

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 513 291**

51 Int. Cl.:

A61P 11/06	(2006.01)	C07D 317/58	(2006.01)
A61K 31/16	(2006.01)	C07D 319/14	(2006.01)
C07C 317/32	(2006.01)	C07D 333/52	(2006.01)
C07D 211/46	(2006.01)	C07D 233/61	(2006.01)
C07D 231/12	(2006.01)	C07D 213/61	(2006.01)
C07C 237/06	(2006.01)	C07D 213/56	(2006.01)
C07C 237/08	(2006.01)	C07D 277/30	(2006.01)
C07D 211/42	(2006.01)		
C07D 217/12	(2006.01)		
C07D 311/04	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.10.2010 E 10774098 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.07.2014 EP 2493571**

54 Título: **Derivados alquinilo útiles como inhibidores de la DPP-1**

30 Prioridad:

29.10.2009 US 256171 P

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

24.10.2014

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**PARKER, MICHAEL H.;
HLASTA, DENNIS J.;
HUANG, YIFANG;
REITZ, ALLEN B.;
LAWSON, EDWARD C.;
SCHUBERT, CARSTEN;
STROBEL, ERIC;
TOUNGE, BRETT;
WHITE, KIMBERLY;
WINTERS, MICHAEL P. y
GHOSH, SHYAMALI**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

ES 2 513 291 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).

Derivados alquinilo útiles como inhibidores de la DPP-1**Descripción**5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevos derivados alquinilo, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a nuevos derivados alquinilo para su uso en el tratamiento de trastornos y afecciones modulados por DPP-1.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por el desarrollo progresivo de una limitación irreversible del flujo respiratorio. La EPOC consiste en bronquitis obstructiva crónica, con obstrucción de las vías respiratorias pequeñas, y enfisema, con dilatación de las cavidades aéreas y destrucción del parénquima pulmonar, pérdida de elasticidad pulmonar y cierre de las vías aéreas 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 el 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 los linfocitos T citotóxicos activados. En la EPOC el equilibrio proteasa-antiproteasa parece inclinarse a favor del aumento de la proteólisis debido al aumento de proteasas derivadas de neutrófilos polimorfonucleares (PMN), catepsinas y metaloproteasas de la matriz (MMP). Por lo tanto, se espera que un fármaco que inhiba la totalidad o la mayor parte de las proteasas pertinentes anteriormente mencionadas sea eficaz en el tratamiento de la EPOC.

La dipeptidil peptidasa-1 (DPP-1, catepsina C) es un miembro de la familia de cisteína proteasas de tipo papaína lisosomiales, que también incluye catepsina B, K, H, L, O y S. La DPP-1 (MW 200 kD) está compuesta por un dímero de cadenas pesada y ligera unidas por enlaces disulfuro, ambas de un único precursor de la proteína. El ARNm de DPP-1 se expresa abundantemente en tejidos tales como pulmón, bazo, riñón e hígado; en células inflamatorias tales como PMN, linfocitos T citotóxicos, macrófagos alveolares y mastocitos. 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 los PMN, las granzimas A y B, la quimasa y la 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 lógica para la EPOC. Las indicaciones terapéuticas adicionales para un inhibidor de la DPP-1 son el asma, la rinitis y la artritis reumatoide.

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

45 En el documento US 2007/155803 A1 se describen compuestos de monoacil semicarbazida para su uso como inhibidores de la catepsina C.

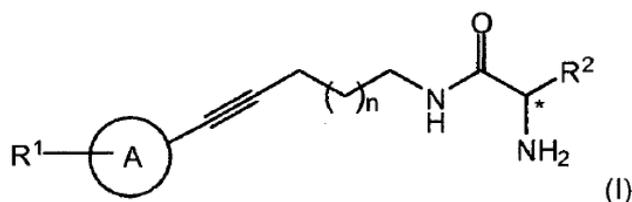
50 Greenspan P.D. *et al.* "Identification of Dipeptidyl Nitriles as Potent and Selective Inhibitors of Cathepsin B through Structure-Based Drug Design" J. Med. Chem., 2001, 44 (26), pág. 4524-4534 describen dipeptidil nitrilos para su uso como inhibidores de la catepsina B.

50 RESUMEN DE LA INVENCION

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

55

60



65

en los que

R¹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, cicloalquilo C₃₋₈, fenilo, benciloxi- y piperidinil-oxi-;

Ⓐ es una estructura de anillo seleccionada del grupo que consiste en fenilo, naftilo, fluorenilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzo[1,3]dioxolilo y 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo; en los que la estructura de anillo

Ⓐ está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ halogenado, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ halogenado, (alcoxi C₁₋₄)-(alquilo C₁₋₄)-, (alquilo C₁₋₄)-SO₂- y (alquilo C₁₋₄)-C(O)-NH-;

n es un número entero seleccionado de entre 0 y 1;

R² está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, NR^AR^B-(alquilo C₁₋₂)-, ciclopropil-metil-, bencil- y heteroaril-(CH₂)₁₋₂; en los que R^A y R^B están seleccionados cada uno independientemente de entre hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

a condición de que R² sea distinto de t-butilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente descripción proporciona procedimientos para preparar los compuestos de fórmula (I). La presente invención se refiere adicionalmente a un producto preparado según el proceso descrito en el presente documento.

Es ilustrativa de la invención una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y el producto preparado según el proceso descrito en el presente documento. Una ilustración de la invención es una composición farmacéutica preparada mezclando el producto preparado según el proceso descrito en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Es ilustrativo de la invención un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar el producto preparado según el proceso descrito en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

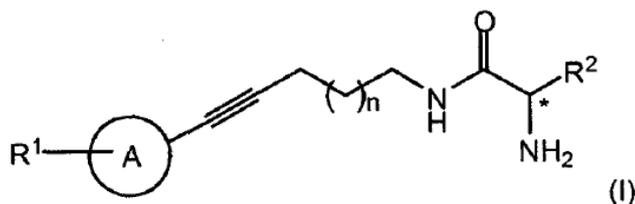
Son ejemplos de la invención cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritas anteriormente, para su uso en métodos de tratamiento de un trastorno mediado por DPP-1 (catepsina C) (seleccionado del grupo que consiste en la artritis reumatoide, el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la sepsis, el síndrome del intestino irritable, la fibrosis quística y el aneurisma aórtico abdominal) en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de dichos compuestos o composiciones farmacéuticas descritos anteriormente.

Otro ejemplo de la invención es 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 del intestino irritable, (f) la fibrosis quística o (g) el aneurisma aórtico abdominal, en un sujeto que lo necesita.

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 tratar un trastorno seleccionado del grupo que consiste en la artritis reumatoide, el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la sepsis, el síndrome del intestino irritable, la fibrosis quística y el aneurisma aórtico abdominal, en un sujeto que lo necesita.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

La presente descripción se refiere a un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I) de la presente invención,



en el que R¹, R², n y Ⓐ son como se define en el presente documento. Los compuestos de la presente invención son inhibidores de la DPP-1, útiles en el tratamiento de trastornos, enfermedades y afecciones mediadas 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 del intestino irritable, la fibrosis quística y el aneurisma aórtico abdominal.

En una forma de realización de la presente invención, R¹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, cicloalquilo C₅₋₆, fenilo, bencil-oxi- y piperidinil-oxi-. En otra forma de realización de la presente invención,

R¹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, cicloalquilo C₅₋₆, fenilo, bencil-oxi, piperidin-4-il-oxi y piperidin-3-il-oxi.

5 En otra forma de realización de la presente invención, R¹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, 2-(ciclohexilo), 2-(fenilo), 3-(fenilo), 4-(bencil-oxi), 3-(piperidin-4-il-oxi), 3-(piperidin-3R-il-oxi) y 3-(piperidin-3S-il-oxi). En otra forma de realización de la presente invención, R¹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, 2-(fenilo), 3-(fenilo), 4-(bencil-oxi), 3-(piperidin-4-il-oxi), 3-(piperidin-3R-il-oxi) y 3-(piperidin-3S-il-oxi). En otra forma de realización de la presente invención, R¹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, 3-(fenilo), 4-(bencil-oxi), 3-(piperidin-4-il-oxi), 3-(piperidin-3R-il-oxi) y 3-(piperidin-3S-il-oxi). En otra forma de realización de la presente invención, R¹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, 3-(fenilo) y 3-(piperidin-4-il-oxi).

15 En una forma de realización de la presente invención, el grupo R¹ está unido al anillo [Ⓐ] en la posición 2, 3 ó 4. En otra forma de realización de la presente invención, el grupo R¹ está unido al anillo [Ⓐ] en la posición 3 ó 4. En otra forma de realización de la presente invención, el grupo R¹ está unido al anillo [Ⓐ] en la posición 3.

20 En una forma de realización de la presente invención, [Ⓐ] es una estructura de anillo seleccionada del grupo que consiste en fenilo, naftilo, fluorenilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzo[1,3]dioxolilo y 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo; en la que la estructura de anillo [Ⓐ] está opcionalmente sustituida con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ fluorado, alcoxi C₁₋₄, (alcoxi C₁₋₄)-(alquilo C₁₋₄)-, (alquilo C₁₋₄)-SO₂- y (alquilo C₁₋₄)-C(O)-NH-. En otra forma de realización de la presente invención, [Ⓐ] es una estructura de anillo seleccionada del grupo que consiste en fenilo, naftilo, 9H-fluorenilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzo[1,3]dioxolilo y 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo; en la que el fenilo o naft-1-ilo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₂, trifluorometilo, (alcoxi C₁₋₂)-(alquilo C₁₋₂)-, alquilo C₁₋₂-SO₂-alquilo y alquilo C₁₋₂-C(O)-NH-.

30 En otra forma de realización de la presente invención, [Ⓐ] es una estructura de anillo seleccionada del grupo que consiste en fenilo, 2-hidroxi-fenilo, 4-isopropil-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4 metoxi-fenilo, 5-metoxi-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 4-metil-sulfonil-fenilo, 2-metil-carbonil-amino-fenilo, 4-metil-carbonil-amino-fenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 2,6-dimetil-fenilo, 3,5-dimetil-fenilo, 3,6-dimetil-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 3,5-dimetoxi-fenilo, 2,4,6-trimetil-fenilo, 2,3,5,6-tetrametil-fenilo, naft-1-ilo, nafta-2-ilo, 2-hidroxi-naft-1-ilo, 2-fluoro-naft-1-ilo, 4-fluoro-naft-1-ilo, 4-metil-naft-1-ilo, 2-metoxi-naft-1-ilo, 2-(metoxi-metil)-naft-1-ilo, 9H-fluoren-2-ilo, isoquinolin-4-ilo, isoquinolin 5-ilo, benzofur-5-ilo, benzotiofen-5-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo y 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo. En otra forma de realización de la presente invención, [Ⓐ] es una estructura de anillo seleccionada del grupo que consiste en fenilo, 2-hidroxifenilo, 4-isopropil-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 5-metoxi-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 2-metil-carbonil-amino-fenilo, 4-metil-carbonil-amino-fenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 2,6-dimetil-fenilo, 3,5-dimetil-fenilo, 2,4,6-trimetil-fenilo, naft-1-ilo, 2-fluoro-naft-1-ilo, 4-fluoro-naft-1-ilo, 4-metil-naft-1-ilo, 9H fluoren-2-ilo, isoquinolin-5-ilo, benzofur-5-ilo, benzotiofen-5-ilo y 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo. En otra forma de realización de la presente invención, [Ⓐ] es una estructura de anillo seleccionada del grupo que consiste en fenilo, 4-isopropil-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 5-metoxi-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 2,6-dimetil-fenilo, 3,5-dimetil-fenilo, naft-1-ilo y 9H-fluoren-2-ilo. En otra forma de realización de la presente invención, [Ⓐ] es una estructura de anillo seleccionada del grupo que consiste en fenilo, 4-metoxi-fenilo y 3,4-difluoro-fenilo.

45 En una forma de realización de la presente invención, n es 0 En otra forma de realización de la presente invención, n es 1.

50 En una forma de realización de la presente invención, el centro estereogénico indicado con el símbolo "*", en los compuestos de fórmula (I) está presente en la configuración (S). En otra forma de realización de la presente invención, el centro estereogénico indicado con el símbolo "*", en los compuestos de fórmula (I) está presente en la configuración (R).

55 En una forma de realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) en el que el centro estereogénico con asterisco 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%.

60 En otra forma de realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) en el que el centro estereogénico con asterisco está presente en la configuración (R) 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%.

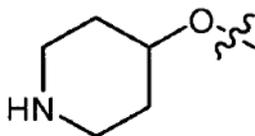
5 En una forma de realización de la presente invención, R^2 está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , alquilo C_{2-4} sustituido con hidroxilo, $NR^A R^B$ - (alquilo C_{1-2})-, ciclopropil-metil-, bencil- y heteroaril-(alquilo C_{1-4})-; en la que el heteroarilo está seleccionado del grupo que consiste en piridilo, pirazolilo, imidazolilo y tienilo; y en la que R^A y R^B están seleccionados cada uno independientemente de entre hidrógeno o alquilo C_{1-2} ; a condición de que R^2 sea distinto de t-butilo. En otra forma de realización de la presente invención, R^2 está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-2} sustituido con hidroxilo, alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , NH_2 -(alquilo C_{1-2})-, ciclopropil-metil-, bencil-, pirazol-1-il-metil-, imidazol-4-il-metil-, pirid-2-il-metil-, pirid-3-il-metil- y tien-2-il-metil-; a condición de que R^2 sea distinto de t-butilo.

15 En otra forma de realización de la presente invención, R^2 está seleccionado del grupo que consiste de etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, hidroxil-metilo, hidroxil-etilo, n-buten-3-ilo, propin-2-ilo, amino-n-propil-, ciclopropil-metilo, bencilo, pirazol-1-il-metil-, imidazol-4-il-metil-, pirid-2-il-metil-, pirid-3-il-metil- y tien-2-il-metil-. En otra forma de realización de la presente invención, R^2 está seleccionado del grupo que consiste en etilo, n-propilo, n-butilo, hidroxietilo, n-buten-3-ilo, propin-2-ilo, pirazol-1-il-metil-, imidazol-4-il-metil- y tien-2-il-metil-. En otra forma de realización de la presente invención, R^2 está seleccionado del grupo que consiste en etilo, n-propilo, hidroxil-etilo, n-buten-3-ilo, propin-2-ilo, imidazol-4-il-metil- y tien-2-il-metil-. En otra forma de realización de la presente invención, R^2 está seleccionado del grupo que consiste en etilo, propin-2-ilo, imidazol-4-il-metil- y tien-2-il-metil-.

25 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, R^1 , R^2 , n y \textcircled{A}) están seleccionadas independientemente para ser cualquier sustituyente individual o cualquier subconjunto de sustituyentes seleccionados de la lista completa tal como se define en el presente documento. En otra forma de realización de la presente invención se encuentra cualquier compuesto solo o subgrupo de compuestos seleccionados de entre los compuestos representativos enumerados en la Tabla 1 que se presenta más adelante.

30 Los compuestos representativos de la presente invención son como se enumeran en la siguiente Tabla 1.

35 En el listado de los sustituyentes para el grupo R^1 , el número delante de los paréntesis que contienen el grupo sustituyente R^1 indica la posición en el que el grupo R^1 está unido en el anillo \textcircled{A} . Por ejemplo, el grupo "3-(piperidin-4-il-oxi-)" indicará un grupo de la siguiente estructura:



unido a la posición 3 del anillo \textcircled{A} (en la que la posición 1 del anillo \textcircled{A} es la posición de unión del anillo \textcircled{A} al resto del compuesto de fórmula (I)).

50

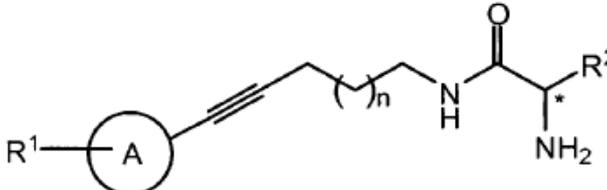
55

60

65

Tabla 1: Compuestos representativos de Fórmula (I)

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



ID No	R ¹	Ⓐ	n	*	R ²
1	3-(piperidin-4-il-oxi)	fenilo	1	S	bencilo
3	3-(piperidin-4-il-oxi)	fenilo	1	S	propin-2-ilo
6	3-(piperidin-4-il-oxi)	fenilo	0	S	propin-2-ilo
7	3-(piperidin-4-il-oxi)	5-metoxi-fenilo	1	S	propin-2-ilo
8	3-(piperidin-4-il-oxi)	fenilo	1	S	n-buten-3-ilo
9	3-(piperidin-4-il-oxi)	fenilo	1	S	etilo
11	3-(piperidin-4-il-oxi)	fenilo	1	S	ciclopropil-metil-
12	3-(piperidin-4-il-oxi)	fenilo	1	S	n-butilo
13	3-(piperidin-4-il-oxi)	fenilo	1	S	amino-n-propil-
15	3-(piperidin-4-il-oxi)	fenilo	1	S	hidroxi-etil-
16	3-(piperidin-4-il-oxi)	fenilo	1	S	isopropilo
18	3-(piperidin-4-il-oxi)	fenilo	1	S	n-propilo
19	3-(piperidin-4-il-oxi)	fenilo	1	S	pirazol-1-il-metil-
20	3-(piperidin-4-il-oxi)	fenilo	1	S	midazol-4-il-metil-
24	3-(fenil)	fenilo	1	S	propin-2-il
25	3-(piperidin-4-il-oxi)	fenilo	1	S	hidroxi-metil-
31	3-(piperidin-4-il-oxi)	fenilo	1	S	isobutilo
33	3-(piperidin-4-il-oxi)	fenilo	1	S	pirid-3-il-metil-

ES 2 513 291 T3

	35	H	3-metoksi-fenilo	1	S	etilo
	39	H	3,4-difluoro-fenilo	1	S	etilo
5	40	H	4-metoksi-fenilo	1	S	etilo
	41	H	naft-1-ilo	1	S	etilo
	49	H	2,6-dimetil-fenilo	1	S	etilo
10	51	H	benzo[1,3]-dioxol-5-ilo	1	S	etilo
	55	H	2,4,6-trimetil-fenilo	1	S	etilo
	56	H	4-metil-sulfonil-fenilo	1	S	etilo
15	57	H	3,4-dimetoksi-fenilo	1	S	etilo
	58	H	4-trifluoro-metilfenilo	1	S	etilo
	59	H	3,5-dimetoksi-fenilo	1	S	etilo
20	60	H	benzo-tiofen-5-ilo	1	S	etilo
	61	2-(fenil)	fenilo	1	S	etilo
	63	3-(piperidin-4-il-oxi)	fenilo	1	S	tien-2-il-metil-
25	71	3-(piperidin-4-il-oxi)	fenilo	1	R	etilo
	72	H	3-trifluoro-metilfenilo	1	S	etilo
	73	H	naft-2-ilo	1	S	etilo
	74	H	2-trifluoro-metilfenilo	1	S	etilo
30	75	2-(ciclohexil)	fenilo	1	S	etilo
	76	H	2,3,5,6-tetra-metilfenilo	1	S	etilo
	77	H	3,6-dimetil-fenilo	1	S	etilo
35	78	3-(piperidin-3R-il-oxi)	fenilo	1	S	etilo
	79	3-(piperidin-3R-il-oxi)	fenilo	1	S	propin-2-ilo
	80	3-(piperidin-3S-il-oxi)	fenilo	1	S	etilo
40	81	4-(fenil)	fenilo	1	S	etilo
	82	H	isoquinolin-5-ilo	1	S	etilo
	83	H	4-metil-naft-1-ilo	1	S	etilo
45	84	H	4-fluoro-naft-1-ilo	1	S	etilo
	85	3-(piperidin-3S-il-oxi)	fenilo	1	S	propin-2-ilo
	86	4-(bencil-oxi)	fenilo	1	S	etilo
50	87	H	2-metoksi-naft-1-ilo	1	S	etilo
	88	H	2-(metoksi-metil-naft-1-ilo)	1	S	etilo
	89	H	isoquinolin-4-ilo	1	S	etilo
55	90	3-(piperidin-4-il-oxi)	fenilo	1	S	pirid-2-il-metil-
	91	H	benzofur-5-ilo	1	S	etilo
	92	H	3-metoksi-fenilo	1	R	etilo
	95	H	4-isopropil-fenilo	1	S	etilo
60	96	H	3,5-dimetil-fenilo	1	S	etilo
	97	H	2,3-dihidro-benzo[1,4]-dioxin-6-ilo	1	S	etilo
	98	H	fenilo	1	S	etilo
65	99	H	2-metoksi-fenilo	1	S	etilo

100	H	4-metil-carbonil-amino-fenilo	1	S	etilo
101	H	9H-fluoren-2-ilo	1	S	etilo
102	H	2,3-difluoro-fenilo	1	S	etilo
103	H	2-metil-carbonil-amino-fenilo	1	S	etilo
104	H	2-hidroxi-fenilo	1	S	etilo
105	H	2-hidroxi-naft-1-ilo	1	S	etilo
106	H	2-fluoro-naft-1-ilo	1	S	etilo

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

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "**alquilo**", utilizado en solitario o como parte de un grupo sustituyente, incluirá composiciones de cadena carbonada lineal y ramificada de uno a seis átomos de carbono. Por ejemplo, los radicales alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, y similares. El prefijo "**C_{X-Y}**" en el que X e Y son números enteros, cuando se utiliza con alquilo, se referirá a una composición de cadena carbonada de entre X e Y átomos de carbono. Por ejemplo, el término "alquilo C₁₋₄" se referirá a una composición de cadena carbonada lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono.

Un experto en la materia reconocerá que el término "-(alquilo)-" y la expresión "-(alquilo C₁₋₄)-" indicarán cualquier cadena carbonada de alquilo o alquilo C₁₋₄ tal como se definen en el presente documento, en los que dicha cadena de alquilo o alquilo C₁₋₄ es divalente y está unida adicionalmente a través de dos puntos de fijación, preferentemente a través de dos átomos de carbono terminales.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "**alqueno**" utilizado en solitario o como parte de un grupo sustituyente, incluirá composiciones de cadenas lineales y ramificadas de entre 2 y 6 átomos de carbono que contienen al menos un doble enlace insaturado. Por ejemplo, los radicales alqueno incluyen etenilo, n-propen-2-ilo, n-buten-2-ilo, n-penten-2-ilo y similares. La expresión "**alqueno C₂₋₄**" se referirá a una composición de cadena carbonada lineal o ramificada de 2 a 4 átomos de carbono que contiene al menos un doble enlace insaturado.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "**alquino**" utilizado en solitario o como parte de un grupo sustituyente, incluirá composiciones de cadenas lineales y ramificadas de entre 2 y 6 átomos de carbono que contienen al menos un triple enlace insaturado. Por ejemplo, los radicales alquino incluyen etinilo, n-propi-2-nilo, n-buti-2-nilo, n-penti-2-nilo y similares. La expresión "**alquino C₂₋₄**" se referirá a una composición de cadena carbonada lineal o ramificada de 2 a 4 átomos de carbono que contiene al menos un triple enlace insaturado.

Tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, la expresión "**alquilo C₁₋₄ halogenado**" se referirá a cualquier grupo alquilo C₁₋₄ tal como se ha definido anteriormente sustituido con al menos un átomo de halógeno, preferentemente sustituido con al menos un átomo de flúor. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, -CF₃, -CCl₃, CH₂-CF₃, -CH₂-CCl₃, -CF₂-CF₂-CF₂-CF₃, y similares. De manera similar, a menos que se indique lo contrario, la expresión "**alquilo C₁₋₄ fluorado**" se referirá a cualquier grupo alquilo C₁₋₄ como se ha definido anteriormente sustituido con al menos un átomo de flúor, preferentemente 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.

Tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, la expresión "**alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo**" se referirá a cualquier grupo alquilo C₁₋₄ tal como se ha definido anteriormente sustituido con al menos un grupo hidroxilo. Preferentemente, el grupo alquilo C₁₋₄ está sustituido con un grupo hidroxilo. Preferentemente, el grupo alquilo C₁₋₄ está sustituido con un grupo hidroxilo en un carbono terminal. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, -CH₂(OH), -CH₂-CH₂(OH), -CH₂-CH(OH)-CH₂, y similares.

Tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, "**alcoxi**" indicará un radical éter oxigenado de los grupos alquilo de cadena lineal o ramificada anteriormente descritos. Por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, sec-butoxi, t-butoxi, n-hexiloxi y similares. El prefijo "**C_{X-Y}**" en el que X e Y son números enteros, cuando se utiliza con alcoxi, se referirá a un radical éter de una composición de cadena carbonada lineal o ramificada de entre X e Y átomos de carbono. Por ejemplo, la expresión "alcoxi C₁₋₄" se referirá a un radical éter de una composición de cadena carbonada lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono.

Un experto en la materia reconocerá que el término "-(alcoxi)-" y la expresión "-(alcoxi C₁₋₄)-" indicarán cualquier grupo alcoxi o alcoxi C₁₋₄ tal como se definen en el presente documento, en los que dicha cadena alcoxi o alcoxi C₁₋₄ es divalente y está unida adicionalmente a través de dos puntos de fijación, preferentemente a través de un carbono terminal y los átomos de oxígeno.

Tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, la expresión "**alcoxi C₁₋₄ halogenado**" se referirá a cualquier grupo alcoxi C₁₋₄ tal como se ha definido anteriormente sustituido con al menos un átomo de halógeno, preferentemente sustituido con al menos un átomo de flúor. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, -OCF₃, -OCCl₃, -OCH₂-CF₃, -OCH₂-CCl₃, -OCF₂-CF₂-CF₂-CF₃, y similares. De manera similar, a menos que se indique lo contrario, la expresión "**alcoxi C₁₋₄ fluorado**" se referirá a cualquier grupo alcoxi C₁₋₄ tal como se ha definido anteriormente sustituido con al menos un átomo de flúor, preferentemente 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.

Tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, "**arilo**" se refiere a grupos aromáticos carbocíclicos no sustituidos tales como fenilo, naftilo, fluorenilo, y similares; preferentemente fenilo o naftilo.

Tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, la expresión "**cicloalquilo C₃₋₈**" se referirá a cualquier sistema de anillo saturado monocíclico estable de 3-6 miembros, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Un experto en la materia reconocerá que el prefijo "**C_{x-y}**" cuando se utiliza con el término cicloalquilo indicará el número de átomos de carbono en el anillo.

Tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, "**heteroarilo**" indicará cualquier estructura de anillo aromático monocíclico de cinco o seis miembros que contiene entre uno y dos heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N y S. El grupo heteroarilo puede estar fijado en cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo de manera que el resultado sea una estructura estable. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, pirrolilo, pirazolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, furazanilo, y similares. Los grupos heteroarilo preferentes incluyen tienilo, pirazolilo, piridilo y imidazolilo.

Cuando un grupo concreto está "**sustituido**" (por ejemplo, alquilo, cicloalquilo, arilo, 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 la lista de sustituyentes.

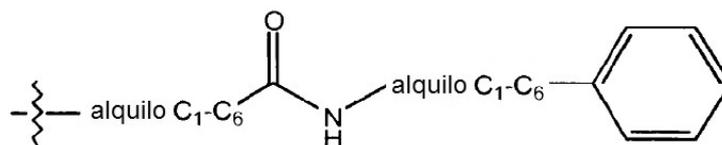
Con referencia a los sustituyentes, el término "**independientemente**" se refiere a que cuando es posible más de uno de tales sustituyentes, tales sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

Tal como se utiliza en el presente documento, la anotación "*" indicará la presencia de un centro estereogénico. Cuando los compuestos según la presente invención tengan al menos un **centro quiral**, pueden existir por consiguiente como enantiómeros. Cuando los compuestos posean 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 esté presente como 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 esté presente como diastereómero, el diastereómero está presente en 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%.

Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de la presente invención pueden existir como polimorfos y como tales pretenden quedar 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 tales solvatos también pretenden quedar comprendidos dentro del alcance de la presente invención.

Según la nomenclatura convencional utilizada a lo largo de la presente descripción, se describe en primer lugar la porción terminal de la cadena lateral indicada, seguida de la funcionalidad adyacente hacia el punto de fijación. Por lo tanto, por ejemplo, un sustituyente "fenil alquilaminocarbonilo C₁-C₆ alquilo C₁-C₆" se refiere a un grupo de fórmula

5



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

	Boc o BOC	= <i>tert</i> -butoxicarbonilo
	Cbz	= Carboxi-bencilo
15	DCM	= Diclorometano
	DIAD	= Diisopropil azodicarboxilato
	DIPEA o DIEA	= Diisopropiletilamina
	DMAP	= 4-N,N-Dimetilaminopiridina
	DME	= Dimetil éter
20	DMF	= N,N-Dimetilformamida
	DMSO	= Dimetilsulfóxido
	DTT	= Ditiotreitól
	EDC o EDCI	= 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida
	EtOAc	= Acetato de etilo
25	GR-AMC	= Glicina-Arginina-amino-4-metilcumarina
	GSH	= Glutation
	HATU	= Hexafluorofosfato de O-(7-Azabenzotriazo)-1-il)-N,N,N',N'-Tetrametil Uronio
	HBTU	= Hexafluorofosfato de O-(1H-Benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HEPES	= Ácido 4-(2-Hidroxietil)-1-Piperizina Etano Sulfónico
30	HOBT o HOBT	= 1-Hidroxibenzotriazol
	HPLC	= Cromatografía de líquidos de alto rendimiento
	MeOH	= Metanol
	MOM	= Metoximetilo
	MTBE	= Metil <i>tert</i> butil éter
35	NMP	= N-metil-2-pirrolidinona
	Pd ₂ (OAc) ₂	= Acetato de paladio(II)
	Pd(dppf)Cl ₂	= Dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina) ferroceno]paladio (II)
	Pd(dppp)Cl ₂	= Cloruro de bis(difenilfosfina)propano paladio (II)
	Pd(PF ₃) ₄	= Tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0)
40	Pd(PF ₃) ₂ Cl ₂	= Cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II)
	TEA	= Trietilamina
	TFA	= Ácido trifluoroacético
	THF	= Tetrahidrofurano
	THP	= Tetrahidropiranilo
45	TMS	= Trimetilsililo

50 Tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, los términos "**tratar**", "**tratamiento**" y similares, incluyen la gestión y el 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 las complicaciones, aliviar los síntomas o las complicaciones, o eliminar la enfermedad, afección o trastorno.

55 Tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, 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) el retraso o la evitación del desarrollo de síntomas adicionales y/o (d) el retraso o la evitación del desarrollo del trastorno o afección.

60 Un experto en la materia reconocerá que cuando la presente invención se refiera a compuestos de la invención para su uso en métodos de prevención, un sujeto que la 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 un médico, clínico u otro profesional médico considera que corre el riesgo de desarrollar dicho trastorno, enfermedad o afección. Por ejemplo, puede considerarse que el sujeto corre el riesgo de desarrollar un trastorno, enfermedad o afección (y por tanto que necesita prevención o tratamiento preventivo) como

consecuencia del historial médico del sujeto, incluido, pero no limitado a, los antecedentes familiares, la predisposición, la coexistencia (comorbilidad) de trastornos o afecciones, las pruebas genéticas, y similares.

5 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.

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

15 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.

20 Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "**trastorno mediado por DPP-1**" incluirá cualquier afección, enfermedad o trastorno sobre el que se puede 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:

25 (a) trastornos de las vías respiratorias: incluidas las enfermedades obstructivas de las vías respiratorias incluidas el asma, incluida el asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca, inducida por el ejercicio, inducida por fármacos (incluida la inducida por aspirina y AINE) e inducida por el polvo, tanto intermitente como persistente y de todos los niveles de gravedad, y otras causas de hiperreactividad de las vías respiratorias; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); bronquitis, incluida la bronquitis infecciosa y eosinófila; enfisema; bronquiectasias; fibrosis quística; sarcoidosis; pulmón de granjero y enfermedades relacionadas; pnemonitis hipersensible; fibrosis pulmonar, incluida la alveolitis fibrosante criptogénica, las neumonías intersticiales idiopáticas, la fibrosis que complica la terapia antineoplásica y la infección crónica, incluida la tuberculosis y la aspergilosis y otras infecciones micóticas; complicaciones del trasplante de pulmón; trastornos vasculíticos y trombóticos de la vasculatura pulmonar e hipertensión pulmonar; actividad antitusiva incluida tratamiento de tos crónica asociada con afecciones inflamatorias y secretoras de las vías respiratorias, y tos iatrogénica; rinitis aguda y crónica incluida la rinitis medicamentosa, y rinitis vasomotora; rinitis alérgica perenne y estacional incluida la rinitis nervosa (fiebre del heno); poliposis nasal; infección vírica aguda incluida el resfriado común, y la infección debida al virus respiratorio sincicial, la gripe, coronavirus (incluido SARS) y adenovirus;

30 (b) trastornos cutáneos: psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatosis eczematosas, y reacciones de hipersensibilidad retardada; fitodermatitis y fotodermatitis; dermatitis seborreica, dermatitis herpetiforme, liquen plano, liquen escleroso y atrófico, pioderma gangrenoso, sarcoidosis cutánea, lupus eritematoso discoide, pénfigo, penfigoide, epidermólisis ampollosa, urticaria, angioedema, vasculitis, eritema tóxico, eosinofilia cutánea, alopecia areata, calvicie androgénica, 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 de origen medicamentoso, incluidas las erupciones fijas medicamentosas;

40 (c) trastornos oculares: blefaritis, conjuntivitis, incluida la conjuntivitis alérgica primaveral y perenne; iritis; uveítis anterior y posterior; coroiditis; trastornos inflamatorios, degenerativos o autoinmunitarios que afectan a la retina; oftalmitis incluida la oftalmitis simpática; sarcoidosis; infecciones incluidas las víricas, fúngicas y bacterianas;

45 (d) trastornos genitourinarios: nefritis, incluida la nefritis intersticial y la glomerulonefritis; síndrome nefrítico; cistitis, incluida la cistitis (intersticial) aguda y crónica y la úlcera de Hunner; uretritis aguda y crónica, prostatitis, epididimitis, ooforitis y salpingitis; vulvo-vaginitis; enfermedad de Peyronie; disfunción eréctil;

50 (e) trastornos de rechazo de aloinjerto: agudo y crónico después de, por ejemplo, un trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel o córnea o después de una transfusión de sangre; o enfermedad de injerto contra hospedador crónica;

55 (f) trastornos autoinmunitarios y alérgicos incluidos artritis reumatoide, síndrome del intestino 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 Sazary;

60 (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 el linfoma no Hodgkin; incluida la prevención y el tratamiento de enfermedades metastásicas y recidivas tumorales, y el síndrome paraneoplásico; y

65 (h) enfermedades infecciosas: enfermedades virales tales como las verrugas genitales, verrugas comunes, verrugas plantares, hepatitis B, hepatitis C, virus del herpes simple, molusco contagioso, viruela, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus del papiloma humano (VPH), citomegalovirus (CMV), virus de la varicela zoster (VZV), rinovirus, adenovirus, coronavirus, de la gripe, parainfluenza; enfermedades bacterianas tales

como tuberculosis, lepra; otras enfermedades infecciosas tales como las enfermedades fúngicas, clamidia, cándida, *Aspergillus*, meningitis criptocócica, *Pneumocystis carinii*, criptosporidiosis, histoplasmosis, toxoplasmosis, infección por tripanosoma y leishmaniasis.

5 En otra forma de realización, la presente invención se refiere a compuestos de la invención para su uso en métodos para el tratamiento y/o la prevención de un trastorno mediado por DDP-1; en el 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 dificultad respiratoria del adulto, el aneurisma abdominal o torácico, la artritis reumatoide, la osteoartritis, la esclerosis múltiple, la sepsis y la toxoplasmosis.

10 En otra forma de realización, la presente invención se refiere a compuestos de la invención para su uso en métodos para el tratamiento y/o la prevención de un trastorno mediado por DDP-1; 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 (EPOC), la sepsis, el síndrome del intestino irritable, la fibrosis quística y el aneurisma aórtico abdominal.

15 Tal como se establece más ampliamente en la presente descripción por escrito, expresiones tales como "haciéndolo reaccionar" y "se hace reaccionar" se utilizan en el presente documento en referencia a una entidad química que es 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 el compuesto se está considerando cuando se nombra.

20 Un experto en la materia reconocerá que, cuando no se especifique lo contrario, las(s) etapa(s) de reacción se realiza(n) en condiciones adecuadas, según los métodos conocidos, para proporcionar el producto deseado. Un experto en la materia reconocerá además que, en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones tal como se presentan en el presente documento, en las que 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 o diferente a 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.

25 Los ejemplos de bases, temperaturas de reacción, disolventes adecuados y otros parámetros y componentes de la reacción 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, y no debe interpretarse, como limitativo en modo alguno de la invención que se expone en las reivindicaciones que siguen posteriormente.

30 Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas proporcionadas en el presente documento no se califican con el término "aproximadamente". Se entiende que se utilice de forma explícita o no el término "aproximadamente", cada cantidad proporcionada en el presente documento se refiere al valor real proporcionado, y también se refiere 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.

35 Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas en el presente documento se mencionan como un intervalo de aproximadamente una cantidad X a aproximadamente una cantidad Y. Se entiende que cuando se menciona un intervalo, el intervalo no se limita a los límites superior e inferior mencionados, sino que incluye todo el intervalo de aproximadamente la cantidad X a aproximadamente la cantidad Y, o cualquier cantidad o intervalo en la misma.

40 Tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, la expresión "grupo saliente" se referirá a un átomo o grupo 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.

45 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 los métodos conocidos en la técnica.

50 Tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, la expresión "grupo protector de nitrógeno" se referirá a un grupo que puede fijarse a un átomo de nitrógeno para proteger dicho átomo de nitrógeno de participar 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 toliilo, 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 lo contrario, la expresión "**grupo protector de oxígeno**" se referirá a un grupo que puede fijarse a un átomo de oxígeno para proteger dicho átomo de oxígeno de participar 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, benzoilo, 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.

Cuando los procesos para la preparación de los compuestos según la invención den 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 los enantiómeros individuales pueden prepararse mediante síntesis enantioespecífica o por resolución. Los compuestos pueden, por ejemplo, resolverse 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-toluil-D-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluil-L-tartárico seguido de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden resolverse mediante 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. El exceso enantiomérico puede calcularse de manera alternativa a partir de las rotaciones específicas del enantiómero deseado y la mezcla preparada de la siguiente manera:

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

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 farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos incluyen sales de adición de ácido que pueden, por ejemplo, formarse 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 porten 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, benzenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrito, 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, teoclato, tosilato, trietioduro y valerato.

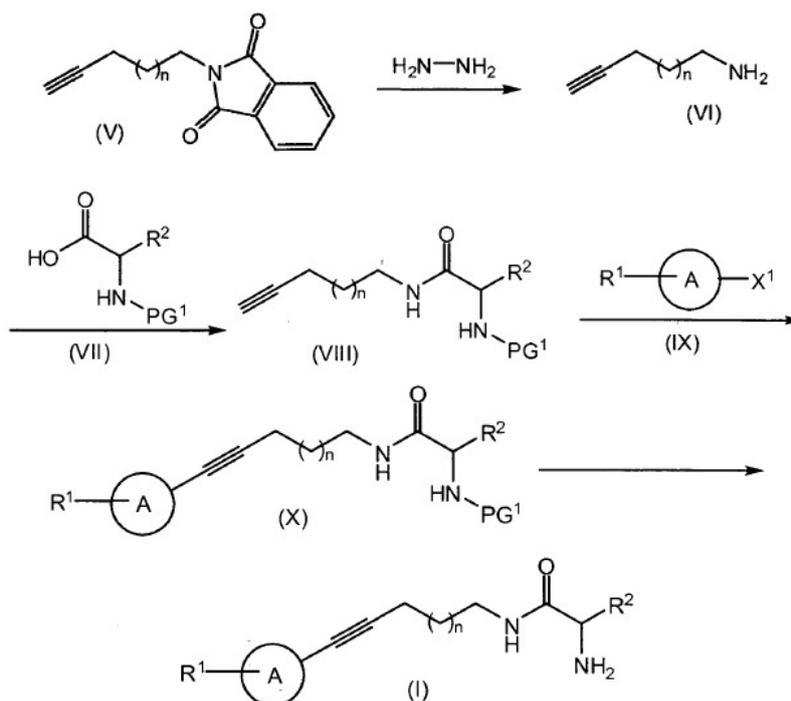
Los ácidos representativos que pueden utilizarse en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: ácidos incluidos ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido alginico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido benzenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfónico, ácido (+)-(1S)-canfor-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-glutárico, 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-aminosalicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido ticiánico, 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 de calcio, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metilglucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, piperazina, hidróxido potásico, 1-(2 hidroxietil)-pirrolidina, amina secundaria, hidróxido sódico, trietanolamina, trometamina e hidróxido de zinc.

La presente invención incluye dentro de su alcance **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 de la presente descripción, 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 la administración al paciente. Se describen procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados profármaco adecuados, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse según el proceso resumido en el Esquema 1.



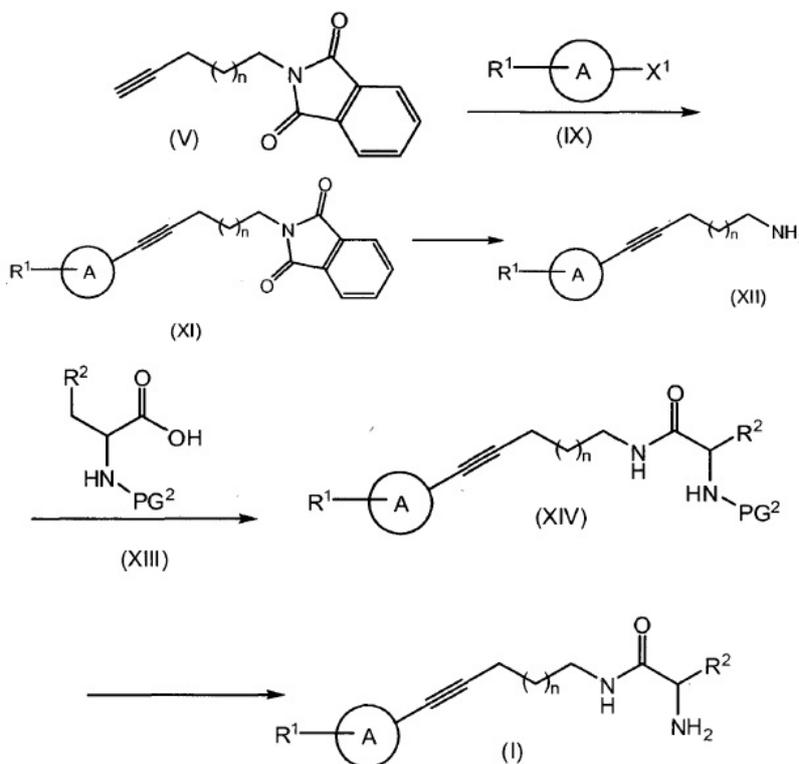
Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (V), un compuesto conocido o compuesto preparado mediante métodos conocidos, se hace reaccionar con hidrazina, un compuesto conocido; en un alcohol adecuadamente seleccionado tal como metanol, etanol, isopropanol, y similares; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (VI).

El compuesto de fórmula (VI) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (VII), en la que PG^1 es un grupo protector de nitrógeno adecuadamente seleccionado tal como BOC, $-C(O)-CF_3$, y similares; en presencia de un agente de acoplamiento adecuadamente seleccionado tal como HOBt en combinación con EDC, HATU, y similares; en presencia de una base orgánica tal como TEA, DIPEA, piridina, y similares; en presencia de un catalizador adecuadamente seleccionado tal como DMAP, y similares; en un disolvente orgánico adecuadamente seleccionado o mezcla de los mismos tal como DMF, NMP, y similares; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (VIII).

El compuesto de fórmula (VIII) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (IX), en la que X^1 es un grupo saliente adecuadamente seleccionado tal como bromo, yodo, triflato, y similares; en presencia de un catalizador adecuadamente seleccionado, tal como el $\text{Ph}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{dppp})\text{Cl}_2$, y similares; preferentemente en presencia de CuI ; en presencia de una base tal como TEA, DIPEA, piridina, y similares; en un disolvente orgánico adecuadamente seleccionado tal como DMF, NMP, y similares; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 50°C a aproximadamente 100°C , por ejemplo a aproximadamente 70°C ; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (X).

El compuesto de fórmula (X) se desprotege según métodos conocidos, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (I). Por ejemplo, cuando PG^1 es $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$, el compuesto de fórmula (X) puede desprotegerse haciéndolo reaccionar con una base adecuadamente seleccionada tal como NaOH , KOH , y similares; en un disolvente orgánico adecuadamente seleccionado o mezcla de los mismos tal como THF, metanol, etanol, y similares. Como alternativa, cuando PG^1 es BOC y similares, el compuesto de fórmula (X) puede desprotegerse haciéndolo reaccionar con un ácido adecuadamente seleccionado tal como HCl , TFA, y similares, en un disolvente orgánico adecuadamente seleccionado o mezcla de los mismos tales como DCM, 1,4-dioxano, y similares.

Los compuestos de fórmula (I) (por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) en los que R^1 es un grupo piperidinil-oxi-) pueden prepararse de manera alternativa según el proceso resumido en el siguiente Esquema 2.



Esquema 2

Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (V), un compuesto conocido o compuesto preparado mediante métodos conocidos, se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (IX), en la que X^1 es un grupo saliente adecuadamente seleccionado tal como bromo, yodo, triflato, y similares; en presencia de un catalizador adecuadamente seleccionado, tal como $\text{Ph}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{dppp})\text{Cl}_2$, y similares; preferentemente en presencia de CuI ; en presencia de una base tal como TEA, DIPEA, piridina, y similares; en un disolvente orgánico adecuadamente seleccionado tal como DMF, NMP, y similares; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 50°C a aproximadamente 100°C , por ejemplo a aproximadamente 70°C ; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XI).

El compuesto de fórmula (XI) se hace reaccionar con hidrazina, un compuesto conocido; en un alcohol adecuadamente seleccionado tal como metanol, etanol, isopropanol, y similares, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XII).

El compuesto de fórmula (XII) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XIII), un compuesto conocido o compuesto preparado mediante métodos conocidos; en presencia de un agente de acoplamiento adecuadamente seleccionado tal como HBTU, HATU, HOBT en combinación con EDC, y similares; en

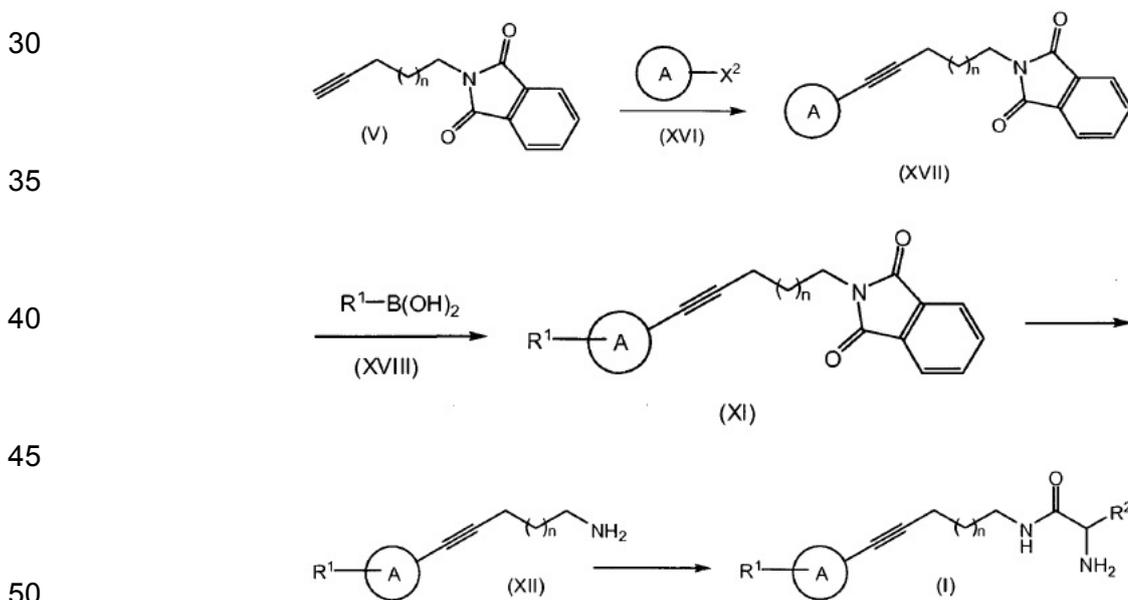
presencia de una base orgánica adecuadamente seleccionada tal como TEA, DIPEA, piridina, y similares; en presencia de un catalizador tal como DMAP, y similares; en un disolvente orgánico adecuadamente seleccionado tal como DMF, NMP, y similares; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XIV).

5 El compuesto de fórmula (XIV) se desprotege según métodos conocidos, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (I). Por ejemplo, cuando PG^2 es $-C(O)CF_3$, el compuesto de fórmula (XIV) puede desprotegerse haciéndolo reaccionar con una base adecuadamente seleccionada tal como NaOH, KOH, y similares; en un disolvente orgánico adecuadamente seleccionado o mezcla de los mismos tal como THF, metanol, etanol, y similares. Como alternativa, cuando PG^2 es BOC y similares, el compuesto de fórmula (XIV) puede desprotegerse haciéndolo reaccionar con un ácido adecuadamente seleccionado tal como HCl, TFA, y similares, en un disolvente orgánico adecuadamente seleccionado o mezcla de los mismos tal como DCM, 1,4-dioxano, y similares.

15 Un experto en la materia reconocerá que cuando en el compuesto de fórmula (I) el grupo R^1 es piperidin-3-il-oxi o piperidin-4-il-oxi, entonces, en el compuesto de fórmula (IX), el nitrógeno en la posición 1 del grupo piperidinilo se protege preferentemente con un grupo protector de nitrógeno adecuadamente seleccionado tal como BOC, $-(O)CF_3$, CBZ, y similares; que dicho grupo protector de nitrógeno se mantiene en el nitrógeno en las etapas de reacción como se ha resumido anteriormente; y, además, que dicho grupo protector de nitrógeno se elimina, según métodos conocidos, ya sea simultáneamente a la eliminación del grupo PG^2 o secuencialmente antes o después de la eliminación del grupo PG^2 .

20 Por ejemplo, cuando R^1 es piperidin-3-il-oxi o piperidin-4-il-oxi, el átomo de nitrógeno del anillo de piperidinilo puede protegerse con un grupo BOC, grupo BOC que puede eliminarse (simultáneamente o secuencialmente a la eliminación del grupo PG^2) haciéndolo reaccionar con un ácido adecuadamente seleccionado tal como HCl, TFA, y similares, en un disolvente orgánico adecuadamente seleccionado tal como DMF, y similares.

25 Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse de manera alternativa según el proceso resumido en el siguiente Esquema 3.



55 Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (V) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XVI), en la que X^2 es un grupo saliente adecuadamente seleccionado tal como bromo, yodo, triflato, y similares; en presencia de un catalizador adecuadamente seleccionado, tal como $Ph(PPh_3)_2Cl_2$, $Pd(OAc)_2Cl_2$, $Pd(dppp)Cl_2$, $Pd(dppf)Cl_2$, y similares; preferentemente en presencia de CuI; en presencia de una base tal como TEA, DIPEA, piridina, y similares; en presencia de un catalizador tal como DMAP, y similares; en un disolvente orgánico adecuadamente seleccionado tal como DMF, NMP, y similares; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente $50^\circ C$ a aproximadamente $100^\circ C$, por ejemplo a aproximadamente $70^\circ C$; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XVII).

65 El compuesto de fórmula (XVII) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XVIII), un compuesto conocido o compuesto preparado mediante métodos conocidos; en presencia de un agente de acoplamiento adecuadamente seleccionado tal como $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(OAc)_2Cl_2$, $Pd(dppf)Cl_2$, y similares; en un disolvente adecuadamente seleccionado o mezcla de los mismos tal como 1,4-dioxano, agua, una mezcla de

THF y agua, y similares; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XI).

5 El compuesto de fórmula (XI) se hace reaccionar con hidrazina, un compuesto conocido; en un alcohol adecuadamente seleccionado tal como metanol, etanol, isopropanol, y similares, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XII).

10 El compuesto de fórmula (XII) se hace reaccionar adicionalmente, (por ejemplo, con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XIII), seguido de desprotección), como se ha descrito en el anterior Esquema 2; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (I).

15 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 como principio activo uno o más de los compuestos de la invención descritos en el presente documento pueden prepararse mezclando íntimamente el compuesto o los compuestos con un vehículo farmacéutico según las técnicas farmacéuticas convencionales de preparación de compuestos. El vehículo puede adoptar gran diversidad de formas en función 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 estar recubiertas con sustancias tales como azúcares o tener recubrimiento entérico para modular el sitio de absorción principal. 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 los aditivos apropiados.

25 Para preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención, uno o más compuestos de la presente invención como principio activo se mezclan íntimamente con un vehículo farmacéutico según las técnicas farmacéuticas convencionales de preparación de compuestos, vehículo que puede adoptar gran diversidad 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 de dosificación unitaria oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse con azúcar o dotarse de recubrimiento entérico mediante técnicas convencionales. Para las preparaciones parenterales, el vehículo comprenderá normalmente agua estéril, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para fines tales como facilitar la solubilidad o para la conservación. También pueden prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse vehículos líquidos, agentes de suspensión y similares, apropiados. Las composiciones farmacéuticas del presente documento contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, cucharadita y similares, la cantidad del principio activo necesaria para liberar una dosis eficaz tal como se ha descrito anteriormente. Las composiciones farmacéuticas del presente documento contendrán, por unidad de dosificación, 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 de la misma, y puede darse a una dosis de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día, o cualquier cantidad o intervalo en la misma, preferentemente de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día, o cualquier cantidad o intervalo en la misma, preferentemente de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 25 mg/kg/día, o cualquier cantidad o intervalo en la misma, preferentemente de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 15 mg/kg/día, o cualquier cantidad o intervalo en la misma. Sin embargo, las dosificaciones pueden modificarse en función de las necesidades de los pacientes, la gravedad de la afección que se esté tratando y el compuesto que se emplee. Puede emplearse el uso de una administración diaria o una dosificación periódica posterior.

60 Preferentemente, estas composiciones están en formas de dosificación unitaria tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, pulverizaciones líquidas o aerosol de dosis medida, 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 administrarse semanalmente o mensualmente; por ejemplo, puede adaptarse una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal decanoato, para proporcionar una preparación de liberación prolongada para inyección intramuscular. Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, se mezcla el principio activo principal con un vehículo farmacéutico, por ejemplo, ingredientes de formación de comprimidos convencionales 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 farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se quiere decir que el principio activo se dispersa uniformemente por toda la composición de manera que la composición pueda 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 recubrirse o componerse de otra manera para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interno y un componente de dosificación externo, estando este 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 que se retrase su liberación. Pueden utilizarse diversos materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, incluyendo tales materiales varios ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que las nuevas composiciones de la presente invención pueden incorporarse para la administración por vía oral o mediante inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes, adecuadamente 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 dispersantes 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 que se describen en la presente descripción también pueden llevarse a cabo utilizando una composición farmacéutica que comprende 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 la misma; preferentemente de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 500 mg del compuesto, o cualquier cantidad o intervalo en la misma, 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, saporíferos, edulcorantes, conservantes, colorantes y recubrimientos. Las composiciones adecuadas para la administración oral incluyen formas sólidas, tales como píldoras, comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas (incluyendo cada una formulaciones de liberación inmediata, de liberación temporizada 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 soluciones estériles, emulsiones y suspensiones.

Ventajosamente, los compuestos de la presente invención puede 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 uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o mediante parches cutáneos transdérmicos bien conocidos por los expertos habituales en la técnica. Para administrarse en forma de sistema de liberación transdérmica, la administración de la dosificación será, por supuesto, continua en lugar de intermitente durante toda la pauta posológica.

Por ejemplo, para la administración oral en forma de comprimido o cápsula, el componente activo del fármaco puede combinarse con un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable, no tóxico y oral tal como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse en la mezcla aglutinantes, lubricantes, disgregantes y colorantes 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 de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro sódico y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares.

Las formas líquidas en dispersantes o agentes de suspensión adecuadamente 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 gran diversidad 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. Pueden encontrarse descripciones de algunos de estos vehículos farmacéuticamente aceptables 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.*; publicados por Marcel Dekker, Inc.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en cualquiera de las composiciones precedentes y según pautas posológicas establecidas en la técnica siempre que sea necesario tratar trastornos mediados por DPP-1.

La dosificación diaria de los productos puede modificarse en un amplio intervalo de 0,1 mg a aproximadamente 10.000 mg por ser humano adulto al día, o cualquier cantidad o intervalo en la misma. Para la administración oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en forma de comprimidos que contienen de 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 dosis al paciente a tratar. Generalmente 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 la misma. 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 la misma. 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 la misma. 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 la misma. Los compuestos pueden administrarse en una pauta de 1 a 4 veces al día.

Los expertos en la materia pueden determinar fácilmente las dosificaciones óptimas a administrar, y se modificarán en función del compuesto concreto utilizado, el modo de administración, la potencia de la preparación y la evolución del estado patológico. Además, los factores asociados con el paciente concreto que se está tratando, incluidas la edad del paciente, el peso, la dieta y el tiempo de administración, darán como resultado la necesidad de ajustar las dosis.

Un experto en la materia reconocerá que, tanto los ensayos *in vivo* como *in vitro* utilizando modelos celulares y/o animales 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).

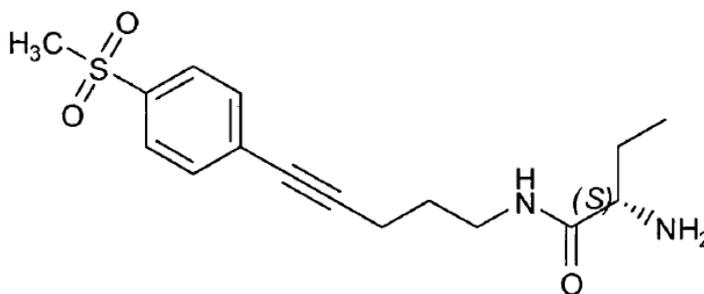
Un experto en la materia reconocerá además que pueden completarse ensayos clínicos en seres humanos, incluidos el primer ensayo en seres humanos, el estudio de determinación de la dosis y el estudio de eficacia, en pacientes sanos y/o en aquellos que padecen un trastorno determinado, según métodos bien conocidos en las técnicas clínicas y médicas.

Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar a comprender la invención, y no pretenden y no deben interpretarse como limitativos en modo alguno de la invención que se expone en las reivindicaciones que siguen posteriormente.

En los ejemplos que siguen, algunos productos de síntesis se enumeran como si hubieran sido aislados en forma de residuo. Un experto habitual 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.

Ejemplo 1 (Compuesto # 56)

(S)-2-amino-N-(5-(4-(metilsulfonyl)fenil)pent-4-ynil)butanamida



ETAPA A: Pent-4-in-1-amina

Se cargó un matraz de fondo redondo de 1 litro con 2-(pent-4-inil)isoindolina-1,3-diona (25,3 g, 0,119 mol), etanol (390 ml) y agua (4,4 ml). Se añadió hidrazina (7,8 ml, 0,248 mol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió agua (90 ml), la mezcla resultante se acidificó con HCl 2N a pH 3, y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se separó el sólido por filtración, se concentró el filtrado a vacío. Se añadió agua (90 ml) al residuo resultante y la mezcla resultante se enfrió utilizando un baño de hielo/agua. A continuación, se añadió lentamente a la mezcla resultante una solución de NaOH 10 M (100 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y se extrajo con diclorometano (2 x 600 ml). Se secó la capa orgánica con sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío para producir pent-4-in-1-amina en forma de aceite, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2,81 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 2,24-2,31 (m, 2 H), 1,96 (s, 1 H) y 1,62-1,71 (m, 2 H).

ETAPA B: ácido -(S)-(2,2,2-trifluoroacetilamino)-butírico

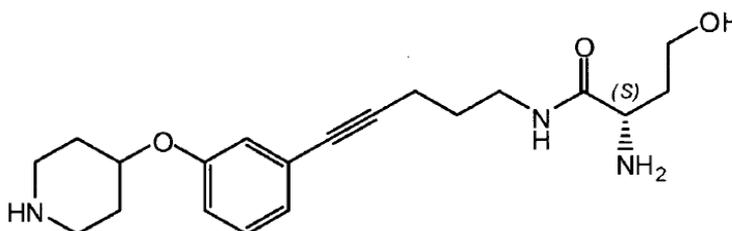
Se cargó un matraz de fondo redondo de 500 ml con ácido (S)-2-aminobutanoico (5,0 g, 0,048 mol) y diclorometano (170 ml). La mezcla resultante se enfrió utilizando un baño de hielo/agua, se añadió lentamente anhídrido trifluoroacético (8,8 ml, 0,063 mol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación, se concentró la mezcla resultante a vacío para producir ácido 2-(S)-(2,2,2-trifluoroacetilamino)-butírico en forma de aceite, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

ETAPA C: (S)-N-(pent-4-inil)-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanamida

Se cargó un matraz de fondo redondo de 500 ml con ácido 2-(S)-(2,2,2-trifluoroacetilamino)-butírico (5,0 g, 0,025 mol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (4,5 g, 0,033 mol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (6,4 g, 0,033 mol), 4-(dimetilamino)piridina (0,02 g, 0,163 mmol) y dimetilformamida (95 ml). A continuación, se añadió a la mezcla resultante trietilamina (10,6 ml, 0,076 mol) y pent-4-in-1-amina (2,7 g, 0,033 mol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas, a continuación se concentró a vacío y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (columna Analogix IF-280, SF65-400 g, gradiente 90:10 - 40:60 heptano:EtOAc) para producir (S)-N-(pent-4-inil)-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanamida. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4,46-4,53 (m, 1 H), 3,32-3,48 (m, 2 H), 2,23-2,29 (m, 2 H), 2,00 (s, 1 H), 1,86-1,98 (m, 2 H), 1,71-1,83 (m, 2 H) y 0,91-0,98 (m, 3 H).

ETAPA D: (S)-2-amino-N-(5-(4-(metilsulfonyl)fenil)pent-4-inil)butanamida

Se combinaron en DMF anhidra (5 ml) (S)-N-(pent-4-inil)-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanamida (0,246 g, 0,93 mmol), 4-bromofenil metil sulfona (0,200 g, 0,85 mmol), trietilamina (5 ml), yoduro de cobre (0,032 g, 0,17 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,175 g, 0,25 mmol) y se calentaron a 70°C en un tubo sellado durante toda la noche. A continuación, se concentró la mezcla resultante a vacío y se añadió al residuo restante acetato de etilo (46 ml). Se lavó la mezcla resultante con HCl 1 N (2 x 23 ml), agua (23 ml), salmuera (23 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. Se sometió a cromatografía el residuo resultante eluyendo con acetato de etilo/heptanos (30:70) para producir un residuo. Se disolvió el residuo en THF (0,5 ml)/MeOH (0,13 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió NaOH 3 N (0,10 ml, 0,30 mmol), se calentó la mezcla resultante a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. A continuación, se diluyó la mezcla resultante con agua (0,25 ml) y se concentró a vacío. Se extrajo la capa acuosa con cloruro de metileno (3 x 5 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. Se sometió a cromatografía el residuo resultante eluyendo con cloruro de metileno/metanol (95:5) seguido de elución con cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio (95:5:0,4) para producir (S)-2-amino-N-(5-(4-(metilsulfonyl)fenil)pent-4-inil)butanamida. ES-MS m/z 323 (MH⁺).

Ejemplo 2 (Compuesto # 15)(S)-2-amino-4-hidroxi-N-(5-(3-(piperidin-4-iloxi)fenil)pent-4-inil)butanamida

A una solución de N-Boc-L-homoserina (16 mg, 0,075 mmol, 1,5 eq) e hidrato de HOBt (12 mg,

0,085 mmol, 1,7 eq) en DMF (2 ml) se añadió PS-carbodiimida (también conocida como poliestireno N-ciclohexilcarbodiimida-N'-propoximetilo, adquirida de Biotage) (80 mg, 1,25 mmol/g de resina, 0,1 mmol, 2,0 eq). Al cabo de 10 minutos, se añadió una solución de 4-(3-(5-aminopent-1-ynil)fenoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,25 ml de una solución 0,2 M en DCM, 0,05 mmol, 1,0 eq) y se agitó la solución resultante durante toda la noche. A continuación, se añadió a la solución resultante resina de MP-carbonato (95 mg, 2,64 mmol/g de resina, 0,25 mmoles, 5 eq), se agitó la suspensión 2 horas, se filtró, se lavó la resina con DCM y se concentró el filtrado mediante evaporador rotatorio. Se recogió el residuo en TFA/DCM al 20% (2 ml) y se agitó 1 hora, se añadió metanol (1 ml) y se concentró la solución resultante mediante evaporador rotatorio. Se purificó el residuo resultante mediante HPLC para producir (S)-2-amino-4-hidroxi-N-(5-(3-(piperidin-4-iloxi)fenil)pent-4-ynil)butanamida en forma de goma. ESI-MS (m/z): Calculado para C₂₀H₂₉N₃O₃: 360,2 (M+1); Medido: 360,2.

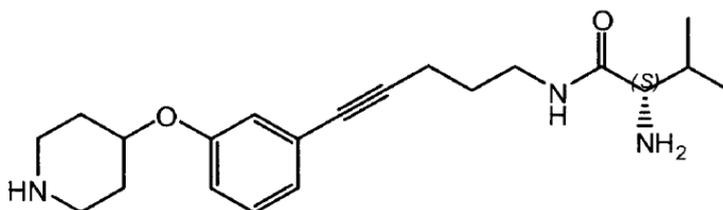
Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 anterior, seleccionando y sustituyendo los reactivos adecuadamente sustituidos como reconocerá un experto habitual en la técnica.

15 Ejemplo 3 (Compuesto # 16)

20 (S)-2-amino-3-metil-N-(5-(3-(piperidin-4-iloxi)fenil)pent-4-ynil)butanamida

25

30



35

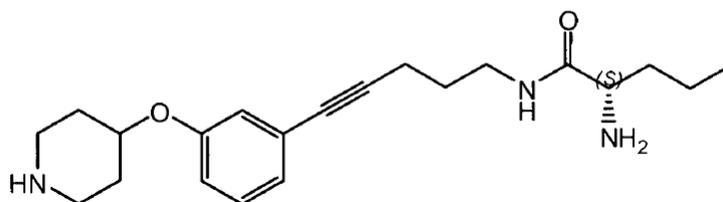
ESI-MS (m/z): Calculado para C₂₁H₃₁N₃O₂: 358,2 (M+1); Medido: 358,3.

35 Ejemplo 4 (Compuesto # 18)

40 (S)-2-amino-N-(5-(3-(piperidin-4-iloxi)fenil)pent-4-ynil)pentanamida

45

50



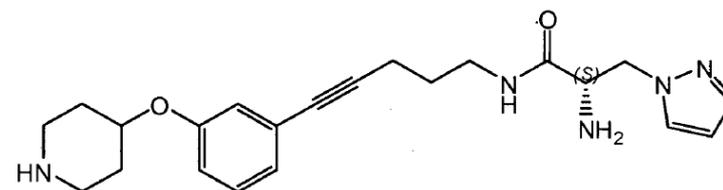
50 ESI-MS (m/z): Calculado para C₂₁H₃₁N₃O₂: 358,2 (M+1); Medido: 358,2.

55 Ejemplo 5 (Compuesto # 19)

60 (S)-2-amino-N-(5-(3-(piperidin-4-iloxi)fenil)pent-4-ynil)-3-(1H-pirazol-1-il)propanamida

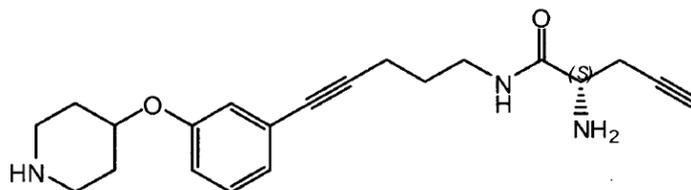
65

70



75

ESI-MS (m/z): Calculado para C₂₂H₂₉N₅O₂: 396,2 (M+1); Medido: 396,2.

Ejemplo 6 (Compuesto # 3)(S)-2-amino-N-(5-(3-(piperidin-4-iloxi)fenil)pent-4-inil)pent-4-inamidaETAPA A: 1-(4,4-dimetilpent-1-en-2-il)-4-(3-yodofenoxi)piperidina

A una solución en agitación de 3-yodofenol (9,65 g, 43,9 mmol), se añadieron 1-Boc-4-hidroxipiperidina (8,83 g, 43,9 mmol), trifetilfosfina (12,65 g, 48,2 mmol) en THF (100 ml) a temperatura ambiente y DIAD (11,53 g, 57 mmol). Se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante toda la noche, a continuación se concentró. Se disolvió el residuo en éter dietílico (200 ml). Se añadió heptano (100 ml). Se eliminó por filtración el precipitado resultante, se concentró el filtrado y se purificó el residuo resultante sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/heptanos de 0/100 a 5/95 para producir 1-(4,4-dimetilpent-1-en-2-il)-4-(3-yodofenoxi)piperidina en forma de aceite incoloro. $M+Na^+ = 426,1$.

ETAPA B: 4-(3-(5-(1,3-dioxoisindolin-2-il)pent-1-inil)fenoxi)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución en agitación de 1-(4,4-dimetilpent-1-en-2-il)-4-(3-yodofenoxi)piperidina (15,61 g, 38,7 mmol), 2 (pent-4-inil)isindolina-1,3-diona (9,08 g, 42,6 mmol), Cul (1,47 g, 7,7 mmol) en una mezcla de DMF (100 ml) y trietilamina (100 ml) a temperatura ambiente se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (8,15 g, 11,6 mmol). Se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante toda la noche, a continuación se concentró. Se disolvió el residuo resultante en acetato de etilo (300 ml), la solución resultante se extrajo con ácido clorhídrico (1 N) dos veces, con agua una vez, con salmuera una vez, a continuación se secó sobre sulfato de magnesio. La solución resultante se filtró y se concentró. Se purificó el residuo sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/heptanos de 30/70 a 40/60 para producir 4-(3-(5-(1,3-dioxoisindolin-2-il)pent-1-inil)fenoxi)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de aceite de color intenso. $MH^+ 489,36$

ETAPA C: 4-(3-(5-aminopent-1-inil)fenoxi)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 4-(3-(5-(1,3-dioxoisindolin-2-il)pent-1-inil)fenoxi)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (10,65 g, 21,8 mmol) en etanol (100 ml) se añadió hidrazina (2,1 g, 65,4 mmol). La solución resultante se calentó a reflujo durante dos horas, a continuación se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró. Se disolvió el residuo en acetato de etilo (200 ml). La solución resultante se extrajo con agua dos veces, con salmuera una vez, a continuación se secó sobre sulfato de magnesio. La solución resultante se filtró y se concentró para producir 4-(3-(5-aminopent-1-inil)fenoxi)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de aceite marrón. $MH^+ 359,33$

ETAPA D: 4-(3-(5-(2-(*terc*-butoxicarbonilamino)pent-4-inamido)pent-1-inil)fenoxi)piperidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo

A una solución en agitación de 4-(3-(5-aminopent-1-inil)fenoxi)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,59 g, 1,6 mmol), Boc-L-propargilglicina (0,35 g, 1,6 mmol), N-etildisopropilamina (0,73 ml, 4,1 mmol) en DMF (20 ml) se añadió HBTU (0,81 g, 2,1 mmol). Se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante toda la noche. Se aisló 4-(3-(5-(2-(*terc*-butoxicarbonilamino)pent-4-inamido)pent-1-inil)fenoxi)piperidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo y se purificó en un Gilson HPLC en forma de aceite incoloro. $MH^+ 554,44$

ETAPA E: (S)-2-amino-N-(5-(3-(piperidin-4-iloxi)fenil)pent-4-inil)pent-4-inamida

A una solución en agitación de 4-(3-(5-(2-(*terc*-butoxicarbonilamino)pent-4-inamido)pent-1-inil)fenoxi)piperidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (0,26 g, 0,47 mmol) en diclorometano (4,0 ml), se añadió TFA (1,0 ml). Se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante 1 hora, a continuación se concentró. Se purificó el residuo resultante en un Gilson HPLC para producir el compuesto del título como su correspondiente sal de TFA, en forma de sólido blanco. $MH^+ 354,31$.

Ejemplos 7-19

Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar según el procedimiento descrito en el Ejemplo 6

anterior, seleccionando y sustituyendo el reactivo Boc-L-propargilglicina por un ácido adecuadamente sustituido en ETAPA D, como reconocerá un experto habitual en la técnica.

5

10

15

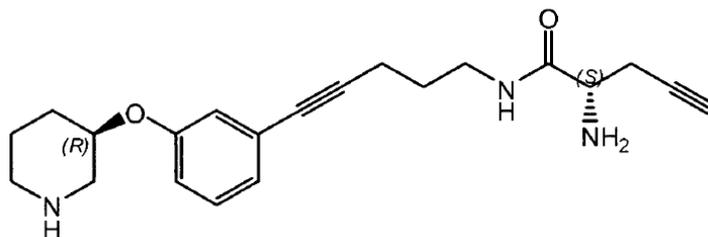
Ejemplo N°	ID N°	MH+
7	1	406,32
8	3	354,31
9	8	370,35
10	9	344,34
11	11	370,36
12	12	372,35
13	13	373,37
14	20	396,33
15	25	346,30
16	31	372,36
17	33	407,35
18	63	412,21
19	90	407,27

20 Ejemplo 20 (Compuesto # 79)

(S)-2-amino-N-(5-(3-((R)-piperidin-3-iloxi)fenil)pent-4-inil)pent-4-inamida

25

30

35 ETAPA A: 3-(3-yodofenoxi)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo

Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 6, ETAPA A, sustituyendo la 1-Boc-4-hidroxipiperidina por 3-hidroxipiperidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo, se preparó 3-(3-yodofenoxi)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo en forma de aceite incoloro. MH⁺ 404,11.

40

ETAPA B: 3-(3-yodofenoxi)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo

Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 6, ETAPA B, sustituyendo el 1-(4,4-dimetilpent-1-en-2-il)-4-(3-yodofenoxi)piperidina por 3-(3-yodofenoxi)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo, se preparó 3-(3-yodofenoxi)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo en forma de aceite incoloro. MH⁺ 489,27.

45

ETAPA C: 3-(3-yodofenoxi)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo

Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 6, ETAPA C, sustituyendo el 4-(3-(5-(1,3-dioxoisindolin-2-il)pent-1-inil)fenoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo por 3-(3-yodofenoxi)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo, se preparó (3-(3-yodofenoxi)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo en forma de aceite negro. MH⁺ 359,27.

50

ETAPA D: (R)-2-amino-N-(5-(3-((S)-piperidin-3-iloxi)fenil)pent-4-inil)pent-4-inamida

Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 6, ETAPAS D y E, sustituyendo el 4-(3-(5-aminopent-1-inil)fenoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo por 3-(3-yodofenoxi)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo, se preparó el compuesto del título como su correspondiente sal de TFA, en forma de sólido negro. MH⁺ 354,25.

55

60

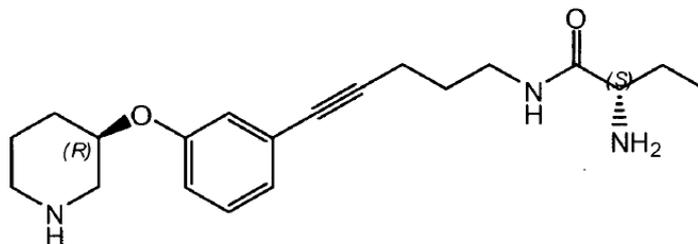
Ejemplo 21 (Compuesto # 78)

(S)-2-amino-N-(5-(3-((R)-piperidin-3-iloxi)fenil)pent-4-inil)butanamida

65

5

10



15

Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 20, ETAPA D, sustituyendo la Boc-L-propargilglicina por ácido (S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)butanoico, se preparó el compuesto del título como su correspondiente sal de TFA. MH^+ 344,27.

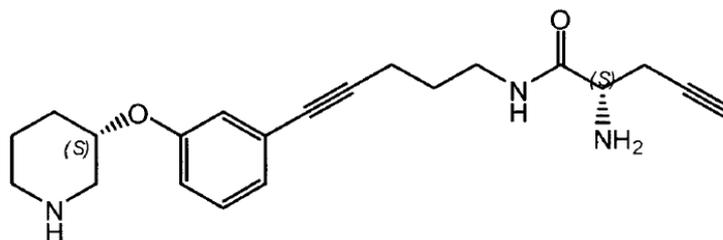
Ejemplo 22 (Compuesto # 85)

20

(S)-2-amino-N-(5-(3-((S)-piperidin-3-iloxi)fenil)pent-4-ynil)pent-4-inamida

25

30



ETAPA A: 3-(3-yodofenoxi)piperidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo

35

Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 6, ETAPA A, sustituyendo la 1-Boc-4-hidroxipiperidina por 3-hidroxipiperidina-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo, se preparó 3-(3-yodofenoxi)piperidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo en forma de aceite incoloro. MH^+ 404,09.

ETAPA B: 3-(3-(5-(1,3-dioxoisindolin-2-il)pent-1-inil)fenoxi)piperidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo

40

Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 6, ETAPA B, sustituyendo la 1-(4,4-dimetilpent-1-en-2-il)-4-(3-yodofenoxi)piperidina por 3-(3-yodofenoxi)piperidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo, se preparó 3-(3-(5-(1,3-dioxoisindolin-2-il)pent-1-inil)fenoxi)piperidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo en forma de aceite incoloro. MH^+ 489,27.

45

ETAPA C: 3-(3-(5-aminopent-1-inil)fenoxi)piperidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo

50

Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 6, ETAPA C, sustituyendo el 4-(3-(5-(1,3-dioxoisindolin-2-il)pent-1-inil)fenoxi)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo por 3-(3-(5-(1,3-dioxoisindolin-2-il)pent-1-inil)fenoxi)piperidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo, se preparó 3-(3-(5-aminopent-1-inil)fenoxi)piperidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo en forma de aceite negro. MH^+ 359,26.

ETAPA D: (S)-2-amino-N-(5-(3-((S)-piperidin-3-iloxi)fenil)pent-4-ynil)pent-4-inamida

55

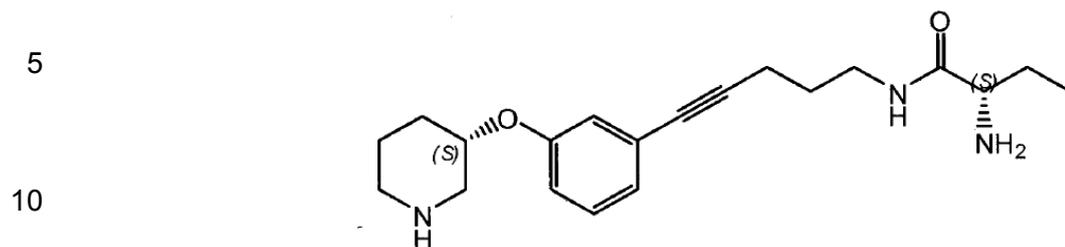
Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 6, ETAPA D y E, sustituyendo el 4-(3-(5-aminopent-1-inil)fenoxi)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo por 3-(3-(5-aminopent-1-inil)fenoxi)piperidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo, se obtuvo el compuesto del título como la sal de TFA, en forma de sólido negro. MH^+ 354,25.

60

Ejemplo 23 (Compuesto # 80)

65

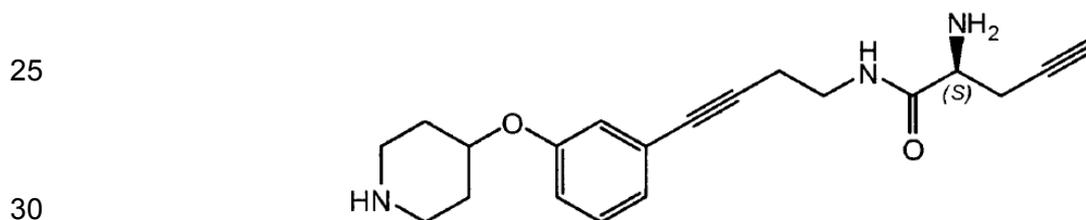
(S)-2-amino-N-(5-(3-((S)-piperidin-3-iloxi)fenil)pent-4-ynil)butanamida



15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 22, ETAPA D, sustituyendo la Boc-L-propargilglicina por ácido (S)-2-(*tert*-butoxi-carbonil-amino)butanoico, se preparó el compuesto del título como su correspondiente sal de TFA. MH^+ 344,27.

20 Ejemplo 24 (Compuesto # 6)

(S)-2-amino-N-(4-(3-(piperidin-4-iloxy)fenil)but-3-inil)pent-4-inamida



35 ETAPA A: 4-(3-(4-(1,3-dioxoisindolin-2-il)but-1-inil)fenoxi)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 6, ETAPA B, sustituyendo la 2-(pent-4-inil)isoindolina-1,3-diona por 2-(but-3-inil)isoindolina-1,3-diona, se preparó 4-(3-(4-(1,3-dioxoisindolin-2-il)but-1-inil)fenoxi)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de aceite de color intenso. MH^+ 475,3.

40 ETAPA B: 4-(3-(4-aminobut-1-inil)fenoxi)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

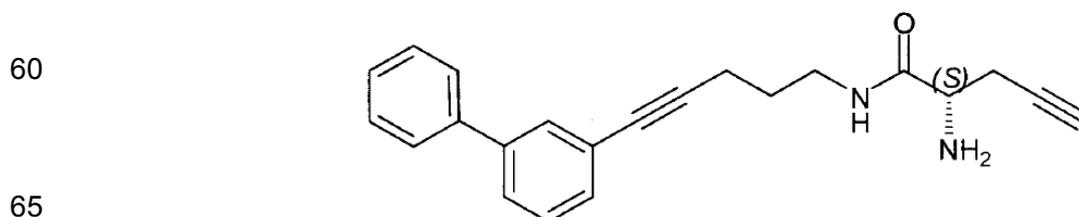
Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 6, ETAPA C, sustituyendo el 4-(3-(5-(1,3-dioxoisindolin-2-il)pent-1-inil)fenoxi)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo por 4-(3-(4-(1,3-dioxoisindolin-2-il)but-1-inil)fenoxi)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, se preparó 4-(3-(4-aminobut-1-inil)fenoxi)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de aceite incoloro. MH^+ 345,32.

45 ETAPA C: (S)-2-amino-N-(4-(3-(piperidin-4-iloxy)fenil)but-3-inil)pent-4-inamida

Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 6, ETAPAS D y E, sustituyendo el 4-(3-(5-aminopent-1-inil)fenoxi)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo por 4-(3-(4-aminobut-1-inil)fenoxi)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, se preparó el compuesto del título como su correspondiente sal de TFA, en forma de sólido blanco. MH^+ 340,32.

50 Ejemplo 25 (Compuesto # 24)

55 (S)-2-amino-N-(4-(3-(piperidin-4-iloxy)fenil)but-3-inil)pent-4-inamida



ETAPA A: 2-(5-(3-bromofenil)pent-4-inil)isoindolina-1,3-diona

Se recogieron en DMF (10 ml) 1-Bromo-3-fluoro-benceno (1,0 ml, 7,8 mmol), 2-pent-4-inil-isoindol-1,3-diona (1,8 g, 8,6 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (191 mg, 0,27 mmol), CuI (118 mg, 0,62 mmol) y trietilamina (4,4 ml, 31,3 mmol) y se agitaron a temperatura ambiente durante cuatro horas. A continuación, se interrumpió la reacción con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc y se lavó con salmuera, a continuación se secó sobre sulfato sódico y se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo resultante en cromatografía en fase normal (heptano/EtOAc) para producir 2-(5-(3-bromofenil)pent-4-inil)isoindolina-1,3-diona. MH⁺ 368, 370.

ETAPA B: 2-(5-(Bifenil-3-il)pent-4-inil)isoindolina-1,3-diona

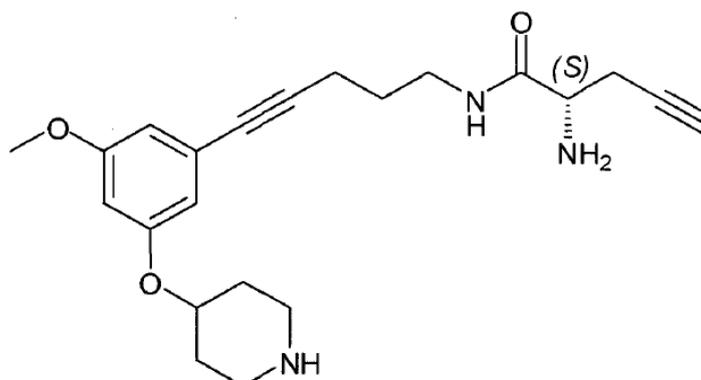
Se recogieron en DME (5 ml) 2-(5-(3-Bromofenil)pent-4-inil)isoindolina-1,3-diona (0,31 g, 0,84 mmol), ácido fenil borónico (206 mg, 1,68 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0,23, 0,2 mmol) y se agitaron a 80°C durante dos horas. A continuación, se interrumpió la reacción con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc, se lavó con salmuera, a continuación se secó sobre sulfato sódico y se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo resultante en cromatografía en fase normal (heptano/EtOAc) para producir 2-(5-(Bifenil-3-il)pent-4-inil)isoindolina-1,3-diona. MH⁺ 366,3.

ETAPA C: 5-(bifenil-3-il)pent-4-in-1-amina

Se recogieron en etanol (3 ml) 2-(5-(Bifenil-3-il)pent-4-inil)isoindolina-1,3-diona (0,11 g, 0,30 mmol) e hidrazina monohidrato (0,030 ml, 0,60 mmol) y se agitaron a 80°C durante 2,5 horas. Se filtró la mezcla resultante y se eliminó el disolvente a vacío para producir 5-(bifenil-3-il)pent-4-in-1-amina, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MH⁺ 236,2.

ETAPA D: (S)-2-amino-N-(4-(3-(piperidin-4-iloxi)fenil)but-3-inil)pent-4-inamida

Se recogieron en DMF (3 ml) 5-(bifenil-3-il)pent-4-in-1-amina (0,040 g, 0,17 mmol), ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-pent-4-inoico (40 mg, 0,19 mmol), HOBt (28 mg, 0,21 mmol), EDCI (40 mg, 0,21 mmol) y DIEA (0,044 ml, 0,25 mmol) y se agitaron a temperatura ambiente durante toda la noche. A continuación, se interrumpió la reacción con agua y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, a continuación se secó sobre sulfato sódico y se eliminó el disolvente a vacío. El residuo resultante se recogió en DCM/TFA (4/1, 5 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó el disolvente a vacío y se preparó en el Gilson HPLC para producir el compuesto del título, como su correspondiente sal de TFA. MH⁺ 331,2; ¹H RMN (300MHz, DMSO): δ 1,6-1,8 (m, 3H), 2,45 (m, 2H), 2,7 (s, 2H), 3,2-3,4 (m, 2H), 3,9 (s, 1 H), 7,3-7,4 (m, 5H), 7,6-7,7 (m, 4H), 8,3 (s, 2H), 8,6 (s, 1 H) (s, 1 H), 7,3-7,4 (m, 5H), 7,6-7,7 (m, 4H), 8,3 (s, 2H), 8,6 (s, 1 H).

Ejemplo 26 (Compuesto # 7)(S)-2-amino-N-(5-(3-metoxi-5-(piperidin-4-iloxi)fenil)pent-4-inil)pent-4-inamidaETAPA A: 3-bromo-5-metoxifenol

Se recogieron en DMSO (10 ml) 1-bromo-3,5-dimetoxi-benceno (0,217 g, 0,001 mol) y KCN (0,20 g, 0,003 mol) y la mezcla resultante se agitó a 120°C durante seis horas, a continuación a 150°C durante toda la noche. La mezcla se mantuvo a esta temperatura, con agitación durante otro día. A continuación, se interrumpió la

reacción con agua y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con NaHCO₃ saturado, salmuera, a continuación se secó sobre sulfato sódico y se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo resultante en cromatografía en fase normal (heptano/EtOAc) para producir 3-bromo-5-metoxifenol. MH⁺ 203, 205

5 ETAPA B: 4-(3-bromo-5-metoxifenoxi)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

10 Se recogieron en THF (5 ml) 3-bromo-5-metoxifenol (0,18 g, 0,89 mmol) y trifenilfosfina (0,284, 1,07 mmol) y la mezcla resultante se enfrió a 0°C. Se recogieron en THF (5 ml) éster *tert*-butílico del ácido 4-Hidroxi-piperidina-1-carboxílico (0,18 g, 0,89 mmol) y DIAD (0,207 ml, 1,07 mmol) y se añadieron lentamente a la mezcla, que a continuación se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla resultante se recogió en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera. Se secó el disolvente sobre sulfato sódico y se eliminó a vacío. Se purificó el residuo resultante en cromatografía en fase normal (EtOAc/heptano) para producir 4-(3-bromo-5-metoxifenoxi)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. MH⁺ 386,2, 388,2

15 ETAPA C: 4-(3-(5-(1,3-dioxoisindolin-2-il)pent-1-inil)-5-metoxifenoxi)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

20 Se recogieron en DMF (2 ml) 4-(3-bromo-5-metoxifenoxi)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,90 g, 2,3 mmol), 2-pent-4-inil-isoindol-1,3-diona (0,75 g, 3,45 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,27 g, 0,23 mmol), CuI (45 mg, 0,23 mmol) y TEA (1 ml) y la mezcla resultante se agitó a 80°C durante seis horas. Se interrumpió la reacción con agua y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera. Se secó el disolvente sobre sulfato sódico y se eliminó a vacío. Se purificó el residuo resultante en cromatografía en fase normal (EtOAc/heptano) para producir 4-(3-(5-(1,3-dioxoisindolin-2-il)pent-1-inil)-5-metoxifenoxi)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. MH⁺ 519,2

25 ETAPA D: 4-(3-(5-aminopent-1-inil)-5-metoxifenoxi)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

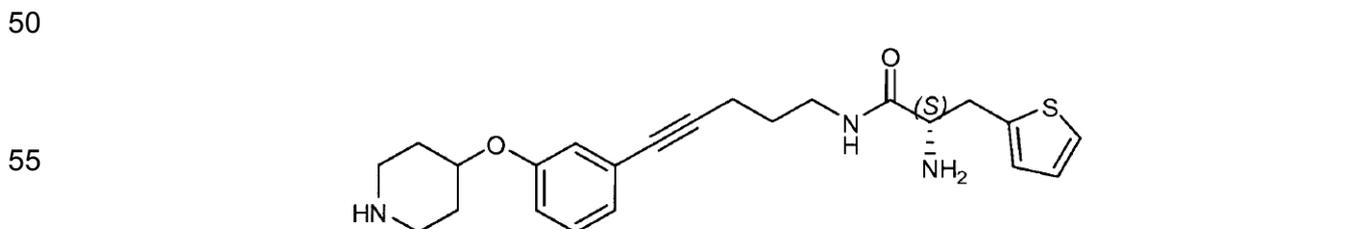
30 Se recogieron en etanol (5 ml) 4-(3-(5-(1,3-dioxoisindolin-2-il)pent-1-inil)-5-metoxifenoxi)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,500 g, 0,97 mmol) e hidrazina monohidrato (0,094 ml, 1,94 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 80°C durante 2,5 horas. Se filtró la mezcla resultante y se eliminó el disolvente a vacío para producir 4-(3-(5-aminopent-1-inil)-5-metoxifenoxi)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. MH⁺ 388,2

ETAPA E: (S)-2-amino-N-(5-(3-metoxi-5-(piperidin-4-iloxi)fenil)pent-4-inil)pent-4-inamida

35 Se recogieron en DMF (5 ml) 4-(3-(5-aminopent-1-inil)-5-metoxifenoxi)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,33 g, 0,85 mmol), ácido 2-*tert*-butoxicarbonilamino-pent-4-inoico (181 mg, 0,85 mmol), HOBt (138 mg, 1,02 mmol), EDCI (195 mg, 1,02 mmol) y DIEA (0,22 ml, 1,28 mmol) y se agitaron a temperatura ambiente durante toda la noche. Se interrumpió la reacción con agua y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, a continuación se secó sobre sulfato sódico y se eliminó el disolvente a vacío. El residuo resultante se recogió en DCM/TFA (4/1, 5 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó el disolvente a vacío y el residuo resultante se preparó en el Gilson HPLC para producir (S)-2-amino-N-(5-(3-metoxi-5-(piperidin-4-iloxi)fenil)pent-4-inil)pent-4-inamida como su correspondiente sal de TFA. MH⁺ 384,3; ¹H RMN (300MHz, DMSO): δ 1,6-1,8 (m, 4H), 2,1 (m, 2H), 2,4-2,6 (m, 4H), 2,7 (s, 2H), 2,9-3,4 (m, 6H), 3,6 (s, 3H), 3,985 (m, 1 H), 4,65 (m, 1 H), 6,5 (d, 2H), 6,6 (s, 1 H), 8,3 (s, 2H), 8,5-8,7 (m, 1H).

45 Ejemplo 27 (Compuesto # 63)

(S)-2-amino-N-(5-(3-(piperidin-4-iloxi)fenil)pent-4-inil)-3-(tiofen-2-il)propanamida



60 A una solución en agitación de 4-(3-(5-aminopent-1-inil)fenoxi)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,22 g, 0,61 mmol), BOC-L-propargilglicina (0,35 g, 1,6 mmol), N-etildiisopropilamina (0,73 ml, 4,1 mmol) en DMF (20 ml) se añadió HBTU (0,81 g, 2,1 mmol). Se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante toda la noche. Se aisló 4-(3-(5-(2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(tiofen-2-il)propanamido)pent-1-inil)fenoxi)piperidina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo en forma de residuo y se purificó en un Gilson HPLC.

65 A una solución en agitación de 4-(3-(5-(2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(tiofen-2-il)propanamido)pent-1-

5 inil)fenoxi)piperidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo purificado (0,26 g, 0,47 mmol) en diclorometano (1,6 ml) se añadió TFA (0,4 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la solución resultante y se purificó el residuo en un Gilson HPLC para producir (S)-2-amino-N-(5-(3-(piperidin-4-iloxi)fenil)pent-4-inil)-3-(tiofen-2-il)propanamida en forma de su correspondiente sal de TFA, en forma de aceite de color intenso. MH⁺ 412,25, ¹H RMN (300 MHz, DMSO), δ: 8,50(1 H, d), 8,23(1 H, s), 7,43(1 H, d), 7,30(1 H, m), 6,90(3H, m), 4,65(1 H, m), 3,96(1 H, m), 2,96-3,30(8H, m), 2,35(2H, m), 2,10(2H, m), 1,60-1,80(4H, m).

10 Los compuestos adicionales de la presente invención se prepararon de manera similar según los procedimientos descritos en los esquemas y ejemplos resumidos en el presente documento, seleccionando y sustituyendo los reactivos adecuadamente sustituidos, como reconocerá fácilmente un experto habitual en la técnica.

Ejemplo Biológico 1: Ensayo de inhibición de DPP-1 (in vitro)

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

20 Todos los compuestos se ensayaron 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%. Se añadieron diariamente al tampón GSH y Tween 20 de nueva aportación. Justo antes de su uso, se diluyó 600 veces una preparación propia de DPP-1 humana recombinante (240 μM de reserva, 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 el 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.

25 Las adiciones a placas de 96 pocillos de color negro Costar 3915 fueron de la siguiente manera: 90 μl de GR-AMC 11 μM, 5 μl de compuesto de ensayo (seguido de mezcla) y 5 μl de DPP-1 3 nM para iniciar la reacción. Las reacciones fluorescentes se monitorizaron 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 por regresión lineal de los datos cinéticos iniciales. Las condiciones finales de ensayo fueron DPP-1 0,15 nM, GR-AMC 10 μM, HEPES 50 mM, pH 7,0, NaCl 100 mM, GSH 2 mM, Tween 20 al 0,002%, DTT 1 μM, DMSO al 5,0%. Las velocidades iniciales se representaron en función de la concentración del compuesto de ensayo mediante el uso de una ecuación logística de cuatro parámetros (regresión no lineal, dosis-respuesta sigmoidal (de pendiente variable), con Hill fija (1.0) utilizando el software GraphPad Prism® para la determinación de la Cl₅₀ de la DPP-1. El coeficiente de variación intra-ensayo (CV) fue generalmente <10%; el CV inter-ensayo <20%.

30 Se ensayaron los compuestos representativos de la presente invención según el procedimiento descrito anteriormente, con los resultados que se enumeran en la siguiente Tabla 2. Cuando un compuesto se ensayó varias veces según el procedimiento anterior, aparece el valor medio en la siguiente tabla. Además, la siguiente Tabla 2 enumera la masa medida para dichos compuestos representativos de la presente invención, más concretamente la masa del ion MH⁺.

Tabla 2: Inhibición de DPP-1

ID No	CI ₅₀ (µM)	MH ⁺
1	15,3	403
3	0,39	354
6	2,43	340
7	1,60	384
8	1,64	370
9	1,37	344
11	15,26	370
12	5,92	372
13	97,99	373
15	2,50	360
16	12,8	357
18	1,70	358
19	9,10	396
20	0,52	396
24	0,40	331
25	10,00	346
31	30,00	372
33	15,0	407
35	5,80	275
39	0,35	281
40	0,214	275
41	2,53	295
49	3,28	273
51	15,0	289
55	9,50	287
56	18,00	323
57	17,00	305
58	11,00	313
59	12,00	305
60	6,00	301
61	6,80	321
63	0,15	412
71	>100 ^a	344
72	10,00	313
73	15,00	295
74	26,00	313
75	39,00	327
76	14,00	301

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

77	33,00	273
78	3,90	344
79	2,90	354
80	2,30	354
81	5,60	321
82	17,00	296
83	8,50	309
84	7,20	313
85	1,20	344
86	2,40	351
87	13,00	325
88	23,00	339
89	7,90	296
90	12,00	407
91	10,00	285
92	17,0	275
95	1,20	287
96	2,70	281
97	5,00	303
98	7,90	245
99	12,00	275
100	6,30	302
101	1,70	333
102	6,10	281
103	5,40	302
104	8,00	261
105	>10 ^b	311
106	6,00	313
^a Para este compuesto, el número de diferentes concentraciones ensayadas no fue suficiente para calcular un valor de CI ₅₀ más allá de la determinación de que era superior a aproximadamente 100 µM. ^b Para este compuesto, el número de diferentes concentraciones ensayadas no fue suficiente para calcular un valor de CI ₅₀ más allá de la determinación de que era superior a aproximadamente 10 µM.		

Formulación de dosificación oral sólida - Ejemplo predictivo

Como forma de realización específica de una composición oral, se formulan 100 mg del compuesto # 63 preparado como en el Ejemplo 27 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.

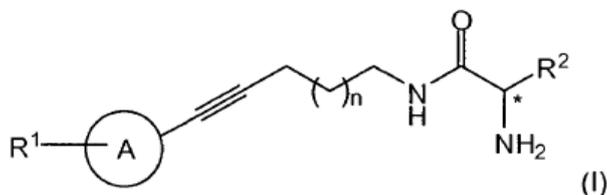
Aunque la memoria descriptiva precedente ilustra los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados con fines ilustrativos, se entenderá que la práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones habituales que pertenezcan al alcance de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)

5

10



15

en el que

20

R^1 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, cicloalquilo C_{3-8} , fenilo, benciloxi- y piperidinil-oxi-;

Ⓐ es una estructura de anillo seleccionada del grupo que consiste en fenilo, naftilo, fluorenilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzo[1,3]dioxolilo y 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo;

en el que la estructura de anillo Ⓐ está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} halogenado, alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} halogenado, (alcoxi C_{1-4})-(alquilo C_{1-4})-, (alquilo C_{1-4})- SO_2 - y (alquilo C_{1-4})- $C(O)$ - NH -;

25

n es un número entero seleccionado de entre 0 y 1;

R^2 está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxilo, $NR^A R^B$ -(alquilo C_{1-2})-, ciclopropil-metil-, bencil- y heteroaril-(CH_2) $_{1-2}$; en el que R^A y R^B están seleccionados cada uno independientemente de entre hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

30

a condición de que R^2 sea distinto de t-butilo;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que

35

R^1 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, cicloalquilo C_{5-6} , fenilo, bencil-oxi- y piperidinil-oxi-;

Ⓐ es una estructura de anillo seleccionada del grupo que consiste en fenilo, naftilo, fluorenilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzo[1,3]dioxolilo y 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo;

en el que la estructura de anillo Ⓐ está opcionalmente sustituida con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} fluorado, alcoxi C_{1-4} , (alcoxi C_{1-4})-(alquilo C_{1-4})-, (alquilo C_{1-4})- SO_2 - y (alquilo C_{1-4})- $C(O)$ - NH -;

40

n es un número entero seleccionado de entre 0 y 1;

R^2 está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , alquilo C_{2-4} sustituido con hidroxilo, $NR^A R^B$ -(alquilo C_{1-2})-, ciclopropil-metil-, bencil- y heteroaril-(alquilo C_{1-4})-; en el que el heteroarilo está seleccionado del grupo que consiste en piridilo, pirazolilo, imidazolilo y tienilo; y en el que R^A y R^B están seleccionados cada uno independientemente de entre hidrógeno o alquilo C_{1-2} ;

45

a condición de que R^2 sea distinto de t-butilo;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Compuesto según la reivindicación 2, en el que

50

R^1 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, cicloalquilo C_{5-6} , fenilo, bencil-oxi, piperidin-4-il-oxi y piperidin-3-il-oxi; en el que el grupo R^1 está unido al anillo Ⓐ en la posición 2, 3 ó 4;

Ⓐ es una estructura de anillo seleccionada del grupo que consiste en fenilo, naftilo, 9H-fluorenilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzo[1,3]dioxolilo y 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo;

55

en el que el fenilo o naft-1-ilo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-2} , trifluorometilo, (alcoxi C_{1-2})-(alquilo C_{1-2})-, alquilo C_{1-2} - SO_2 - y alquilo C_{1-2} - $C(O)$ - NH -;

n es un número entero seleccionado de entre 0 y 1;

R^2 está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-2} sustituido con hidroxilo, alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , NH_2 -(alquilo C_{1-2})-, ciclopropil-metil-, bencil-, pirazol-1-il-metil-, imidazol-4-il-metil-, pirid-2-il-metil-, pirid-3-il-metil- y tien-2-il-metil-;

60

a condición de que R^2 sea distinto de t-butilo;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Compuesto según la reivindicación 3, en el que

R¹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, 2-(ciclohexilo), 2-(fenilo), 3-(fenilo), 4-(bencil-oxi), 3-(piperidin-4-il-oxi), 3-(piperidin-3R-il-oxi) y 3-(piperidin-3S-il-oxi);

5 [Ⓐ] es una estructura de anillo seleccionada del grupo que consiste en fenilo, 2-hidroxi-fenilo, 4-isopropil-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 5-metoxi-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 4-metil-sulfonil-fenilo, 2-metil-carbonil-amino-fenilo, 4-metil-carbonil-amino-fenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 2,6-dimetil-fenilo, 3,5-dimetil-fenilo, 3,6-dimetil-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 3,5-dimetoxi-fenilo, 2,4,6-trimetil-fenilo, 2,3,5,6-tetrametil-fenilo, naft-1-ilo, nafta-2-ilo, 2-hidroxi-naft-1-ilo, 2-fluoro-naft-1-ilo, 4-fluoro-naft-1-ilo, 4-metil-naft-1-ilo, 2-metoxi-naft-1-ilo, 2-(metoxi-metil)-naft-1-ilo, 9H-fluoren-2-ilo, isoquinolin-4-ilo, isoquinolin-5-ilo, benzofur-5-ilo, benzotiofen-5-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo y 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo;

10 n es un número entero seleccionado de entre 0 y 1;
R² está seleccionado del grupo que consiste en etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, hidroximetilo, hidroxietilo, n-buten-3-ilo, propin-2-ilo, amino-n-propil-, ciclopropil-metil-, bencilo, pirazol-1-il-metil-, imidazol-4-il-metil-, pirid-2-il-metil-, pirid-3-il-metil- y tien-2-il-metil-;

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Compuesto según la reivindicación 4, en el que

20 R¹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, 2-(fenilo), 3-(fenilo), 4-(bencil-oxi), 3-(piperidin-4-il-oxi), 3-(piperidin-3R-il-oxi) y 3-(piperidin-3S-il-oxi);

25 [Ⓐ] es una estructura de anillo seleccionada del grupo que consiste en fenilo, 2-hidroxi-fenilo, 4-isopropil-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 5-metoxi-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 2-metil-carbonil-amino-fenilo, 4-metil-carbonil-amino-fenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 2,6-dimetil-fenilo, 3,5-dimetil-fenilo, 2,4,6-trimetil-fenilo, naft-1-ilo, 2-fluoro-naft-1-ilo, 4-fluoro-naft-1-ilo, 4-metil-naft-1-ilo, 9H-fluoren-2-ilo, isoquinolin-5-ilo, benzofur-5-ilo, benzotiofen-5-ilo y 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo;

30 n es un número entero seleccionado de entre 0 y 1;
R² está seleccionado del grupo que consiste en etilo, n-propilo, n-butilo, hidroxietilo, n-buten-3-ilo, propin-2-ilo, pirazol-1-il-metil-, imidazol-4-il-metil- y tien-2-il-metil-;

y en el que el centro estereogénico con asterisco se encuentra en la configuración (S);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Compuesto según la reivindicación 5, en el que

35 R¹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, 3-(fenilo), 4-(bencil-oxi), 3-(piperidin-4-il-oxi), 3-(piperidin-3R-il-oxi) y 3-(piperidin-3S-il-oxi);

40 [Ⓐ] es una estructura de anillo seleccionada del grupo que consiste en fenilo, 4-isopropil-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 5-metoxi-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 2,6-dimetil-fenilo, 3,5-dimetil-fenilo, naft-1-ilo y 9H-fluoren-2-ilo;

n es un número entero seleccionado de entre 0 y 1;

40 R² está seleccionado del grupo que consiste en etilo, n-propilo, hidroxietilo, n-buten-3-ilo, propin-2-ilo, imidazol-4-il-metil- y tien-2-il-metil-;

y en el que el centro estereogénico con asterisco se encuentra en la configuración (S);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Compuesto según la reivindicación 6, en el que

45 R¹ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, 3-(fenilo) y 3-(piperidin-4-il-oxi);

50 [Ⓐ] es una estructura de anillo seleccionada del grupo que consiste en fenilo, 4-metoxi-fenilo y 3,4-difluoro-fenilo;

n es 1;

R² está seleccionado del grupo que consiste en etilo, propin-2-ilo, imidazol-4-il-metil- y tien-2-il-metil-;

y en el que el centro estereogénico con asterisco se encuentra en la configuración (S);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el centro estereogénico con asterisco está presente en un exceso enantiomérico de la configuración (S).

55 9. Composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto según la reivindicación 1.

60 10. Composición farmacéutica preparada mezclando un compuesto según la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

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

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

5 13. Compuesto para su uso según la reivindicación 12, 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 del intestino irritable, la fibrosis quística y el aneurisma aórtico abdominal.

10 14. Compuesto según la reivindicación 1 o composición según la reivindicación 9 para su uso en un método de tratamiento de la artritis reumatoide, el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la sepsis, el síndrome del intestino irritable, la fibrosis quística o el aneurisma aórtico abdominal en un sujeto.

15 15. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 para 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 del intestino irritable, (f) la fibrosis quística o (g) el aneurisma aórtico abdominal en un sujeto que lo necesita.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65