17 (m, 1 H), 7,39 (m + s, 6H), 5,00 (s, 2H), 4,20-3,99 (m, 1 H), 3,31-3,03 (m, 4H), 1,81-1,58 (m, 2H), 0,83 (t, J = 7,34, 7,34 Hz, 3H). MS MH⁺ = 376.

35

ETAPA B: A una mezcla heterogénea de (S)-bencil 2-(2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanamido)etilcarbamato (1,1913 g, 3,20 mmoles) y Pd sobre carbono al 10% (1,2236 g) en etanol (75 ml) se añadió 1,4-ciclohexadieno (3,0 ml, 32,0 mmoles). La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla resultante se filtró a través de un lecho de Celite[®] y se concentró. El residuo se disolvió en cloroformo y se filtró de nuevo a través de CELITE[®] para producir (S)-*N*-(2-aminoetil)-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanamida en forma de aceite inestable que se almacenó en el congelador.

40

¹H-RMN (CDCl₃) δ 6,91 (m, 1 H), 6,77 (m, 1H), 4,20-3,99 (m, 1 H), 3,60 (m, 2H), 3,40-2,83 (m, 2H), 2,89-284 (m, 2H), 1,98-1,68 (m, 2H), 0,97-0,92 (m, 3H). MS MH⁺ = 242

45

ETAPA C: A una solución del compuesto preparado en la ETAPA B anterior (263 mg, aproximadamente 1,0 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) se añadió isotiocianato de fenilo (120 µl, 1,00 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, a continuación se trató con tribromuro de benciltrimetilamonio (389,4 mg 1,00 mmoles). A continuación, la mezcla resultante se agitó durante toda la noche. La reacción se interrumpió con bicarbonato sódico acuoso y la mezcla se extrajo en cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, a continuación se filtró y se concentró para producir un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal, eluyendo con cloroformo:metanol:hidróxido de amonio concentrado 90:10:1 para producir (S)-*N*-(2-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)etil)-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanamida en forma de sólido amarillo.

50

¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,49 (d, J = 7,88 Hz, 1 H), 8,44-8,30 (m, 1H), 8,06-8,03 (m, 1 H), 7,66 (d, J = 7,66 Hz, 1 H), 7,51-7,30 (m, 1 H), 7,24-7,19 (m, 1H), 7,04-6,99 (m, 1 H), 4,22-4,15 (m, 1 H), 3,43-3,21 (m, 4H), 1,81-1,58 (m, 2H), 0,83 (t, J = 7,34, 7,34 Hz, 3H).

55

60

ETAPA D: A una solución enfriada con hielo del compuesto preparado en la ETAPA C anterior (220,0 mg, 0,545 mmoles) en una mezcla de tetrahidrofurano:metanol 1:4 se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 3N (0,6 ml). La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Al cabo de 1 día ("d"), se añadió solución acuosa de hidróxido sódico 3N adicional (1 ml) y la mezcla se agitó durante 4 horas. La mezcla resultante se extrajo en cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para producir un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:hidróxido de amonio concentrado 90:10:1 para producir el compuesto del título, en forma de su correspondiente base libre. La acidificación de la base libre en cloroformo, con cloruro de hidrógeno 1N en éter dietílico produjo la correspondiente sal de diclorhidrato en forma de sólido sensible a la humedad.

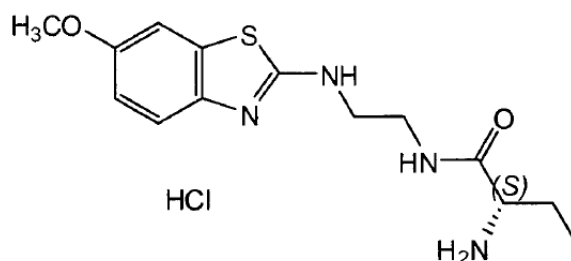
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 10,41-9,73 (s ancho, 1 H), 8,83 (m, 1 H), 8,32 (s ancho, 3H), 7,82 (d, J = 7,86 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 7,38 (t, J= 7,40 Hz, 7,40Hz, 1 H), 7,21 (t, J = 7,61 Hz, 7,61 Hz, 1 H), 3,69-3,43 (m, 5H), 1,78-1,68 (m, 2H), 0,84 (t, J = 7,34, 7,34 Hz, 3H).

5 Ejemplo 2: Compuesto n° 43

Clorhidrato de (S)-2-amino-N-(2-(6-metoxibenzo[d]tiazol-2-ilamino)etil)butanamida

10

15



20

25 ETAPA A: A una solución de (S)-N-(2-aminoetil)-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanamida (276,6 mg, aproximadamente, 1,10 mmoles) en diclorometano (10 ml) se añadió isotiocianato de 4-metoxifenilo (120 µl, 0,868 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante 72 horas a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla resultante se concentró hasta dar un aceite, que se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con metanol en cloroformo al 6% para producir (R)-N-(2-(3-(4-metoxifenil)tioureido)etil)-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanamida en forma de sólido.

25

30 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 9,63-9,42 (m, 2H), 8,24-8,22 (m 1 H), 7,50-7,40 (m, 1 H), 7,32-7,14 (m, 2H), 6,91-6,85 (m, 2H), 4,18-4,14 (m, 1 H), 3,53-3,51 (m, 2H), 3,35-3,22 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 1,81-1,58 (m, 2H), 0,83 (t, J = 7,34, 7,34 Hz, 3H). MS MH⁺ = 407.

30

35 ETAPA B: Una solución de (R)-N-(2-(3-(4-metoxifenil)tioureido)etil)-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanamida (412,5 mg, 1,0 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) se trató con tribromuro de benciltrimetilamonio (389,4 mg 1,00 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante toda la noche. A continuación, la reacción se interrumpió con bicarbonato sódico acuoso y se extrajo en cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, a continuación se filtró y se concentró para producir un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal, eluyendo con metanol en cloroformo al 5% para producir (S)-N-(2-(6-metoxibenzo[d]tiazol-2-ilamino)etil)-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)-butanamida en forma de sólido amarillo.

35

40 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 9,49 (d, J = 7,88 Hz, 1 H), 8,36-8,14 (m, 1 H), 7,84-7,81 (m, 1 H), 7,37-7,28 (m, 2H), 6,88-6,80 (m, 1H), 4,46-4,12 (m, 1 H), 3,73 (s, 3H), 3,55-3,27 (m, 4H), 1,81-1,58 (m, 2H), 0,83 (t, J = 7,34, 7,34 Hz, 3H). MS MH⁺ = 405.

40

45 ETAPA C: A una solución enfriada con hielo de (S)-N-(2-(6-metoxibenzo[d]tiazol-2-ilamino)etil)-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanamida (229 mg, 0,567 mmoles) en una mezcla de tetrahidrofurano:metanol 1:4, se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 3N (1,2 ml). La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Al cabo de 1 día, se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 3N adicional (0,6 ml) y la mezcla se agitó durante 4 horas. La mezcla resultante se extrajo en cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró hasta dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:hidróxido de amonio concentrado 90:10:1 para producir el compuesto del título en forma de su correspondiente base libre. La acidificación de la base libre en cloroformo, con cloruro de hidrógeno 1N en éter dietílico produjo la sal de diclorhidrato correspondiente en forma de sólido blanquecino.

45

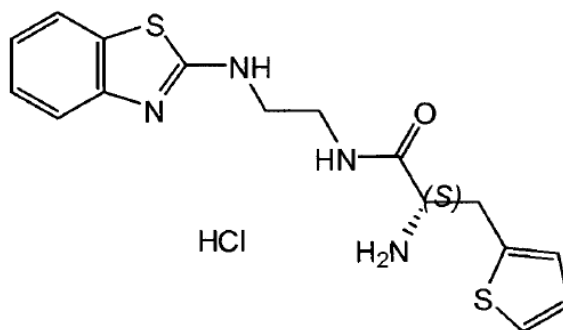
50

55 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 9,97-9,65 (s ancho, 1H), 8,81-8,78 (m, 1 H), 8,28 (s ancho, 3H), 7,48-7,43 (m, 2H), 6,99-6,95 (m, 1 H), 3,76 (s, 3H), 3,68-3,42 (m, 5H), 1,77-1,68 (m, 2H), 0,84 (t, J = 7,34, 7,34 Hz, 3H). MS MH⁺ = 309.

55

Ejemplo 3: Compuesto n° 46

Clorhidrato de (S)-2-amino-N-(2-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)etil)-3-(tiofen-2-il)propanamida



ETAPA A: se agitaron 2-bromo-1,3-benzotiazol (505,5 mg, 2,36 mmoles) y éster terc-butílico del ácido N-(2-aminoetil) carbámico (1,1356 g, 7,10 mmoles), en un baño de aceite precalentado (125°C) durante 5 horas. La masa sólida se disolvió en cloroformo y la solución resultante se lavó con bicarbonato sódico acuoso y a continuación se secó, se filtró y se concentró para producir un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo en hexano al 60% para producir 2-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)etilcarbamato de terc-butilo en forma de sólido amorfo blanco.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 8,05-8,01 (m, 1 H), 7,65 (d, J = 7,75 Hz, 1 H), 7,37 (d, J = 7,92 Hz, 1 H), 7,23-7,19 (m, 1 H), 7,03-6,98 (m, 1 H), 6,96-6,92 (m, 1 H), 3,41-3,36 (m, 2H), 3,28-3,12 (m, 2H), 1,37 (s, 9H). MS (MH^+) = 294.

ETAPA B: se disolvió 2-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)etilcarbamato de terc-butilo (597,7 mg, 2,04 mmoles) en 1,4-dioxano (6 ml) y a continuación se trató con HCl 4N en 1, 4-dioxano (6 ml) y se agitó durante 3 horas. Se recogió por filtración un sólido separado blanco, se lavó con éter dietílico y se secó en horno de vacío durante toda la noche a temperatura ambiente para producir la sal de clorhidrato de N1-(benzo[d]tiazol-2-il)etano-1,2-diamina en forma de sólido blanquecino amorfo.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 9,80-9,48 (s ancho, 1H), 8,27 (s, 4H), 7,83 (d, J = 7,85 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 7,96 Hz, 1 H), 7,40-7,35 (m, 1 H), 7,23-7,19 (m, 1 H), 3,78-3,76 (m, 2H) (m, 2H), 3,17-3,11 (m, 2H), MS (MH^+) = 194.

ETAPA C: se enfrió en un baño de hielo Boc-(β)-(2-tienil)-L-alanina (218,5 mg, 0,805 mmoles), hidrato de N-hidroxibenzotriazol (109,8 mg, 0,813 mmoles) y N1-(benzo[d]tiazol-2-il)etano-1,2-diamina (212,1 mg, 0,800 mmoles) en diclorometano (10 ml), a continuación se trató con trietilamina (0,45 ml, 3,23 mmoles) y clorhidrato de 1-[3-dimetilaminopropil]-3-etil carbodiimida (163,3 mg, 0,852 mmoles). La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente, a continuación se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para producir un sólido en escamas. El sólido se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, eluyendo con metanol en cloroformo al 8% para producir 1-(2-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)etilamino)-1-oxo-3-(tiofen-2-il)propan-2-il-carbamato de (S)-terc-butilo en forma de sólido amorfo blanco.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 8,32-8,15 (m, 1 H), 8,01-7,95 (m, 1 H), 7,66 (d, J = 7,32 Hz, 1 H), 7,39 (d, J = 7,86 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 4,74 Hz, 1 H), 7,24-7,19 (m, 1 H), 7,04-7,00 (m, 1 H), 6,96-6,85 (m, 3H), 4,15-4,03 (m, 1H), 3,41-3,19 (m, 4H), 3,16-2,95 (m, 2H), 1,33 (s, 9H), MS (MH^+) = 447.

ETAPA D: se suspendió 1-(2-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)etilamino)-1-oxo-3-(tiofen-2-il)propan-2-il-carbamato de (S)-terc-butilo (195,9 mg, 0,439 mmoles) en 1,4-dioxano (4 ml) y se trató con HCl 4N en 1,4-dioxano (4 ml, 16,0 mmoles). La mezcla resultante se volvió homogénea, a continuación se separó un sólido a medida que se siguió agitando durante 4 horas. El sólido se recogió por filtración, se lavó con 1,4-dioxano, a continuación se secó en un horno de vacío durante toda la noche a temperatura ambiente, para producir el compuesto del título en forma de su correspondiente sal de clorhidrato, en forma de sólido blanco.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 9,44-9,14 (s ancho, 1H), 8,85-8,81 (m, 1 H), 8,39 (s ancho, 3H), 7,77 (d, J = 7,67 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 7,97 Hz, 1H), 7,41-7,39 (m, 1 H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,16-7,13 (m, 1H), 6,98-6,95 (m, 2H), 3,96-3,94 (m, 1 H), 3,55-3,21 (m, 6H).

El Compuesto n° 42 MS (M+H) 289, se preparó de manera similar según el proceso descrito en el Ejemplo 3 anterior, seleccionando y sustituyendo el Boc-(β)-(2-tienil)-L-alanina de la ETAPA C anterior por un reactivo convenientemente sustituido.

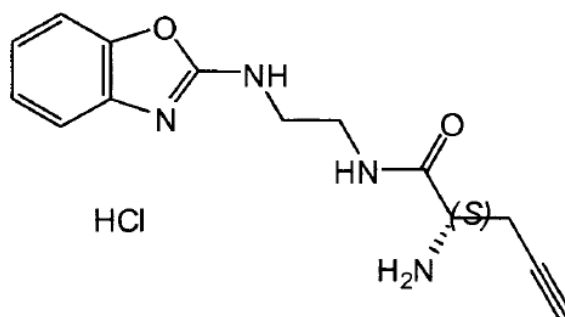
5 Ejemplo 4: Compuesto n° 44

Clorhidrato de (S)-2-amino-N-(2-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)etil)pent-4-inamida

10

15

20



25 ETAPA A: Una mezcla de 2-clorobenzoxazol (0,6 ml, 5,16 mmoles) y éster terc-butílico del ácido N-(2-aminoetil)carbámico (2,4328 g, 15,18 mmoles) se agitó en un baño de aceite precalentado a 125°C durante 5 horas, a continuación se mantuvo a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla solidificada se disolvió en cloroformo (125 ml), se lavó con bicarbonato sódico acuoso (2x150 ml), a continuación con salmuera (1x150). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, a continuación se filtró y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo en heptano al 60% para producir 2-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)etilcarbamato de terc-butilo en forma de polvo de color beige.

30 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,94-7,90 (m, 1H), 7,32 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,60 Hz, 1 H), 7,13-7,07 (m, 1H), 6,99-6,92 (m, 2H), 3,34-3,29 (m, 2H), 3,18-3,12 (m, 2H), 1,37 (s, 9H). MS (MH⁺) = 278.

35 ETAPA B: se disolvió 2-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)etilcarbamato de terc-butilo (515,7 mg, 1,86 mmoles) en p-dioxano caliente (6 ml) y se trató con HCl 4N en 1, 4-dioxano (6 ml, 24,0 mmoles). La mezcla resultante se agitó durante 3 horas y se separó un sólido de la solución ácida. A continuación, se añadió HCl 4N adicional (2 ml, 8,0 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora, a continuación se almacenó en el congelador durante toda la noche. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con 1,4-dioxano, a continuación se secó en horno de vacío durante toda la noche a temperatura ambiente para producir la correspondiente sal de clorhidrato de N¹-(benzo[d]oxazol-2-il)etano-1,2-diamina en forma de polvo blanco.

40 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 8,70 (s ancho, 1H), 8,16 (s, 3H), 7,43 (d, J = 7,85 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,81 Hz, 1 H), 7,21-7,16 (m, 1 H), 7,10-7,04 (m, 1 H), 3,61-3,57 (m, 2H) 3,17-3,06 (m, 2H); MS (MH⁺) = 178.

45 ETAPA C: Una mezcla fría de Boc-L-propargil-glicina (128,2 mg, 0,602 mmoles), hidrato de N-hidroxibenzotriazol (84,5 mg, 0,625 mmoles) y la sal de clorhidrato de N¹-(benzo[d]oxazol-2-il)etano-1,2-diamina (152,3 mg, 0,609 mmoles) en diclorometano (6 ml) se enfrió en un baño de hielo, a continuación se trató con trietilamina (0,34 ml, 2,44 mmoles) y clorhidrato de 1-[3-dimetilaminopropil]-3-etil carbodiimida (119,6 mg, 0,624 mmoles). La mezcla resultante se agitó durante 40 horas a temperatura ambiente, a continuación se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para producir un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, eluyendo con metanol en cloroformo al 8% para producir 1-(2-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)etilamino)-1-oxopent-4-in-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo en forma de sólido.

50 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 8,32-8,15 (m, 1 H), 7,88 (s ancho, 1H), 7,32 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,24 (d, J = 7,63 Hz, 1 H), 7,13-7,08 (m, 1 H), 6,99-6,92 (m, 2H), 4,08-4,01 (m, 1 H), 3,46-3,33 (m, 4H), 2,81 (s, 1 H), 2,58-2,35 (m, 2H), 1,37 (s, 9H). MS (MH⁺) = 373.

55 ETAPA D: se disolvió 1-(2-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)etilamino)-1-oxopent-4-in-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo (99,5 mg, 0,267 mmoles) en 1,4-dioxano (3,5 ml) y se trató con HCl 4N en 1,4-dioxano (3,5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 2,5 horas y se separó un sólido de la solución. Se añadió HCl en 1,4-dioxano (1 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas. El producto sólido se recogió por filtración, se lavó con 1,4-dioxano, a continuación se secó en horno de vacío durante 1 día a temperatura ambiente para producir el compuesto del título en forma de su correspondiente sal de clorhidrato, en forma de sólido blanco.

60

dimetoxifenilcarbamoil)benzo[d]tiazol-2-ilamino)etil)(metil)amino)-1-oxo-3-(tiofen-2-il)propan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo en forma de sólido.

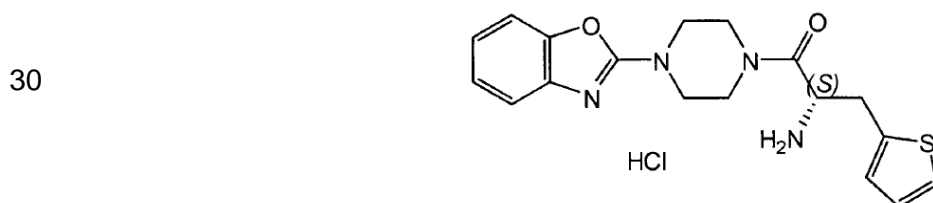
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 9,99 (s, 1 H), 8,69 (s, 1H), 8,41-8,32 (m, 1 H), 8,28 (m, 1H), 7,95-7,85 (m, 2H), 7,61-7,44 (m, 1 H), 7,36-7,32 (m, 1 H), 6,98-6,95 (m, 3H), 4,65-4,45 (m, 1H), 4,00 (s ancho, 1 H) 3,75 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,43 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 3,16-2,95 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 1,40 (s, 9H). MS MH⁺ = 640.

ETAPA E: se disolvió 1-((2-(6-(3,4-dimetoxifenilcarbamoil)benzo[d]tiazol-2-ilamino)etil)(metil)amino)-1-oxo-3-(tiofen-2-il)propan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo (286,6 mg, 0,448 mmoles) en 1,4-dioxano (3 ml) y a continuación se trató con HCl 4N en 1,4-dioxano (3 ml, 12,0 mmoles). La mezcla resultante se agitó durante 2,5 horas y se separó un sólido amarillo de la solución. El sólido se recogió por filtración, a continuación se lavó con 1,4-dioxano (3x 10 ml). La sal de clorhidrato resultante se convirtió en su correspondiente base libre mediante reparto entre cloroformo y bicarbonato sódico acuoso, a continuación se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina, eluyendo con cloroformo:metanol:hidróxido de amonio concentrado 90/10/1. La base libre se disolvió en cloroformo (3 ml) y se trató con cloruro de hidrógeno 1N en éter dietílico (0,8 ml). El sólido separado se cubrió con éter dietílico, se recogió por filtración y se secó en horno de vacío para producir el compuesto del título en forma de sólido blanquecino.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 9,99 (s, 1 H), 9,00 (s ancho, 3H), 8,69 (s, 1 H), 8,28 (m, 1 H), 7,85 (m, 2H), 7,61-7,44 (m, 1 H), 7,36-7,32 (m, 1 H), 6,98-6,95 (m, 3H), 4,65-4,45 (m, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,43 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 3,26-3,16 (m, 2H), 2,90 (s, 3H).

Ejemplo 6: Compuesto n° 2

Clorhidrato de (S)-2-amino-1-(4-(benzo[d]oxazol-2-il)piperazin-1-il)-3-(tiofen-2-il)propan-1-ona



ETAPA A: se enfrió en un baño de hielo 2-piperidino-1,3-benzoxazol (203,6 mg, 1,00 mmoles), hidrato de N-hidroxibenzotriazol (138,2 mg, 1,02 mmoles) y Boc-β-(2-tienil)-L-alanina (272,6 mg, 1,00 mmoles) en diclorometano (10 ml), a continuación se trató con trietilamina (0,30 ml, 2,15 mmoles) y clorhidrato de 1-[3-dimetilaminopropil]-3-etil carbodiimida (199,5 mg, 1,04 mmoles). La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Al cabo de 18 horas, la mezcla resultante se diluyó con cloroformo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró hasta dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, eluyendo con metanol en cloroformo al 3% para producir 1-(4-(benzo[d]oxazol-2-il)piperazin-1-il)-1-oxo-3-(tiofen-2-il)propan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo en forma de vidrio incoloro.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 8,31 (s, 1 H), 7,36 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 7,33-7,29 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 1 H), 7,06-7,01 (m, 1 H), 6,94-6,92 (m, 2H), 4,66-4,53 (m, 1 H), 3,80-3,54 (m, 8H), 3,25-3,00 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), MS (MH⁺) = 457.

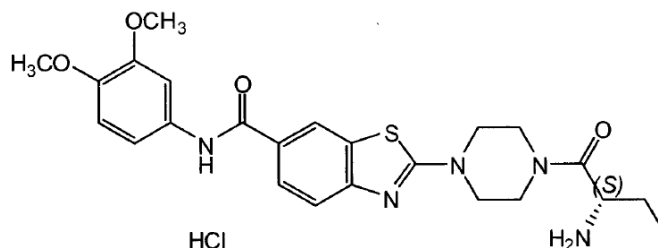
ETAPA B: se disolvió 1-(4-(benzo[d]oxazol-2-il)piperazin-1-il)-1-oxo-3-(tiofen-2-il)propan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo (367,5 mg, 0,805 mmoles) en 1,4-dioxano (5 ml) y se trató con cloruro de hidrógeno 4N en 1,4-dioxano (5 ml, 12,0 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, a continuación se añadió HCl 4N adicional en 1,4-dioxano (1 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 18 horas. El sólido resultante se recogió por decantación, se lavó con 1,4-dioxano y se purificó por recristalización a partir de una mezcla de isopropanol-éter dietílico para producir el compuesto del título en forma de sólido blanquecino.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 8,43 (s, 3H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,33-7,30 (m, 1 H), 7,20-7,15 (m, 1 H), 7,08-7,00 (m, 2), 3,73-3,11 (m, 10H), MS (MH⁺) = 357.

El Compuesto n° 1 MS (M+H) 373 se preparó de manera similar según el proceso descrito en el Ejemplo 6 anterior, sustituyendo el 2-piperidino-1,3-benzoxazol de la ETAPA A anterior por 2-(piperazin-1-il)benzo[d]tiazol.

Ejemplo 7: Compuesto n° 4

Clorhidrato de (S)-2-(4-(2-aminobutanoil)piperazin-1-il)-N-(3,4-dimetoxifenil)benzo[d]tiazol-6-carboxamida



ETAPA A: se agitaron 2-bromo-N-(3,4-dimetoxifenil)benzo[d]tiazol-6-carboxamida (612,2 mg, 1,56 mmoles), N-Boc piperazina (300,8 mg, 1,61 mmoles) y diisopropiletamina (0,3 ml, 1,72 mmoles) en N-metil-2-pirrolidiona (5,5 ml), a 120°C (baño de aceite) durante 4 horas, a continuación a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla resultante se diluyó con agua y se separó el sólido de la solución. El sólido se recogió por filtración, se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua (2X), a continuación se secó, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con metanol en cloroformo al 5% para producir 4-(6-(3,4-dimetoxifenilcarbamoil)benzo[d]tiazol-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en forma de sólido vítreo marrón.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 10,0 (s, 1 H), 8,39 (s, 1H), 7,92-7,89 (m, 1 H), 7,53 (d, J = 8,49 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,36-7,32 (m, 1 H), 6,94 (d, J = 8,73 Hz, 1 H), 3,75 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,64-3,61 (m, 4H), 3,52-3,50 (m, 4H), 1,43 (s, 9H); MS MH⁺ = 499.

ETAPA B: se trató 4-(6-(3,4-dimetoxifenilcarbamoil)benzo[d]tiazol-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (507,1 mg, 1,15 mmoles) con ácido trifluoroacético (24 ml). La mezcla homogénea resultante se agitó durante 30 minutos, a continuación se diluyó con éter dietílico y se enfrió en baño de hielo. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó en horno de vacío a temperatura ambiente para producir N-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperazin-1-il)benzo[d]tiazol-6-carboxamida en forma de sólido amorfo de color caqui.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 10,0 (s, 1 H), 9,25 (s ancho, 2H), 8,45 (s, 1 H), 7,93 (d, J = 8,43 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 8,42 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,36-7,33 (m, 1 H), 6,94 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,88-3,84 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,28 (m, 4H); MS MH⁺ = 399.

ETAPA C: Se enfriaron en un baño de hielo N-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperazin-1-il)benzo[d]tiazol-6-carboxamida (211,0 mg, 0,412 mmoles), hidrato de N-hidroxibenzotriazol (70,3 mg, 0,52 mmoles) y ácido Boc-L-α-aminobutírico (104,8 mg, 0,515 mmoles) en N,N'-dimetilformamida (2 ml), a continuación se trataron con trietilamina (0,2 ml, 1,43 mmoles) y clorhidrato de 1-[3-dimetilaminopropil]-3-etil carbodiimida (104,5 mg, 0,545 mmoles). La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Al cabo de 18 horas, se añadió agua y se separó un sólido, que se recogió por filtración. El sólido se lavó con agua adicional y se secó a vacío doméstico, a continuación se purificó por TLC preparativa, eluyendo con metanol en cloroformo al 5% para producir 1-(4-(6-(3,4-dimetoxifenilcarbamoil)benzo[d]tiazol-2-il)piperazin-1-il)-1-oxobutan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo en forma de sólido beige.

¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,24 (d, J = 1,65 Hz, 1 H), 7,84-7,77 (m, 1 H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,03-6,99 (m 1 H), 6,85 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 5,34 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,63-4,55 (m, 1 H), 3,92 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,77-3,62 (m, 8H), 1,83-1,66 (m, 1 H), 1,60-1,51 (m, 1 H), 1,45 (s, 9H), 0,96 (t, J = 7,4, 7,4 Hz, 3H); MS MH⁺ = 584.

ETAPA D: se disolvió el 1-(4-(6-(3,4-dimetoxifenilcarbamoil)benzo[d]tiazol-2-il)piperazin-1-il)-1-oxobutan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo (142,8 mg, 0,245 mmoles) en p-dioxano (3 ml), se trató con cloruro de hidrógeno 4N en 1,4-dioxano (3 ml, 12,0 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5,5 horas. La mezcla heterogénea resultante se concentró a alto vacío, a continuación se cubrió con éter dietílico y se colocó a alto vacío durante 2 d para producir el compuesto del título en forma de polvo amarillo pálido.

¹H-RMN (CDCl₃) δ 10,0 (s, 1H), 8,50-8,42 (m, 1 H), 8,24 (s ancho, 3H), 7,93 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,93 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 4,62-4,42 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,70-3,59 (m, 8H), 1,82-1,68 (m, 2H), 0,96 (t, J = 7,4, 7,4 Hz, 3H), MS MH⁺ = 484.

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar según el proceso descrito en el Ejemplo 7 anterior, seleccionando y sustituyendo el ácido Boc-L-(a)-aminobutírico de la ETAPA C por un reactivo convenientemente sustituido.

Compuesto nº 6 MS (M+H) 536
 Compuesto nº 12 MS (M+H) 552

5

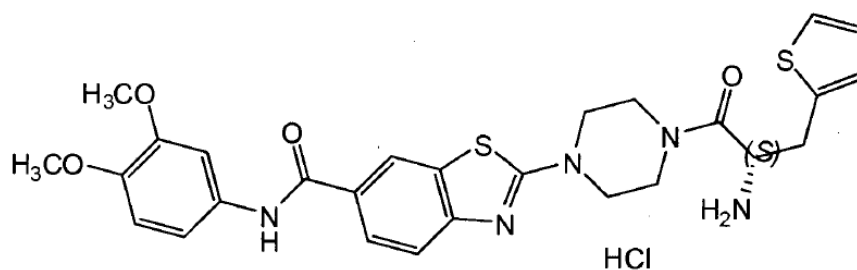
Ejemplo 8: Compuesto nº 3

Clorhidrato de (S)-2-(4-(2-amino-3-(tiofen-2-il)propanoil)piperazin-1-il)-N-(3,4-dimetoxifenil)benzo[d]tiazol-6-carboxamida

10

15

20



25

30

ETAPA A: se disolvieron N-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperazin-1-il)benzo[d]tiazol-6-carboxamida (1,00 g, 2,51 mmoles), Boc-L-2-tienilalanina (0,68 g, 2,551 mmoles), diisopropiletilamina (1,75 ml, 10,04 mmoles) y HBTU (1,24 g, 3,26 mmoles) en DMF (71 ml) y se agitó durante toda la noche. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (154 ml), se lavó con HCl 1N (3 x 77 ml), se lavó con salmuera (77 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía, eluyendo con diclorometano/metanol (97:3) para producir 1-(4-(6-(3,4-dimetoxifenilcarbamoil)benzo[d]tiazol-2-il)piperazin-1-il)-1-oxo-3-(tiofen-2-il)propan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo.

35

¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,22 (s, 1H), 7,78-7,76 (m, 2H), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,01-6,84 (m, 4H), 5,40-5,38 (m, 1H), 4,90-4,85 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,80-3,11 (m, 10H), 1,44 (s, 9H).

40

45

ETAPA B: se disolvió 1-(4-(6-(3,4-dimetoxifenilcarbamoil)benzo[d]tiazol-2-il)piperazin-1-il)-1-oxo-3-(tiofen-2-il)propan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo (0,95 g, 1,45 mmoles) en 1,4-dioxano (2 ml) y se trató con HCl 4M en 1,4-dioxano (2 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El sólido resultante se filtró y se trató con HCl 4M en 1,4-dioxano (2 ml), agitando de nuevo durante toda la noche. El sólido se filtró, se disolvió en diclorometano y se lavó con NaHCO₃ saturado para producir el compuesto del título en forma de su correspondiente base libre. La base libre se sometió a cromatografía eluyendo con diclorometano/metanol/hidróxido amónico para producir la base libre en forma de residuo. El residuo de base libre (0,50 g, 0,91 mmoles) se disolvió en diclorometano (2 ml) y se trató con HCl 1M en éter dietílico (0,91 ml, 0,91 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido resultante se filtró, se lavó con éter dietílico (2X) y se secó para producir (S)-2-(4-(2-amino-3-(tiofen-2-il)propanoil)piperazin-1-il)-N-(3,4-dimetoxifenil)benzo[d]tiazol-6-carboxamida, en forma de su correspondiente sal de clorhidrato.

50

¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,29 (s, 1H), 7,93-7,90 (m, 1 H), 7,56-7,52 (m, 1 H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,21-7,11 (m, 1 H), 7,09-7,02 (m, 2H), 6,95-6,93 (m, 1 H), 4,75-4,72 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,80-3,58 (m, 5H), 3,49-3,39 (m, 3H), 3,31-3,22 (m, 2H). ES-MS m/z 552 (MH⁺);

Calculado para C₂₇H₂₉N₅O₄S₂ HCl 0,03 H₂O: C, 54,64; H, 5,220; N, 11,80; Cl, 5,97; H₂O, 0,91. Medido: C, 54,93; H, 5,17; N, 11,67; Cl, 6,11; H₂O, 1,18.

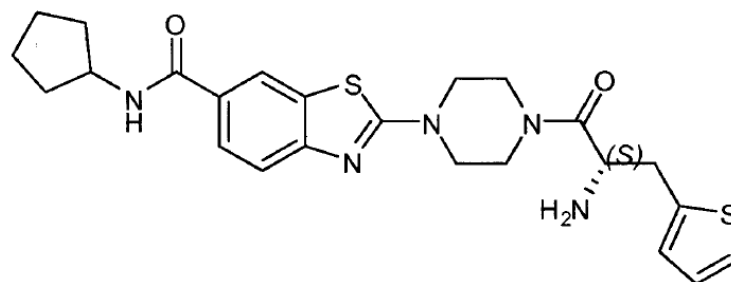
Ejemplo 9: Compuesto n° 19

(S)-2-(4-(2-amino-3-(tiofen-2-il)propanoil)piperazin-1-il)-N-ciclopentilbenzo[d]tiazol-6-carboxamida

5

10

15



20

ETAPA A: se suspendió ácido 2-bromo-6-benzotiazolcarboxílico (0,500 g, 1,94 mmoles) en diclorometano/metanol (12 ml, 6:1) y se enfrió a 0°C con un baño de hielo-agua. A continuación se añadió, gota a gota durante 5 minutos, (trimetilsilil)diazometano 2M (2,91 ml, 5,81 mmoles). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla resultante se concentró a vacío para producir 2-bromobenzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo.

¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,55 (s, 1 H), 8,15 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 8,02 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 3,07 (s, 3H).

25

ETAPA B: se suspendieron en acetonitrilo (21 ml) 2-bromobenzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo (0,52 g, 1,90 mmoles), Boc-piperazina (0,44 g, 2,38 mmoles) y carbonato potásico (0,53 g, 3,80 mmoles) y se calentaron a reflujo durante toda la noche. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se concentró en vacío hasta aproximadamente 2 ml, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío para producir un residuo que se trató con ácido trifluoroacético/diclorometano (6 ml, 1:1) durante 1,5 horas. La mezcla resultante se concentró a vacío, el residuo resultante se disolvió en diclorometano y se lavó con bicarbonato sódico saturado para producir 2-(piperazin-1-il)benzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo.

30

¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,30 (s, 1 H), 7,98 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,68-3,65 (m, 4H), 3,03-3,00 (m, 4H).

35

ETAPA C: se disolvieron en DMF (36 ml) 2-(piperazin-1-il)benzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo (0,35 g, 1,26 mmoles), Boc-L-2-tienilalanina (0,34 g, 1,26 mmoles), diisopropiletilamina (0,88 ml, 5,06 mmoles) y HBTU (0,62 g, 1,64 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante toda la noche. A continuación, la mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (78 ml), se lavó con HCl 1N (3 x 39 ml), se lavó con salmuera (39 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía eluyendo con diclorometano/metanol (97:3) para producir 2-(4-(2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(tiofen-2-il)propanoil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol-6-carboxilato de (S)-metilo.

40

¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,31 (s, 1 H), 8,00 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,15 (d, J = 4,4 Hz, 1 H), 6,93-6,91 (m, 1 H) m 6,88-6,87 (m, 1H), 5,39-5,37 (m, 1 H), 4,90-4,84 (m, 1 H), 3,92 (s, 3H), 3,89-3,83 (m, 1H), 3,69-3,40 (m, 7H), 3,29-3,10 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

45

ETAPA D: se disolvió en metanol (6 ml) 2-(4-(2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(tiofen-2-il)propanoil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol-6-carboxilato de (S)-metilo (0,61 g, 1,15 mmoles), seguido de la adición de NaOH 1N (1,26 ml, 1,26 mmoles) y la mezcla resultante se calentó a 50°C durante toda la noche. A continuación, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó con ácido cítrico al 10% y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío para producir ácido (S)-2-(4-(2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(tiofen-2-il)propanoil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol-6-carboxílico.

50

¹H-RMN (DMSO) δ 8,39 (s, 1H), 7,89-7,83 (m, 1 H), 7,49 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,34-7,32 (m, 2H), 6,94-6,93 (m, 2H), 4,64-4,61 (m, 1 H), 3,67-3,48 (m, 8H), 3,20-3,03 (m, 2H), 1,36 (s, 9H).

55

ETAPA E: se disolvieron en DMF (4 ml) ácido (S)-2-(4-(2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(tiofen-2-il)propanoil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol-6-carboxílico (0,084 g, 0,155 mmoles), ciclopentilamina (0,015 ml, 0,155 mmoles), diisopropiletilamina (0,11 ml, 0,62 mmoles) y HBTU (0,076 g, 0,20 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante toda la noche. A continuación, la mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (9 ml), se lavó con HCl 1N (3 X 5 ml), salmuera (5 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía eluyendo con diclorometano/metanol (97:2) para producir un residuo que se disolvió en 1,4-dioxano (1 ml) y se trató con HCl 4M en 1,4-dioxano durante tres días. El sólido resultante se filtró, se lavó con éter (3X) y se secó para producir (S)-2-(4-(2-amino-3-(tiofen-2-il)propanoil)piperazin-1-il)-N-ciclopentilbenzo[d]tiazol-6-carboxamida (Compuesto n° 26).

60

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ 8,24 (s, 1H), 7,89-7,87 (m, 1 H), 7,56 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,39-7,37 (m, 1 H), 7,06-7,02 (m, 2H), 4,77-4,73 (m, 1 H), 4,35-4,28 (m, 1 H), 3,84-3,67 (m, 6H), 3,45-3,35 (m, 4H), 2,06-2,01 (m, 2H), 1,80-1,74 (m, 2H), 1,69-1,55 (m, 4H). ES-MS m/z 484 (MH^+).

5 Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar según el proceso descrito en el Ejemplo 9 anterior, seleccionando y sustituyendo la ciclopentilamina de la ETAPA E por un reactivo convenientemente sustituido.

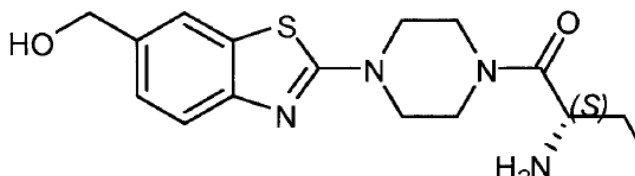
10	Compuesto nº 20	MS (M+H)	510
	Compuesto nº 24	MS (M+H)	472
	Compuesto nº 25	MS (M+H)	488
	Compuesto nº 27	MS (M+H)	444
	Compuesto nº 28	MS (M+H)	536
15	Compuesto nº 29	MS (M+H)	458
	Compuesto nº 30	MS (M+H)	498
	Compuesto nº 31	MS (M+H)	536

20 Ejemplo 10: Compuesto nº 18

(S)-2-amino-1-(4-(6-(hidroximetil)benzo[d]tiazol-2-il)piperazin-1-il)-3-(tiofen-2-il)propan-1-ona

25

30



35

40 ETAPA A: se combinaron en acetonitrilo (300 ml) 2-aminobenzotiazol-6-carboxilato de etilo (8,91 g) y CuBr_2 (13,43 g). A la solución resultante de color verde oscuro se añadió terc-butilnitrito (7,14 ml). La mezcla resultante se calentó a -65 C durante dos horas, a continuación se concentró hasta -50 ml. El concentrado resultante se diluyó con agua (250 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 250 ml). La solución amarilla resultante se concentró para producir 2-bromobenzo[d]tiazol-6-carboxilato de etilo en forma de sólido amarillo.

45 $^1\text{H-RMN}$ δ 8,55 (s, 1 H), 8,16 (dd, 1H, $J = 8,6, 1,7$ Hz), 8,03 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 4,43 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 1,43 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz). MS: 286,0 (M+H).

50 ETAPA B: se combinaron el 2-bromobenzo[d]tiazol-6-carboxilato de etilo (11,1 g), BOC-piperazina (9,03 g), carbonato potásico (11,7 g) y acetonitrilo (400 ml) y se calentaron a reflujo durante toda la noche. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los compuestos orgánicos se concentraron hasta dar un sólido amarillo, que se recristalizó a partir de EtOAc/heptano para producir un 2-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol-6-carboxilato de etilo en forma de polvo blanco, que se recogió por filtración.

55 $^1\text{H-RMN}$ δ 8,32 (d, 1H, $J = 1,7$ Hz), 8,01 (dd, 1H, $J = 8,4, 1,8$ Hz), 7,54 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 4,37 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,57-3,69 (m, 8H), 1,49 (s, 9H), 1,40 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz). MS: 392,3 (M+H).

60 ETAPA C: se disolvió en THF seco (50 ml) el 2-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)benzo[d]tiazol-6-carboxilato de etilo (1,1 g) y se añadió borohidruro de litio (67 mg). La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente, a continuación se calentó a reflujo durante 24 horas. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La solución resultante se concentró para producir 4-(6-(hidroximetil)benzo[d]tiazol-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en forma de sólido blanco (1,0 g). MS: 350,3 (M+H).

65 ETAPA D: El 4-(6-(hidroximetil)benzo[d]tiazol-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g) se disolvió en una mezcla de TFA (2 ml) y DCM (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Al cabo de cuatro horas, la mezcla

resultante se concentró para producir (2-(piperazin-1-il)benzo[d]tiazol-6-il)metanol en forma de aceite amarillo (0,7 g). MS: 250,3 (M+H).

5 ETAPA E: se combinaron en DMF (25 ml) Boc-3-Alanina-(2-tienil)-OH (0,84 g) y N-etilmorfolina (1,78 ml). Se añadió PyBOP (1,61 g) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió (2-(Piperazin-1-il)benzo[d]tiazol-6-il)metanol (0,7 g) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, a continuación se diluyó con acetato de etilo y bicarbonato sódico acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo, se concentró y se sometió a cromatografía (MeOH en DCM del 0% al 5%) para producir 1-(4-(6-(hidroximetil)benzo[d]tiazol-2-il)piperazin-1-il)-1-oxo-3-(tiofen-2-il)propan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo en forma de sólido blanco.

¹H-RMN δ 7,36 (s, 1 H), 7,51 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,26-7,30 (m, 1 H), 7,15 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 6,89-6,93 (m, 1 H), 6,83-6,87 (m, 1 H), 4,80-4,90 (1H, m), 4,71 (2H, s), 2,7-3,9 (m, 10H), 1,44 (s, 9H). MS: 503,3 (M+H).

15 ETAPA F: se disolvió el 1-(4-(6-(hidroximetil)benzo[d]tiazol-2-il)piperazin-1-il)-1-oxo-3-(tiofen-2-il)propan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo (83 mg) en 1,4-dioxano seco (3 ml) y se añadió HCl (4N en 1,4-dioxano, 1 ml). La solución resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente, a continuación se concentró hasta dar un sólido blanco. El sólido se sometió a cromatografía (diclorometano:metanol:hidróxido de amonio 94,5:5:0,5) para producir el compuesto del título en forma de aceite incoloro, que se añadió a HCl/éter para producir (S)-2-amino-1-(4-(6-(hidroximetil)benzo[d]tiazol-2-il)piperazin-1-il)-3-(tiofen-2-il)propan-1-ona en forma de precipitado blanco, que se recogió por filtración.

20 ¹H-RMN δ 7,63 (s, 1 H), 7,51 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,26-7,30 (m, 1 H), 7,17 (1H, dd, J = 5,1, 1,0 Hz), 6,94 (dd, 1H, J = 5,1, 3,4 Hz), 6,85 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 4,71 (2H, s), 3,0-4,0 (m, 11H). MS: 403,2 (M+H).

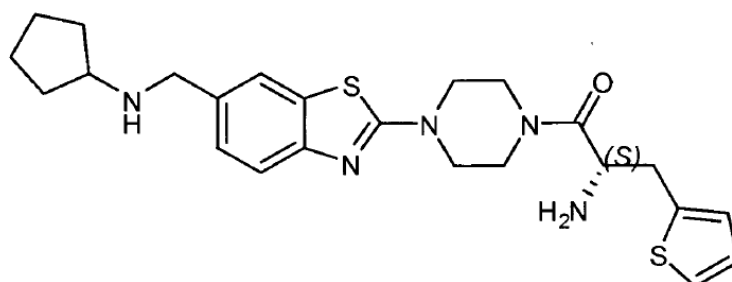
25 Ejemplo 11: Compuesto nº 21

(S)-2-amino-1-(4-(6-((ciclopentilamino)metil)benzo[d]tiazol-2-il)piperazin-1-il)-3-(tiofen-2-il)propan-1-ona

30

35

40



45 ETAPA A: se combinaron 1-(4-(6-(hidroximetil)benzo[d]tiazol-2-il)piperazin-1-il)-1-oxo-3-(tiofen-2-il)propan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo (0,859 g) y reactivo de Dess-Martin (1,09 g) en DCM seco (20 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla resultante se diluyó con bicarbonato sódico acuoso saturado y a continuación se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na₂S₂O₃ acuoso saturado, se concentraron y se sometieron a cromatografía (MeOH en DCM del 0% al 5%) para producir 1-(4-(6-formilbenzo[d]tiazol-2-il)piperazin-1-il)-1-oxo-3-(tiofen-2-il)propan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo.

50 ¹H-RMN δ 9,93 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,81 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 8,3), 7,10-7,20 (m, 1H), 6,85-6,95 (m, 2H), 5,53-5,70 (m, 1 H), 4,84-4,95 (m, 1 H), 3,05-3,88 (m, 10H), 1,44 (s, 9H). MS: 501,3 (M+H).

55 ETAPA B: se combinaron, en DCM (1 ml), 1-(4-(6-formilbenzo[d]tiazol-2-il)piperazin-1-il)-1-oxo-3-(tiofen-2-il)propan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo (45 mg), ciclopentilamina (12 mg) y triacetoxiborohidruo sódico (29 mg) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, a continuación se calentó a reflujo durante 24 horas. A continuación, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con bicarbonato sódico acuoso saturado, se extrajo con DCM y se sometió a cromatografía (MeOH en DCM del 0% al 5%) para producir 1-(4-(6-((ciclopentilamino)metil)benzo[d]tiazol-2-il)piperazin-1-il)-1-oxo-3-(tiofen-2-il)propan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo en forma de aceite incoloro.

60 ¹H-RMN δ 8,07 (s, 1H), 7,45-7,65 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,82-6,96 (m, 2H), 4,81-4,92 (m, 1 H), 2,8-3,9 (m, 13H), 1,26-1,96 (m, 8H), 1,44 (s, 9H). MS: 570,3 (M+H).

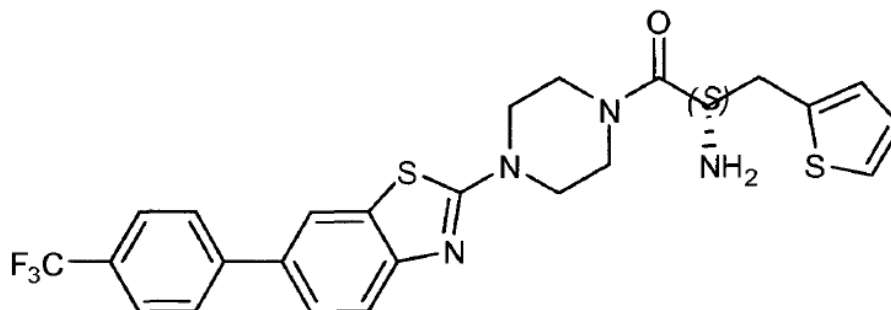
65 ETAPA C: se disolvió 1-(4-(6-((ciclopentilamino)metil)benzo[d]tiazol-2-il)piperazin-1-il)-1-oxo-3-(tiofen-2-il)propan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo (20 mg) en 1,4-dioxano seco (2 ml) y se añadió HCl (4N en 1,4-dioxano, 5 ml). La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente, a continuación se

concentró y se sometió a cromatografía (diclorometano:metanol:hidróxido de amonio 94,5:5:0,5) para producir un aceite incoloro, que se añadió a HCl/éter dietílico. El precipitado blanco resultante se recogió y se secó para producir el compuesto del título.

5 $^1\text{H-RMN}$ δ 7,48-7,66 (m, 2H), 7,15-7,33 (m, 2H), 6,82-6,98 (m, 2H), 3,0-4,0 (m, 14H), 13,-2,0 (m, 8H). MS: 470,2 (M+H).

Ejemplo 12: Compuesto nº 14

10 (S)-2-amino-3-(tiofen-2-il)-1-(4-(6-(4-(trifluorometil)fenil)benzo[d]tiazol-2-il)piperazin-1-il)propan-1-ona



30 ETAPA A: se combinaron, en isopropanol (75 ml), 2-cloro-6-bromobenzotiazol (2,29 g), piperazina (1,59 g) y bicarbonato sódico (3,10 g) y la solución naranja resultante se calentó a reflujo durante toda la noche, a continuación se concentró hasta aproximadamente 15 ml, se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos se concentraron para producir un sólido naranja que se sometió a cromatografía (MeOH en DCM del 0% al 5%) para producir 6-bromo-2-(piperazin-1-il)benzo[d]tiazol en forma de sólido de color ligeramente rosado. MS: 297,9 (M+H).

35 ETAPA B: se disolvieron, en DMF anhidro (25 ml), Boc-3-Alanina-(2-tienil)-OH (1,32 g) y N-etilmorfolina (1,54 ml) y a continuación se añadió PyBOP (2,78 g). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente, a continuación se añadió 6-bromo-2-(piperazin-1-il)benzo[d]tiazol (1,45 g). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se diluyó con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron dos veces con salmuera y se concentraron para producir un aceite marrón. El aceite se sometió a cromatografía (MeOH en DCM del 0% al 5%) para producir 1-(4-(6-bromobenzo[d]tiazol-2-il)piperazin-1-il)-1-oxo-3-(tiofen-2-il)propan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo en forma de sólido ligeramente anaranjado. MS: 551,0 (M+H).

40 ETAPA C: se combinaron 1-(4-(6-bromobenzo[d]tiazol-2-il)piperazin-1-il)-1-oxo-3-(tiofen-2-il)propan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo (80 mg), ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (33 mg), tetrakis(trifluorometil)fosfina de paladio (8 mg) y carbonato potásico (54 mg) en 1,4-dioxano (5 ml) y se agua (1 ml). La mezcla resultante se calentó a 95°C durante toda la noche, a continuación se diluyó con salmuera, se extrajo con DCM, se concentró y se sometió a cromatografía (DCM al 100%) para producir 1-oxo-3-(tiofen-2-il)-1-(4-(6-(4-(trifluorometil)fenil)benzo[d]tiazol-2-il)piperazin-1-il)propan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo en forma de aceite incoloro (96 mg).

45 $^1\text{H-RMN}$ δ 7,83 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,42-7,74 (m, 6H), 7,16 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 6,86-6,94 (m, 2H), 5,44-5,52 (1H, m), 4,82-4,93 (m, 1H), 3,0-3,8 (m, 10H), 1,45 (s, 9H), MS: 617,3 (M+H).

50 ETAPA D: se disolvió el 1-oxo-3-(tiofen-2-il)-1-(4-(6-(4-(trifluorometil)fenil)benzo[d]tiazol-2-il)piperazin-1-il)propan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo (96 mg) en 1,4-dioxano seco (3 ml) y a continuación se añadió HCl (4N en 1,4-dioxano, 1 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, a continuación se concentró y se sometió a cromatografía (DCM:MeOH:NH₄OH 93,5:6:0,5) para producir un aceite transparente, que se añadió a HCl 1N/éter dietílico. El precipitado blanco resultante se recogió por filtración para producir el compuesto del título.

55 $^1\text{H-RMN}$ δ 7,84 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,53-7,72 (m, 6H), 7,15-7,19 (m, 1 H), 6,85-6,95 (m, 2H), 3,0-4,0 (m, 11 H), MS: 517,3 (M+H).

60 El Compuesto nº 5 MS (M+H) 451, se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 12 anterior, por desprotección del compuesto preparado en la ETAPA B y la reacción de 1-(4-(6-bromobenzo[d]tiazol-2-il)piperazin-1-il)-1-oxo-3-(tiofen-2-il)propan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo con HCl.

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar según el proceso descrito en el Ejemplo 12 anterior, seleccionando y sustituyendo el ácido borónico de la ETAPA C por un reactivo convenientemente sustituido.

5	Compuesto nº 8	MS (M+H) 463
	Compuesto nº 9	MS (M+H) 509
	Compuesto nº 10	MS (M+H) 493
10	Compuesto nº 11	MS (M+H) 485
	Compuesto nº 13	MS (M+H) 450
	Compuesto nº 15	MS (M+H) 465
	Compuesto nº 16	MS (M+H) 467
15	Compuesto nº 17	MS (M+H) 518

Ejemplo biológico 1: Ensayo de inhibición de la DPP-1 (*in vitro*)

20 Se evaluaron los compuestos de ensayo para determinar la actividad inhibidora de DPP-1 (catepsina C) utilizando un sustrato fluorogénico, GR-AMC (Glicina-Arginina-amino-4-metilcumarina, Bachem, I-1215). La cantidad de amino-metilcumarina liberada es proporcional a la actividad de la DPP-1 y la reacción se controla cinéticamente con un lector de placas de Molecular Devices utilizando placas de 96 pocillos de color negro.

25 Todos los compuestos fueron ensayados en condiciones de temperatura ambiente. El tampón de ensayo consistió en HEPES 50 mM, pH 7,0, NaCl 100 mM, glutatión 2 mM (GSH) y Tween 20 al 0,002%. Diariamente se añadieron a la solución tampón GSH y Tween 20 recién preparados. Justo antes de utilizarse, se diluyó 600 veces una preparación propia de DPP-1 recombinante humana (reserva 240 μ M, MW 49,6 kD) en tampón de ensayo que contenía ditioneitol 2 mM de nueva aportación (DTT) para activar la enzima, a continuación se diluyó 133 veces en tampón de ensayo (sin DTT) para una solución de trabajo de DPP-1 de 3 nM. Los compuestos de ensayo se diluyeron en DMSO 20x sus concentraciones de ensayo finales.

35 Las adiciones a placas de 96 pocillos de color negro Costar 3915 fueron las siguientes: 90 μ l de GR-AMC 11 μ M, 5 μ l de compuesto de ensayo (seguido de mezcla) y 5 μ l de DPP-1 3 nM para iniciar la reacción. Las reacciones fluorescentes se controlaron cinéticamente a 360 nm de excitación, 440 nm de emisión en un lector Spectramax XPS de Molecular Devices. El software Softmax Pro del lector determinó la velocidad inicial de los datos seleccionados (los primeros 3-5 minutos de la reacción) y el mejor ajuste de regresión lineal de los datos cinéticos iniciales. Condiciones finales del ensayo fueron DPP-1 0,15 nM, GR-AMC 10 μ M, HEPES 50 mM, pH 7,0, NaCl 100 mM, GSH 2 mM, Tween 20 al 0,002%, DTT 1 μ M, DMSO al 5,0%. Se representaron gráficamente las velocidades iniciales frente a la concentración del compuesto de ensayo utilizando una ecuación logística de cuatro parámetros (regresión no lineal, dosis-respuesta sigmoidal (pendiente variable), con Hill fija (1,0) utilizando el software GraphPad Prism® para determinar la CI_{50} de la DPP-1. El coeficiente de variación (CV) intra-ensayo fue generalmente < 10%; CV inter-ensayo < 20%.

45 Los compuestos representativos de la presente invención se ensayaron según el procedimiento que se ha descrito anteriormente, con los resultados que figuran en la siguiente Tabla 3. En los casos en que se ensayó un compuesto varias veces según el procedimiento anterior, se presenta el valor medio en la siguiente Tabla 3.

Tabla 3: inhibición de la DPP-1

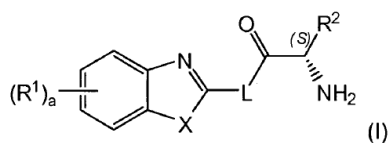
Nº ID	CI ₅₀ (µM)
1	3,5
2	1,4
3	0,17
4	3,0
5	1,3
6	2,1
8	1,1
9	0,23
10	0,51
11	0,97
12	5,6
13	0,37
14	1,3
15	0,22
16	0,58
17	1,5
18	0,76
19	0,87
20	0,56
21	0,52
24	0,82
25	1,1
26	9,6
27	2,2
28	1,2
29	2,1
30	2,3
31	1,2
41	18,0
42	4,7
43	12,0
44	3,1
45	~8,0
46	0,74
47	0,70
48	0,20

Formulación sólida de dosificación oral - Ejemplo predictivo

Como forma de realización específica de una composición oral, se formulan 100 mg del Compuesto nº 3, preparado como en el Ejemplo 8, con suficiente lactosa finamente dividida para proporcionar una cantidad total de 580 mg a 590 mg para llenar una cápsula de gelatina dura de tamaño O.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



en la que

a es un número entero de 0 a 1;

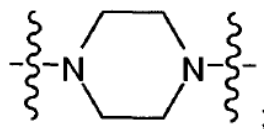
15 R^1 está seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-4} , $-CH_2-OH$, alcoxi C_{1-4} , fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, benzo[d][1,3]dioxolilo, $-CO_2H$, $-C(O)-NR^A R^B$, $-C(O)-NH-(alquilo\ C_{1-4})-O-(alquilo\ C_{1-4})$, $-C(O)-NH-fenilo$, $-C(O)-NH-CH_2-fenilo$, $-C(O)-NH-cicloalquilo\ C_{3-6}$ y $-CH_2-NH-cicloalquilo\ C_{3-6}$;

en la que cada uno de R^A y R^B está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

20 y en la que el fenilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} fluorado, alcoxi C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} fluorado;

X está seleccionado del grupo que consiste en O y S;

L está seleccionado del grupo que consiste en $-NH-CH_2CH_2-N(R^C)-$ y



en la que R^C está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo;

R^2 está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{24} , $-CH_2-tienilo$ y $-CH_2-furilo$; o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

35 2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que

a es un número entero de 0 a 1;

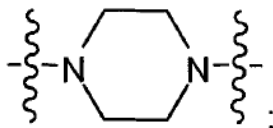
40 R^1 está seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-2} , $-CH_2-OH$, alcoxi C_{1-4} , fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, benzo[d][1,3]dioxolilo, $-CO_2H$, $-C(O)-NR^A R^B$, $-C(O)-NH-(alquilo\ C_{1-4})-O-(alquilo\ C_{1-4})$, $-C(O)-NH-fenilo$, $-C(O)-NH-CH_2-fenilo$, $-C(O)-NH-cicloalquilo\ C_{3-6}$ y $-CH_2-NH-cicloalquilo\ C_{3-6}$;

en el que cada uno de R^A y R^B está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

45 y en el que el fenilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-2} fluorado, alcoxi C_{1-4} y alcoxi C_{1-2} fluorado;

X está seleccionado del grupo que consiste en O y S;

L está seleccionado del grupo que consiste en $-NH-CH_2CH_2-N(R^C)-$ y



en el que R^C está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo;

R^2 está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , $-CH_2-tienilo$ y $-CH_2-furilo$; o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

60 3. Compuesto según la reivindicación 2, en el que

a es un número entero de 0 a 1;

65 R^1 está seleccionado del grupo que consiste en halógeno, $-CH_2-OH$, alcoxi C_{12} , fenilo, heteroarilo de 6 miembros, benzo[d][1,3]dioxolilo, $-CO_2H$, $-C(O)-NR^A R^B$, $-C(O)-NH-(alquilo\ C_{1-4})-O-(alquilo\ C_{1-2})$, $-C(O)-NH-fenilo$, $-C(O)-NH-CH_2-fenilo$, $-C(O)-NH-cicloalquilo\ C_{5-6}$ y $-CH_2-NH-cicloalquilo\ C_{5-6}$;

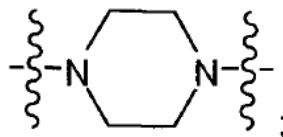
en el que cada uno de R^A y R^B está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

y en el que el fenilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₂, CF₃ y alcoxi C₁₋₂;

5 X está seleccionado del grupo que consiste en O y S;

L está seleccionado del grupo que consiste en -NH-CH₂CH₂-N(R^C)- y

10



15

en el que R^C está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y metilo;

R² está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₂, alquinilo C₂₋₄, -CH₂-tienilo y -CH₂-furilo; o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

20

4. Compuesto según la reivindicación 3, en el que a es un número entero de 0 a 1;

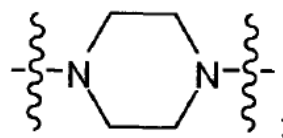
R¹ está seleccionado del grupo que consiste en 6-(bromo), 6-(carboxi), 6-(hidroximetil), 6-(metoxi), 6-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il), 6-(pirid-3-il), 6-(4-metilfenil), 6-(3,4-dimetoxifenil), 6-(3,4-difluorofenil), 6-(4-trifluorometilfenil), 6-(4-hidroxifenil), 6-(2-fluorofenil), 6-(3,5-diclorofenil), 6-(3,4-dimetoxifenil-amino-carbonil), 6-(ciclopentil-amino-carbonil), 6-(4-fluorofenil-amino-carbonil), 6-(n-butil-amino-carbonil), 6-(metoxi-n-propil-amino-carbonil), 6-(dimetilamino-carbonil), 6-(4-etoxifenil-amino-carbonil), 6-(n-propilamino-carbonil), 6-(ciclohexil-amino-carbonil), 6-(3-metoxi-bencil-amino-carbonil) y 6-(ciclopentil-amino-metil);

25

X está seleccionado del grupo que consiste en O y S;

L está seleccionado del grupo que consiste en -NH-CH₂CH₂-NH-, -NH-CH₂CH₂-N(CH₃)- y

30



35

R² está seleccionado del grupo que consiste en etilo, n-propin-2-ilo, -CH₂-(tien-2-il), -CH₂-(tien-3-il) y -CH₂-(fur-2-il); o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

40

5. Compuesto según la reivindicación 4, en el que a es un número entero de 0 a 1;

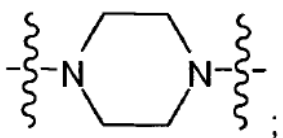
R¹ está seleccionado del grupo que consiste en 6-(bromo), 6-(hidroximetil), 6-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il), 6-(pirid-3-il), 6-(4-metilfenil), 6-(3,4-dimetoxifenil), 6-(3,4-difluorofenil), 6-(4-trifluorometilfenil), 6-(4-hidroxifenil), 6-(2-fluorofenil), 6-(3,5-diclorofenil), 6-(3,4-dimetoxifenil-amino-carbonil), 6-(ciclopentil-amino-carbonil), 6-(4-fluorofenil-amino-carbonil), 6-(n-butil-amino-carbonil), 6-(metoxi-n-propil-amino-carbonil), 6-(dimetilamino-carbonil), 6-(4-etoxifenil-amino-carbonil), 6-(n-propilamino-carbonil), 6-(ciclohexil-amino-carbonil), 6-(3-metoxi-bencil-amino-carbonil) y 6-(ciclopentil-amino-metil);

45

50 X está seleccionado del grupo que consiste en O y S;

L está seleccionado del grupo que consiste en -NH-CH₂CH₂-NH-, -NH-CH₂CH₂-N(CH₃)- y

55



60

R² está seleccionado del grupo que consiste en -CH₂-(tien-2-il) y -CH₂-(fur-2-il); o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

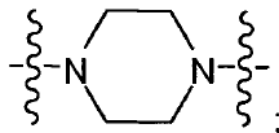
65

6. Compuesto según la reivindicación 5, en el que a es un número entero de 0 a 1;

R¹ está seleccionado del grupo que consiste en 6-(hidroximetil), 6-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il), 6-(pirid-3-il), 6-(3,4-dimetoxifenil), 6-(3,4-difluorofenil), 6-(4-hidroxifenil), 6-(2-fluorofenil), 6-(3,4-dimetoxifenil-amino-carbonil), 6-(ciclopentil-amino-carbonil), 6-(4-fluorofenil-amino-carbonil), 6-(n-butil-amino-carbonil) y 6-(ciclopentil-amino-metil);
X está seleccionado del grupo que consiste en O y S;

5 L está seleccionado del grupo que consiste en -NH-CH₂CH₂-NH-, -NH-CH₂CH₂-N(CH₃)- y

10



15 R² es -CH₂-(tien-2-il);
o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

7. Compuesto según la reivindicación 6, en el que
a es 1;

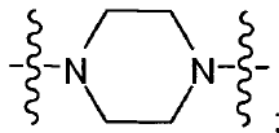
20 R¹ está seleccionado del grupo que consiste en 6-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il), 6-(pirid-3-il), 6-(4-hidroxifenil) y 6-(3,4-dimetoxifenil-amino-carbonil);

X es S;

L está seleccionado del grupo que consiste en -NH-CH₂CH₂-N(CH₃)- y

25

30



R² es -CH₂-(tien-2-il);
o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

35 8. Composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto según la reivindicación 1.

40 9. Proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto según la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10. Compuesto según la reivindicación 1 para su uso en un método de tratamiento de un trastorno mediado por DPP-1.

45 11. Compuesto para su uso según la reivindicación 10, en el que el trastorno mediado por DPP-1 está seleccionado del grupo que consiste en la artritis reumatoide, el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la sepsis, el síndrome de colon irritable, la fibrosis quística y el aneurisma aórtico abdominal.

50 12. Composición farmacéutica según la reivindicación 8 para su uso en un método de tratamiento de la artritis reumatoide, el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la sepsis, el síndrome de colon irritable, la fibrosis quística o el aneurisma aórtico abdominal.

55 13. Compuesto según la reivindicación 1 para su uso en un método de tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en la artritis reumatoide, el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la sepsis, el síndrome de colon irritable, la fibrosis quística y el aneurisma aórtico abdominal.

14. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para tratar: (a) la artritis reumatoide, (b) el asma, (c) la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, (d) la sepsis, (e) el síndrome de colon irritable, (f) la fibrosis quística o (g) el aneurisma aórtico abdominal en un sujeto que lo necesita.