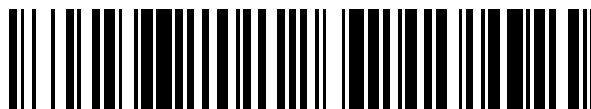


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 763**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4375	(2006.01)	C07D 417/06	(2006.01)
A61K 31/4436	(2006.01)	C07D 417/14	(2006.01)
A61K 31/4439	(2006.01)	A61P 19/02	(2006.01)
A61K 31/444	(2006.01)		
C07D 211/66	(2006.01)		
C07D 401/06	(2006.01)		
C07D 407/06	(2006.01)		
C07D 407/14	(2006.01)		
C07D 409/06	(2006.01)		
C07D 409/14	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.03.2011** **E 11708663 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.12.2014** **EP 2544684**

54 Título: **Derivados de piperidina 4,4-disustituidos útiles como inhibidores de la dipeptidil peptidasa-1 (DPP-1)**

30 Prioridad:

10.03.2010 US 312301 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.03.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

DECORTE, BART L.;
DESJARLAIS, RENEE L.;
HUANG, YIFANG;
PARKER, MICHAEL H. y
HLASTA, DENNIS J.

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 532 763 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 de piperidina 4,4-disustituidos útiles como inhibidores de la dipeptidil peptidasa-1 (DPP-1)**Descripción****5 CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a derivados de piperidina disustituidos en las posiciones 4,4, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en el tratamiento de trastornos y afecciones moduladas por DPP-1.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

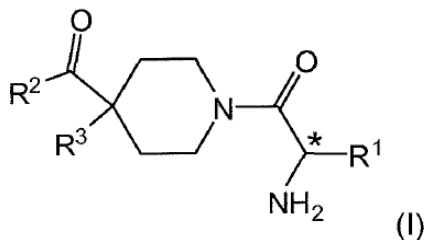
La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por el desarrollo progresivo de una limitación irreversible del flujo respiratorio. La EPOC consiste en bronquitis obstructiva crónica, con obstrucción de las vías respiratorias menores y enfisema, con dilatación de las cavidades aéreas y destrucción del parénquima pulmonar, pérdida de elasticidad pulmonar y cierre de las vías respiratorias menores. 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 linfocitos T citotóxicos activados. En la EPOC el equilibrio proteasa-antiproteasa parece inclinarse a favor de un 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 lisosomales de tipo papaína, que también incluye catepsina B, K, H, L, O y S. La DPP-1 (PM 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 mediante la eliminación de 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 desempeñan 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.

Sigue existiendo la necesidad de inhibidores de la DPP-1 para el tratamiento de los trastornos y las afecciones mediadas 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 RESUMEN DE LA INVENCION

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



en los que

R¹ está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alquínilo C₂₋₄, -CH₂-CN, -CH(OH)-CH₃, -(alquilo C₁₋₂)-O-(alquilo C₁₋₂), -(alquilo C₁₋₂)-S-(alquilo C₁₋₂), -(alquilo C₁₋₂)-SO-(alquilo C₁₋₂), -(alquilo C₁₋₂)-SO₂-(alquilo C₁₋₂), -CH₂-fenilo, -CH₂-(heteroarilo de 5 miembros) y -CH(OH)-(heteroarilo de 5 miembros);

en los que el heteroarilo de 5 miembros está opcionalmente sustituido con un halógeno;

R² está seleccionado del grupo que consiste en -OH, -OCH₃, -O-CH₂-(cicloalquilo C₅₋₆) y -NR^A-Q¹;

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

Q¹ está seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo C₅₋₆, -CH₂-(cicloalquilo C₅₋₆), heterociclilo saturado de 5 a 6 miembros y -CH₂-(heterociclilo de 5 a 6 miembros);

en los que el cicloalquilo C₅₋₆ o heterociclilo de 5 a 6 miembros, ya sea en solitario o como parte de un grupo sustituyente está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁₋₂, -CO₂H y -C(O)-O-(alquilo C₁₋₂);

como alternativa, R^A y Q¹ forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, una estructura de anillo seleccionada del grupo que consiste en piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo y decahidro-isoquinolin-2-ilo;

R³ está seleccionado del grupo que consiste en

(a) fenilo; en los que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₂ y trifluorometilo;

(b) -(CH₂)^{R⁴}; en los que R⁴ está seleccionado del grupo que consiste en fenilo y piridilo;

en los que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, amino, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₂, -CO₂H, -C(O)-NR^HR^J, -NH-C(O)-(alquilo C₁₋₂), -NH-SO₂-(alquilo C₁₋₂), -NH-SO₂-CF₃ y -NH-SO₂-(piridil);

en los que R^H está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₂; y R^J está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₂, cicloalquilo C₅₋₆ y fenilo;

como alternativa, R^H y R^J forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, una estructura de anillo seleccionada del grupo que consiste en pirrolidinilo y morfolinilo;

y (c) -CH₂-fenil-Q²;

en los que Q² está seleccionado del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidinilo, tetrazolilo y benzo[d][1,3]dioxolilo; y en los que el fenilo o piridilo Q² está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₂, -NH-C(O)-(alquilo C₁₋₂) y -CO₂H;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención se refiere adicionalmente a procesos para la preparación de los compuestos de fórmula (I). La presente invención se refiere adicionalmente a un producto preparado según el proceso 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 elaborada mezclando el producto preparado según el proceso descrito en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Ilustra la invención un proceso para elaborar una composición farmacéutica que comprende mezclar el producto preparado según el proceso descrito en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

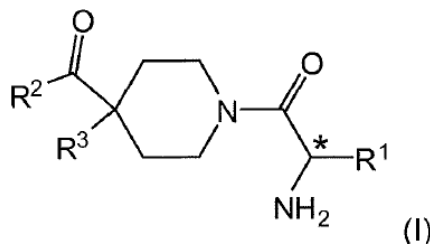
Ejemplifican la invención métodos de tratamiento de un trastorno mediado por DPP-1 (catepsina C) (seleccionado del grupo que consiste en la artritis reumatoide, el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la sepsis, el síndrome del intestino irritable, la fibrosis quística y el aneurisma aórtico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

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



en el que R^1 , R^2 y R^3 son como se definen en el presente documento, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención son inhibidores de la DPP-1, útiles en el tratamiento de trastornos, enfermedades y afecciones mediadas por 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, R^1 está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , alquínilo C_{2-4} , $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CN}$, $-(\text{alquilo } C_{1-2})-\text{O}-(\text{alquilo } C_{1-2})$, $-(\text{alquilo } C_{1-2})-\text{SO}-(\text{alquilo } C_{1-2})$, $-(\text{alquilo } C_{1-2})-\text{SO}_2-(\text{alquilo } C_{1-2})$, $-\text{CH}_2$ -fenilo, $-\text{CH}_2$ -(heteroarilo de 5 miembros) y $-\text{CH}(\text{OH})$ -(heteroarilo de 5 miembros); en el que el heteroarilo de 5 miembros está opcionalmente sustituido con un halógeno.

En una forma de realización de la presente invención, R^1 está seleccionado del grupo que consiste de etilo, n-propilo, n-propyn-2-ilo, 1R-hidroxi-etilo, $-\text{CH}_2-\text{CN}$, $-(\text{metil})-\text{O}-(\text{metil})$, $-(\text{metil})-\text{S}-(\text{metil})$, $-(\text{etil})-\text{S}-(\text{metil})$, $-(\text{etil})-\text{S}-(\text{etil})$, $-(\text{etil})-\text{SO}-(\text{etil})$, $-(\text{etil})-\text{SO}_2-(\text{etil})$, $-\text{CH}_2$ -fenilo, $-\text{CH}_2$ -(fur-2-il), $-\text{CH}_2$ -(tien-2-il), $-\text{CH}_2$ -(4-bromo-tien-2-il), $-\text{CH}_2$ -(5-cloro-tien-2-il), $-\text{CH}_2$ -(imidazolil-4-il), $-\text{CH}_2$ -(tiazol-2-il), $-\text{CH}_2$ -(pirazol-1-il), $-\text{CH}_2$ -(1,2,4-triazol-1-il) y $-\text{CH}(\text{OH})$ -(tien-2-il). En otra forma de realización de la presente invención, R^1 está seleccionado del grupo que consiste en $-\text{CH}_2-\text{CN}$, $-(\text{metil})-\text{S}-(\text{metil})$, $-(\text{etil})-\text{S}-(\text{metil})$, $-\text{CH}_2$ -(fur-2-il), $-\text{CH}_2$ -(tien-2-il), $-\text{CH}_2$ -(imidazolil-4-il), $-\text{CH}_2$ -(tiazol-2-il) y $-\text{CH}(\text{OH})$ -(tien-2-il). En otra forma de realización de la presente invención, R^1 está seleccionado del grupo que consiste en $-(\text{etil})-\text{S}-(\text{metil})$, $-\text{CH}_2$ -(fur-2-il), $-\text{CH}_2$ -(tien-2-il) y $-\text{CH}_2$ -(tiazol-2-il). En otra forma de realización de la presente invención, R^1 está seleccionado del grupo que consiste en fur-2-il-metilo y tien-2-il-metilo. En otra forma de realización de la presente invención, R^1 es $-\text{CH}_2$ -(tien-2-il).

En una forma de realización de la presente invención, R^1 es distinto de $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$.

En una forma de realización de la presente invención, R^2 está seleccionado del grupo que consiste en $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{O}-\text{CH}_2$ -(cicloalquilo C_{5-6}) y $-\text{NR}^A-\text{Q}^1$; en el que R^A está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y metilo; en el que Q^1 está seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo C_{5-6} , $-\text{CH}_2$ -(cicloalquilo C_{5-6}), heterociclilo saturado de 5 a 6 miembros y $-\text{CH}_2$ -(heterociclilo de 5 a 6 miembros); en el que el cicloalquilo C_{5-6} o heterociclilo de 5 a 6 miembros, ya sea en solitario o como parte de un grupo sustituyente está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-2} , $-\text{CO}_2\text{H}$ y $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{alquilo } C_{1-2})$; como alternativa, R^A y Q^1 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, una estructura de anillo seleccionada del grupo que consiste en piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo y decahidroisoquinolin-2-ilo.

En otra forma de realización de la presente invención, R^2 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, metoxi, ciclohexil-metoxi, morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, decahidro-isoquinolin-2-ilo, ciclohexil-amino, ciclohexil-metilamino-, 4-hidroxi-ciclohexil-amino-, trans-(1-(4-hidroxi-ciclohexil)-amino)-, trans-(1-(4-metoxicarbonil-ciclohexil)-amino)-, trans-(1-(4-carboxi-ciclohexil)-amino)-, trans-(1-(4-carboxi-ciclohexil)-metil-amino)-, trans-(1-(4-metoxicarbonil-ciclohexil)-amino)-, trans-(1-(4-carboxi-ciclohexil)-amino)-, trans-(1-(4-carboxi-ciclohexil)-amino)-, N-metil-N-(ciclohexil-metil)-amino-, tetrahidropiran-4-il-amino-, tetrahidropiran-4-il-metil-amino-, 1-metil-piperidin-4-il-metil-amino- y 4,5-dihidro-tiazol-2-il-amino.

En otra forma de realización de la presente invención, R^2 está seleccionado del grupo que consiste en ciclohexil-metoxi-, piperidin-1-ilo, ciclohexil-amino, ciclohexil-metil-amino, 4-hidroxi-ciclohexil-amino-, trans-(1-(4-hidroxi-ciclohexil)-amino)-, trans-(1-(4-metoxicarbonil-ciclohexil)-amino)-, trans-(1-(4-metoxicarbonil-ciclohexil)-metil-amino)-, trans-(1-(4-carboxi-ciclohexil)-amino)-, trans-(1-(4-carboxi-ciclohexil)-metil-amino)-, trans-(1-(4-metoxicarbonil-ciclohexil)-amino)-, trans-(1-(4-carboxi-ciclohexil)-amino)-, N-metil-N-(ciclohexil-metil)-amino-, tetrahidropiran-4-il-amino-, tetrahidropiran-4-il-metil-amino-, 1-metil-piperidin-4-il-metil-amino- y 4,5-dihidro-tiazol-2-il-amino-. En otra forma de realización de la presente invención, R^2 está seleccionado del grupo que consiste en ciclohexil-metoxi-, ciclohexil-amino, ciclohexil-metil-amino-, trans-(1-(4-metoxicarbonil-ciclohexil)-amino)-, trans-(1-(4-carboxi-ciclohexil)-amino)-, trans-(1-(4-metoxicarbonil-ciclohexil)-amino)-, N-metil-N-(ciclohexil-metil)-amino- y tetrahidropiran-4-il-metil-amino. En otra forma de realización de la presente invención, R^2 está seleccionado del grupo que consiste en ciclohexil-amino, ciclohexil-metil-amino, trans-(1-(4-metoxicarbonil-ciclohexil)-amino)-, N-metil-

N-(ciclohexil-metil)-amino- y tetrahidropiran-4-il-metil-amino. En otra forma de realización de la presente invención, R^2 está seleccionado del grupo que consiste en ciclohexil-amino, ciclohexil-metil-amino, trans-(1-(4-metoxycarbonil-ciclohexil)-amino)-y N-metil-N-(ciclohexil-metil)-amino-. En otra forma de realización de la presente invención, R^2 está seleccionado del grupo que consiste en ciclohexil-metil-amino y ciclohexil-amino-.

En otra forma de realización de la presente invención, R^2 es distinto de -O-(alquilo C_{1-2}). En otra forma de realización de la presente invención, R^2 es distinto de -O-(alquilo C_{1-4}).

En una forma de realización de la presente invención, R^2 está seleccionado del grupo que consiste en hidroxil, metoxil y -O-CH₂-(cicloalquilo C_{5-6}). En otra forma de realización de la presente invención, R^2 está seleccionado del grupo que consiste en hidroxil, metoxil y -O-CH₂-ciclohexilo. En otra forma de realización de la presente invención, R^2 es -O-CH₂-ciclohexilo.

En otra forma de realización de la presente invención, R^2 es -NR^A-Q¹. En una forma de realización de la presente invención, R^A está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y metilo. En otra forma de realización de la presente invención, R^A es hidrógeno.

En una forma de realización de la presente invención, R^2 es -NR^A-Q¹; en el que R^A está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y metilo; en el que Q¹ está seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo C_{5-6} , -CH₂-(cicloalquilo C_{5-6}), heterociclilo saturado de 5 a 6 miembros y -CH₂-(heterociclilo de 5 a 6 miembros); en el que el cicloalquilo C_{5-6} o heterociclilo de 5 a 6 miembros, ya sea en solitario o como parte de un grupo sustituyente está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxil, alquilo C_{1-2} , -CO₂H y -C(O)-O-(alquilo C_{1-2}); como alternativa, R^A y Q¹ forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, una estructura de anillo seleccionada del grupo que consiste en piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo y decahidro-isoquinolin-2-ilo.

En otra forma de realización de la presente invención, R^2 está seleccionado del grupo que consiste en morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, decahidro-isoquinolin-2-ilo, ciclohexil-amino, ciclohexil-metil-amino, 4-hidroxil-ciclohexil-amino-, trans-(1-(4-hidroxil-ciclohexil)-amino)-, trans-(1-(4-metoxycarbonil-ciclohexil)-amino)-, trans-(1-(4-metoxycarbonil-ciclohexil)-metil-amino)-, trans-(1-(4-carboxil-ciclohexil)-amino)-, trans-(1-(4-carboxil-ciclohexil)-metil-amino)-, trans-(1-(4-metoxycarbonil-ciclohexil)-amino)-, trans-(1-(4-carboxil-ciclohexil)-amino)-, trans-(1-(4-carboxil-ciclohexil)-amino)-, N-metil-N-(ciclohexil-metil)-amino-, tetrahidropiran-4-il-amino-, tetrahidropiran-4-il-metil-amino-, 1-metil-piperidin-4-il-metil-amino- y 4,5-dihidro-tiazol-2-il-amino. En otra forma de realización de la presente invención, R^2 está seleccionado del grupo que consiste en piperidin-1-ilo, ciclohexil-amino, ciclohexil-metil-amino, 4-hidroxil-ciclohexil-amino-, trans-(1-(4-hidroxil-ciclohexil)-amino)-, trans-(1-(4-metoxycarbonil-ciclohexil)-amino)-, trans-(1-(4-metoxycarbonil-ciclohexil)-metil-amino)-, trans-(1-(4-carboxil-ciclohexil)-amino)-, trans-(1-(4-carboxil-ciclohexil)-metil-amino)-, trans-(1-(4-metoxycarbonil-ciclohexil)-amino)-, trans-(1-(4-carboxil-ciclohexil)-amino)-, N-metil-N-(ciclohexil-metil)-amino-, tetrahidropiran-4-il-amino-, tetrahidropiran-4-il-metil-amino-, 1-metil-piperidin-4-il-metil-amino- y 4,5-dihidro-tiazol-2-il-amino-. En otra forma de realización de la presente invención, R^2 está seleccionado del grupo que consiste en ciclohexil-amino, ciclohexil-metil-amino-, trans-(1-(4-metoxycarbonil-ciclohexil)-amino)-, trans-(1-(4-carboxil-ciclohexil)-amino)-, trans-(1-(4-metoxycarbonil-ciclohexil)-amino)-, N-metil-N-(ciclohexil-metil)-amino- y tetrahidropiran-4-il-metil-amino-.

En una forma de realización de la presente invención, R^2 es -NR^A-Q¹; en el que R^A y Q¹ forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, una estructura de anillo seleccionada del grupo que consiste en piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo y decahidro-isoquinolin-2-ilo. En otra forma de realización de la presente invención, R^2 es -NR^A-Q¹; en el que R^A y Q¹ forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, piperidin-1-ilo.

En una forma de realización de la presente invención, R³ está seleccionado del grupo que consiste en

- (a) fenilo; en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-2} y trifluorometilo;
- (b) -CH₂-R⁴; en el que R⁴ está seleccionado del grupo que consiste en fenilo y piridilo; en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo, alcoxi C_{1-2} , ciano, nitro, amino, -CO₂H, -C(O)-NR^H-R^J, -NH-C(O)-(alquilo C_{1-2}), -NH-SO₂-(alquilo C_{1-2}), -NH-SO₂-CF₃ y -NH-SO₂-(piridil); en el que R^H está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-2} ; y R^J está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-2} , cicloalquilo C_{5-6} y fenilo; como alternativa, R^H y R^J forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, una estructura de anillo seleccionada del grupo que consiste en pirrolidinilo y morfolinilo;
- y (c) -CH₂-(fenil)-Q²; en el que Q² está seleccionado del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidinilo, tetrazolilo y benzo[d][1,3]dioxolilo; y en el que el fenilo o piridilo Q² está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, hidroxil, ciano, trifluorometilo, alcoxi C_{1-2} , -NH-C(O)-(alquilo C_{1-2}) y CO₂H.

En otra forma de realización de la presente invención, R³ está seleccionado del grupo que consiste en fenilo, 4-metilfenilo, 3,5-di(trifluorometil)fenilo, -CH₂-fenilo, -CH₂-(4-clorofenil), -CH₂-(3-yodofenil), -CH₂-(4-yodofenil), -CH₂-(2-cianofenil), -CH₂-(4-cianofenil), -CH₂-(4-nitrofenil), -CH₂-(4-aminofenil), -CH₂-(4-trifluorometilfenil), -CH₂-(2-

grupo que consiste en fenilo, 4-metilfenilo, -CH₂-(4-cianofenil), -CH₂-(4-nitrofenil), -CH₂-(4-(pirid-2-il-sulfonil-amino)-fenil), -CH₂-(4-(pirid-4-il)-fenil), -CH₂-(4-(6-metoxi-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(4-(6-hidroxi-pirid-3-il)-fenil) y -CH₂-(4-(pirimidin-5-il)-fenil).

En una forma de realización de la presente invención, R³ es fenilo; en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₂ y trifluorometilo. En otra forma de realización de la presente invención, R³ está seleccionado del grupo que consiste en fenilo, 4-metilfenilo y 3,5-di(trifluorometil)fenilo. En otra forma de realización de la presente invención, R³ está seleccionado del grupo que consiste en fenilo y 4-metilfenilo.

En otra forma de realización de la presente invención, R³ es -CH₂-R⁴; en el que R⁴ está seleccionado del grupo que consiste en fenilo y piridilo; en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₂, ciano, nitro, amino, -CO₂H, -C(O)-NR^HR^J, -NH-C(O)-(alquilo C₁₋₂), -NH-SO₂-(alquilo C₁₋₂), -NH-SO₂-CF₃ y -NH-SO₂-(piridil); en el que R^H está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₂; y R^J está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₂, cicloalquilo C₅₋₆ y fenilo; como alternativa, R^H y R^J forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, una estructura de anillo seleccionada del grupo que consiste en pirrolidinilo y morfolinilo.

En otra forma de realización de la presente invención, R³ está seleccionado del grupo que consiste en -CH₂-fenilo, -CH₂-(4-clorofenil), -CH₂-(3-yodofenil), -CH₂-(4-yodofenil), -CH₂-(2-cianofenil), -CH₂-(4-cianofenil), -CH₂-(4-nitrofenil), -CH₂-(4-aminofenil), -CH₂-(4-trifluorometilfenil), -CH₂-(2-carboxifenil), -CH₂-(4-carboxifenil), -CH₂-(3-metoxifenil), -CH₂-(2,4-difluorofenil), -CH₂-(4-(amino-carbonil)-fenil), -CH₂-(4-(ciclohexil-amino-carbonil)-fenil), -CH₂-(4-(fenil-amino-carbonil)-fenil), -CH₂-(4-(dimetil-amino-carbonil)-fenil), -CH₂-(4-(morfolin-4-il-carbonil)-fenil), -CH₂-(4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil), -CH₂-(4-(metil-sulfonil-amino)-fenil), -CH₂-(4-(trifluorometil-sulfonil-amino)-fenil), -CH₂-(4-(pirid-2-il-sulfonil-amino)-fenil), -CH₂-(4-(metil-carbonil-amino)-fenil), -CH₂-(pirid-3-il) y -CH₂-(pirid-4-il).

En otra forma de realización de la presente invención, R³ está seleccionado del grupo que consiste en -CH₂-fenilo, -CH₂-(3-yodofenil), -CH₂-(4-yodofenil), -CH₂-(4-cianofenil), -CH₂-(4-nitrofenil), -CH₂-(4-aminofenil), -CH₂-(3-metoxifenil), -CH₂-(4-(amino-carbonil)-fenil), -CH₂-(4-(ciclohexil-amino-carbonil)-fenil), -CH₂-(4-(fenil-amino-carbonil)-fenil), -CH₂-(4-(dimetil-amino-carbonil)-fenil), -CH₂-(4-(morfolin-4-il-carbonil)-fenil), -CH₂-(4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil), -CH₂-(4-(metil-sulfonil-amino)-fenil), -CH₂-(4-(pirid-2-il-sulfonil-amino)-fenil), -CH₂-(4-(metil-carbonil-amino)-fenil), -CH₂-(pirid-3-il) y -CH₂-(pirid-4-il). En otra forma de realización de la presente invención, R³ está seleccionado del grupo que consiste en -CH₂-fenilo, -CH₂-(4-yodofenil), -CH₂-(4-cianofenil), -CH₂-(4-nitrofenil), -CH₂-(4-(amino-carbonil)-fenil), -CH₂-(4-(ciclohexil-amino-carbonil)-fenil), -CH₂-(4-(fenil-amino-carbonil)-fenil), -CH₂-(4-(morfolin-4-il-carbonil)-fenil), -CH₂-(4-(metil-sulfonil-amino)-fenil), -CH₂-(4-(pirid-2-il-sulfonil-amino)-fenil), -CH₂-(4-(metil-carbonil-amino)-fenil) y -CH₂-(pirid-4-il). En otra forma de realización de la presente invención, R³ está seleccionado del grupo que consiste en -CH₂-(4-cianofenil), -CH₂-(4-nitrofenil) y -CH₂-(4-(pirid-2-il-sulfonil-amino)-fenil). En otra forma de realización de la presente invención, R³ es -CH₂-(pirid-3-il).

En otra forma de realización de la presente invención, R³ es -CH₂-(fenil)-Q²; en el que Q² está seleccionado del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidinilo, tetrazolilo y benzo[d][1,3]dioxolilo; y en el que el fenilo o piridilo Q² está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, ciano, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₂, -NH-C(O)-(alquilo C₁₋₂) y CO₂H.

En otra forma de realización de la presente invención, R³ está seleccionado del grupo que consiste en -CH₂-(3-(fenil)-fenil), -CH₂-(4-(fenil)-fenil), -CH₂-(4-(4-cianofenil)-fenil), -CH₂-(4-(3-metoxifenil)-fenil), -CH₂-(3-(3-carboxifenil)-fenil), -CH₂-(3-(4-carboxifenil)-fenil), -CH₂-(4-(3-carboxifenil)-fenil), -CH₂-(4-(4-carboxifenil)-fenil), -CH₂-(3-(4-trifluorometil-fenil)-fenil), -CH₂-(4-(4-trifluorometil-fenil)-fenil), -CH₂-(4-(2-metil-carbonil-amino-fenil)-fenil), -CH₂-(4-(3-metil-carbonil-amino-fenil)-fenil), -CH₂-(4-(pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(4-(pirid-4-il)-fenil), -CH₂-(4-(2-metoxi-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(4-(6-metoxi-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(4-(2-cloro-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(3-(6-hidroxi-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(4-(6-hidroxi-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(3-(pirimidin-5-il)-fenil), -CH₂-(4-(pirimidin-5-il)-fenil), -CH₂-(4-(tetrazol-5-il)-fenil) y -CH₂-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-fenil).

En otra forma de realización de la presente invención, R³ está seleccionado del grupo que consiste en -CH₂-(4-(fenil)-fenil), -CH₂-(4-(4-cianofenil)-fenil), -CH₂-(4-(3-metoxifenil)-fenil), -CH₂-(3-(3-carboxifenil)-fenil), -CH₂-(3-(4-carboxifenil)-fenil), -CH₂-(4-(3-carboxifenil)-fenil), -CH₂-(4-(4-carboxifenil)-fenil), -CH₂-(3-(4-trifluorometil-fenil)-fenil), -CH₂-(4-(4-trifluorometil-fenil)-fenil), -CH₂-(4-(2-metil-carbonil-amino-fenil)-fenil), -CH₂-(4-(3-metil-carbonil-amino-fenil)-fenil), -CH₂-(4-(pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(4-(pirid-4-il)-fenil), -CH₂-(4-(2-metoxi-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(4-(6-metoxi-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(4-(2-cloro-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(3-(6-hidroxi-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(4-(6-hidroxi-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(3-(pirimidin-5-il)-fenil), -CH₂-(4-(pirimidin-5-il)-fenil), -CH₂-(4-(tetrazol-5-il)-fenil) y -CH₂-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-fenil). En otra forma de realización de la presente invención, R³ está seleccionado del grupo que consiste en -CH₂-(4-(fenil)-fenil), -CH₂-(4-(4-cianofenil)-fenil), -CH₂-(4-(3-metoxifenil)-fenil), -CH₂-(4-(2-metil-carbonil-amino-fenil)-fenil), -CH₂-(4-(3-metil-carbonil-amino-fenil)-fenil), -CH₂-(4-(pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(4-(pirid-4-il)-fenil), -CH₂-(4-(2-metoxi-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(4-(6-metoxi-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(4-(2-cloro-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(3-

(6-hidroxi-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(4-(6-hidroxi-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(3-(pirimidin-5-il)-fenil), -CH₂-(4-(pirimidin-5-il)-fenil), -CH₂-(4-(tetrazol-5-il)-fenil) y -CH₂-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-fenil).

En otra forma de realización de la presente invención, R³ está seleccionado del grupo que consiste en -CH₂-(4-(fenil)-fenil), -CH₂-(4-(4-cianofenil)-fenil), -CH₂-(4-(3-metoxifenil)-fenil), -CH₂-(4-(3-metil-carbonil-amino-fenil)-fenil), -CH₂-(4-(pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(4-(pirid-4-il)-fenil), -CH₂-(4-(2-metoxi-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(4-(6-metoxi-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(4-(2-cloro-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(3-(6-hidroxi-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(4-(6-hidroxi-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(3-(pirimidin-5-il)-fenil), -CH₂-(4-(pirimidin-5-il)-fenil) y -CH₂-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-fenil). En otra forma de realización de la presente invención, R³ está seleccionado del grupo que consiste en -CH₂-(4-(pirid-4-il)-fenil), -CH₂-(4-(6-metoxi-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(4-(6-hidroxi-pirid-3-il)-fenil) y -CH₂-(4-(pirimidin-5-il)-fenil). En otra forma de realización de la presente invención, R³ es -CH₂-(4-(fenil)-fenil).

En una forma de realización de la presente invención, R³ es distinto de fenilo.

En una forma de realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que el centro estereogénico indicado con el símbolo "*" está presente en la configuración (R). Preferentemente, el compuesto de fórmula (I) está presente en las configuraciones (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%, aún más preferentemente, en un exceso enantiomérico superior o igual a aproximadamente un 95%, aún más preferentemente, 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%.

En una forma de realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que el centro estereogénico indicado con el símbolo "*" está presente en la configuración (S). Preferentemente, el compuesto de fórmula (I) está presente en las configuraciones (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%, aún más preferentemente, en un exceso enantiomérico superior o igual a aproximadamente un 95%, aún más preferentemente, 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%.

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, R¹, R², R³, etc.) están seleccionados independientemente para que sean cualquier sustituyente individual o cualquier subconjunto de sustituyentes seleccionado de la lista completa como se define en el presente documento. En otra forma de realización de la presente invención es cualquier compuesto individual o subconjunto (4-(fenil-amino-carbonil)-fenil), -CH₂-(4-(morfolin-4-il-carbonil)-fenil), -CH₂-(4-(metil-sulfonil-amino)-fenil), -CH₂-(4-(pirid-2-il-sulfonil-amino)-fenil), -CH₂-(4-(metil-carbonil-amino)-fenil) y -CH₂-(pirid-4-il). En otra forma de realización de la presente invención, R³ está seleccionado del grupo que consiste en -CH₂-(4-cianofenil), -CH₂-(4-nitrofenil) y -CH₂-(4-(pirid-2-il-sulfonil-amino)-fenil). En otra forma de realización de la presente invención, R³ es -CH₂-(pirid-3-il).

En otra forma de realización de la presente invención, R³ es -CH₂-fenil-Q²; en el que el Q² está seleccionado del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidinilo, imidazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo y benzo[d][1,3]dioxolilo; y en el que el fenilo o piridilo Q² está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, hidroxi, ciano, alquilo C₁₋₄, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₄, -NR^KR^L, -NH-C(O)-(alquilo C₁₋₄), -CO₂H y -C(O)-O-(alquilo C₁₋₄); y en el que R^K y R^L están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄.

En otra forma de realización de la presente invención, R³ es -CH₂-fenil-Q²; en el que Q² está seleccionado del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidinilo, tetrazolilo y benzo[d][1,3]dioxolilo; y en el que el fenilo o piridilo Q² está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, hidroxi, ciano, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₄, -NR^KR^L, -NH-C(O)-(alquilo C₁₋₄), -CO₂H y -C(O)-O-(alquilo C₁₋₄); y en el que R^K y R^L están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄. En otra forma de realización de la presente invención, R³ es -CH₂-(fenil)-Q²; en el que Q² está seleccionado del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidinilo, tetrazolilo y benzo[d][1,3]dioxolilo; y en el que el fenilo o piridilo Q² está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, ciano, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₂, -NH-C(O)-(alquilo C₁₋₂) y CO₂H.

En otra forma de realización de la presente invención, R³ está seleccionado del grupo que consiste en -CH₂-(3-(fenil)-fenil), -CH₂-(4-(fenil)-fenil), -CH₂-(4-(4-cianofenil)-fenil), -CH₂-(4-(3-metoxifenil)-fenil), -CH₂-(3-(3-carboxifenil)-fenil), -CH₂-(3-(4-carboxifenil)-fenil), -CH₂-(4-(3-carboxifenil)-fenil), -CH₂-(4-(4-carboxifenil)-fenil), -CH₂-(3-(4-trifluorometil-fenil)-fenil), -CH₂-(4-(4-trifluorometil-fenil)-fenil), -CH₂-(4-(2-metil-carbonil-amino-fenil)-fenil), -CH₂-(4-(3-metil-carbonil-amino-fenil)-fenil), -CH₂-(4-(pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(4-(pirid-4-il)-fenil), -CH₂-(4-(2-metoxi-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(4-(6-metoxipirid-3-il)-fenil), -CH₂-(4-(2-cloro-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(3-(6-hidroxi-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(4-(6-hidroxi-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(3-(pirimidin-5-il)-fenil), -CH₂-(4-(pirimidin-5-il)-fenil), -CH₂-(4-(tetrazol-5-il)-fenil) y -CH₂-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-fenil).

En otra forma de realización de la presente invención, R^3 está seleccionado del grupo que consiste en -CH₂-(4-(fenil)-fenil), -CH₂-(4-(4-cianofenil)-fenil), -CH₂-(4-(3-metoxifenil)-fenil), -CH₂-(3-(3-carboxifenil)-fenil), -CH₂-(3-(4-carboxifenil)-fenil), -CH₂-(4-(3-carboxifenil)-fenil), -CH₂-(4-(4-carboxifenil)-fenil), -CH₂-(3-(4-trifluorometil-fenil)-fenil), -CH₂-(4-(4-trifluorometil-fenil)-fenil), -CH₂-(4-(2-metil-carbonil-amino-fenil)-fenil), -CH₂-(4-(3-metil-carbonil-amino-fenil)-fenil), -CH₂-(4-(pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(4-(pirid-4-il)-fenil), -CH₂-(4-(2-metoxi-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(4-(6-metoxi-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(4-(2-cloro-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(3-(6-hidroxi-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(4-(6-hidroxi-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(3-(pirimidin-5-il)-fenil), -CH₂-(4-(pirimidin-5-il)-fenil), -CH₂-(4-(tetrazol-5-il)-fenil) y -CH₂-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-fenil). En otra forma de realización de la presente invención, R^3 está seleccionado del grupo que consiste en -CH₂-(4-(fenil)-fenil), -CH₂-(4-(4-cianofenil)-fenil), -CH₂-(4-(3-metoxifenil)-fenil), -CH₂-(4-(2-metil-carbonil-amino-fenil)-fenil), -CH₂-(4-(3-metil-carbonil-amino-fenil)-fenil), -CH₂-(4-(pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(4-(pirid-4-il)-fenil), -CH₂-(4-(2-metoxi-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(4-(6-metoxi-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(4-(2-cloro-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(3-(6-hidroxi-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(4-(6-hidroxi-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(3-(pirimidin-5-il)-fenil), -CH₂-(4-(pirimidin-5-il)-fenil), -CH₂-(4-(tetrazol-5-il)-fenil) y -CH₂-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-fenil).

En otra forma de realización de la presente invención, R^3 está seleccionado del grupo que consiste en -CH₂-(4-(fenil)-fenil), -CH₂-(4-(4-cianofenil)-fenil), -CH₂-(4-(3-metoxifenil)-fenil), -CH₂-(4-(3-metil-carbonil-amino-fenil)-fenil), -CH₂-(4-(pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(4-(pirid-4-il)-fenil), -CH₂-(4-(2-metoxi-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(4-(6-metoxi-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(4-(2-cloro-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(3-(6-hidroxi-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(4-(6-hidroxi-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(3-(pirimidin-5-il)-fenil), -CH₂-(4-(pirimidin-5-il)-fenil) y -CH₂-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-fenil). En otra forma de realización de la presente invención, R^3 está seleccionado del grupo que consiste en -CH₂-(4-(pirid-4-il)-fenil), -CH₂-(4-(6-metoxi-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(4-(6-hidroxi-pirid-3-il)-fenil) y -CH₂-(4-(pirimidin-5-il)-fenil). En otra forma de realización de la presente invención, R^3 es -CH₂-(4-(fenil)-fenil).

En una forma de realización de la presente invención, R^3 es distinto de fenilo.

En una forma de realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que el centro estereogénico indicado con el símbolo "*" está presente en la configuración (R). Preferentemente, el compuesto de fórmula (I) está presente en las configuraciones (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%, aún más preferentemente, en un exceso enantiomérico superior o igual a aproximadamente un 95%, aún más preferentemente, 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%.

En una forma de realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que el centro estereogénico indicado con el símbolo "*" está presente en la configuración (S). Preferentemente, el compuesto de fórmula (I) está presente en las configuraciones (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%, aún más preferentemente, en un exceso enantiomérico superior o igual a aproximadamente un 95%, aún más preferentemente, 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%.

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 , R^3 , etc.) están seleccionados independientemente para que sean cualquier sustituyente individual o cualquier subconjunto de sustituyentes seleccionado de la lista completa como se define en el presente documento. En otra forma de realización de la presente invención, es cualquier compuesto individual o subconjunto de compuestos seleccionados de entre los compuestos representativos enumerados en las Tablas 1 a 3, que se presentan más adelante.

Los compuestos representativos de fórmula (I) de la presente invención son como se enumeran en las siguientes Tablas 1 a 3. A menos que se indique lo contrario, los compuestos de la presente invención enumerados en las siguientes Tablas 1 a 3, se prepararon en un exceso enantiomérico del estereoisómero en el que el grupo amino unido al -CH- R^1 está presente orientado hacia abajo. A menos que se indique lo contrario, dicho estereoisómero es el enantiómero (S) correspondiente.

Tabla 1: Compuestos representativos de Fórmula (I)

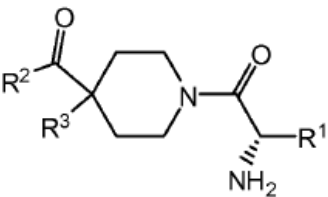
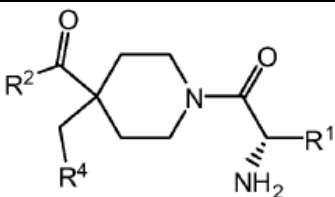
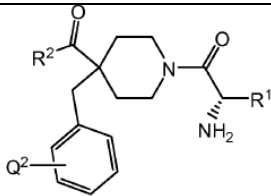
			
ID No	R ¹	R ²	R ³
69	tien-2-il-metilo	ciclohexil-amino-	fenilo
70	etilo	ciclohexil-amino-	fenilo
75	imidazol-4-il-metilo	ciclohexil-amino-	fenilo
85	tien-2-il-metilo	trans-(1-(4-hidroxi-ciclohexil)-amino)-	fenilo
91	tien-2-il-metilo	ciclohexil-metil-amino-	fenilo
103	tien-2-il-metilo	tetrahidro-pirani-4-il-amino-	fenilo
104	tien-2-il-metilo	tetrahidro-pirani-4-il-metil-amino-	fenilo
109	tien-2-il-metilo	trans-(1-(4-metoxycarbonil-ciclohexil)-amino)-	fenilo
110	tien-2-il-metilo	trans-(1-(4-metoxycarbonil-ciclohexil)-metil-amino)-	fenilo
111	tien-2-il-metilo	trans-(1-(4-carboxi-ciclohexil)-amino)-	fenilo
112	tien-2-il-metilo	trans-1-((4-carboxi-ciclohexil)-metil-amino)-	fenilo
113	tien-2-il-metilo	trans-(1-(4-metoxycarbonil-ciclohexil)-amino)-	fenilo
114	tien-2-il-metilo	4,5-dihidro-tiazol-2-il-amino-	fenilo
115	tien-2-il-metilo	trans-(1-(4-carboxi-ciclohexil)-amino)-	fenilo
120	tien-2-il-metilo	trans-(1-(4-hidroxi-ciclohexil)-amino)-	3,5-di(trifluorometil)-fenilo
129	tien-2-il-metilo	ciclohexil-metil-amino-	4-metil-fenilo
130	tien-2-il-metilo	tetrahidropiran-4-il-metil-amino-	4-metil-fenilo
131	tien-2-il-metilo	4-hidroxi-ciclohexil-amino-	4-metil-fenilo
133	tien-2-il-metilo	ciclohexil-metil-amino-	3,5-di(trifluorometil)-fenilo
134	tien-2-il-metilo	N-(ciclohexil-metil)-N-metil-amino-	fenilo
138	etilo	ciclohexil-metil-amino-	fenilo
139	1 R-hidroxi-etilo	ciclohexil-metil-amino-	fenilo
152	tien-2-il-metilo	1-metil-piperidin-4-il-metil-amino-	fenilo

Tabla 2: Compuestos representativos de Fórmula (II)

			
ID No	R ¹	R ²	R ⁴
10	etilo	ciclohexil-metoxi-	fenilo
11	tien-2-il-metilo	ciclohexil-metoxi-	Fenilo
12	imidazol-4-il-metilo	ciclohexil-metoxi-	fenilo
13	etilo	ciclohexil-metoxi-	4-clorofenilo
14	tien-2-il-metilo	ciclohexil-metoxi-	4-clorofenilo
15	tien-2-il-metilo	ciclohexil-metoxi-	4-cianofenilo
16	imidazol-4-il-metilo	ciclohexil-metoxi-	4-cianofenilo
17	etilo	ciclohexil-metoxi-	4-cianofenilo
18	etilo	ciclohexil-metoxi-	4-trifluorometilfenilo
19	tien-2-il-metilo	ciclohexil-metoxi-	4-trifluorometilfenilo
20	imidazol-4-il-metilo	ciclohexil-metoxi-	4-trifluorometilfenilo
21	etilo	ciclohexil-metoxi-	pirid-4-ilo
22	tien-2-il-metilo	ciclohexil-metoxi-	pirid-4-ilo
23	etilo	ciclohexil-metoxi-	pirid-3-ilo
24	tien-2-il-metilo	ciclohexil-metoxi-	pirid-3-ilo
25	imidazol-4-il-metilo	ciclohexil-metoxi-	pirid-3-ilo

26	etilo	ciclohexil-metoxi-	2,4-difluorofenilo
27	tien-2-il-metilo	ciclohexil-metoxi-	2,4-difluorofenilo
28	imidazol-4-il-metilo	ciclohexil-metoxi-	2,4-difluorofenilo
41	tien-2-il-metilo	ciclohexil-amino-	4-yodofenilo
56	tien-2-il-metilo	ciclohexil-amino-	4-(ciclohexil-amino-carbonil)-fenilo
57	tien-2-il-metilo	ciclohexil-amino-	4-(morfolin-4-il-carbonil)-fenilo
58	tien-2-il-metilo	ciclohexil-amino-	4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenilo
59	tien-2-il-metilo	ciclohexil-amino-	4-(dimetil-amino-carbonil)-fenilo
60	tien-2-il-metilo	ciclohexil-amino-	4-(fenil-amino-carbonil)-fenilo
61	tien-2-il-metilo	ciclohexil-amino-	4-(amino-carbonil)-fenilo
62	tien-2-il-metilo	ciclohexil-amino-	4-carboxifenilo
66	tien-2-il-metilo	ciclohexil-amino-	pirid-3-ilo
67	etilo	ciclohexil-amino-	pirid-3-ilo
68	imidazol-4-il-metilo	ciclohexil-amino-	pirid-3-ilo
71	tien-2-il-metilo	ciclohexil-amino-	pirid-4-ilo
72	etilo	ciclohexil-amino-	pirid-4-ilo
73	metiltio-etilo	ciclohexil-amino-	4-yodofenilo
74	etil-sulfonil-etilo	ciclohexil-amino-	4-yodofenilo
77	etilo	ciclohexil-amino-	4-yodofenilo
79	imidazol-4-il-metilo	ciclohexil-amino-	4-nitrofenilo
80	tien-2-il-metilo	ciclohexil-amino-	2-carboxifenilo
81	tien-2-il-metilo	ciclohexil-amino-	4-nitrofenilo
82	tien-2-il-metilo	ciclohexil-amino-	2-cianofenilo
83	etilo	ciclohexil-amino-	3-metoxi-fenilo
84	tien-2-il-metilo	ciclohexil-amino-	3-metoxi-fenilo
86	tien-2-il-metilo	ciclohexil-amino-	fenilo
87	tien-2-il-metilo	ciclohexil-amino-	4-(pirid-2-il-sulfonil-amino)-fenilo
88	tien-2-il-metilo	ciclohexil-amino-	4-(metil-sulfonil-amino)-fenilo
89	tien-2-il-metilo	ciclohexil-amino-	4-(trifluorometil-sulfonil-amino)-fenilo
90	tien-2-il-metilo	ciclohexil-amino-	4-(metil-carbonil-amino)-fenilo
92	4-bromo-tien-2-il-metilo	ciclohexil-amino-	4-yodofenilo
95	tien-2-il-metilo	ciclohexil-amino-	4-aminofenilo
96	tien-2-il-metilo	ciclohexil-amino-	3-yodofenilo
116	tien-2-il-metilo	ciclohexil-metil-amino-	4-amino-carbonilfenilo
117	tien-2-il-metilo	4-hidroxi-ciclohexil-amino-	4-amino-carbonilfenilo
121	tien-2-il-metilo	tetrahidro-piran-4-il-metil-amino-	pirid-4-ilo
122	tien-2-il-metilo	morfolin-4-ilo	pirid-4-ilo
124	tien-2-il-metilo	ciclohexil-metil-amino-	4-cianofenilo
125	tien-2-il-metilo	4-hidroxi-ciclohexil-amino-	4-cianofenilo
136	n-propilo	ciclohexil-metil-amino-	pirid-3-ilo

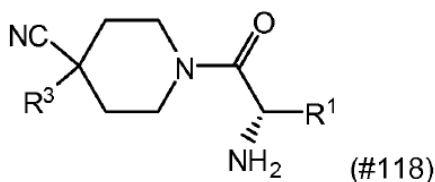
Tabla 3: Compuestos representativos de Fórmula (I)

			
ID No	R ¹	R ²	Q ²
1	tien-2-il-metilo	metoxi	4-fenilo
2	tien-2-il-metilo	hidroxi	4-fenilo
3	tien-2-il-metilo	ciclohexil-metil-amino	4-fenilo
4	tien-2-il-metilo	piperidin-1-ilo	4-fenilo
5	etilo	ciclohexil-metil-amino	4-fenilo
6	tien-2-il-metilo	tetrahidro-piran-4-il-metil-amino-	4-fenilo

7	tien-2-il-metilo	decahidro-isoquinolin-2-ilo	4-fenilo
8	tien-2-il-metilo	ciclohexil-amino-	4-fenilo
9	imidazol-4-il-metilo	ciclohexil-metil-amino-	4-fenilo
29	etilo	ciclohexil-metoxi-	3-fenilo
30	tien-2-il-metilo	ciclohexil-metoxi-	3-fenilo
31	imidazol-4-il-metilo	ciclohexil-metoxi-	3-fenilo
32	1,2,4-triazol-1-il-metilo	ciclohexil-amino-	4-fenilo
33	tiazol-2-il-metilo	ciclohexil-amino-	4-fenilo
34	pirazol-1-il-metilo	ciclohexil-amino-	4-fenilo
35	n-propin-2-ilo	ciclohexil-amino-	4-fenilo
36	ciano-metil-	ciclohexil-amino-	4-fenilo
37	fur-2-il-metilo	ciclohexil-amino-	4-fenilo
38 ^o	metiltio-metil-	ciclohexil-amino-	4-fenilo
39	metoxi-metil-	ciclohexil-amino-	4-fenilo
40	tien-2-il-metilo	ciclohexil-amino-	4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)
42	tien-2-il-metilo	ciclohexil-amino-	4-(pirid-4-il)
43	tien-2-il-metilo	ciclohexil-amino-	4-(pirimidin-5-il)
44	tien-2-il-metilo	ciclohexil-amino-	4-(6-metoxi-pirid-3-il)
45	tien-2-il-metilo	ciclohexil-amino-	4-(2-metil-carbonil-amino-fenil)
46	tien-2-il-metilo	ciclohexil-amino-	4-(2-metoxi-pirid-3-il)
47	tien-2-il-metilo	ciclohexil-amino-	4-(3-metoxi-fenil)
48	tien-2-il-metilo	ciclohexil-amino-	4-(2-cloro-pirid-3-il)
49	tien-2-il-metilo	ciclohexil-amino-	4-(6-hidroxi-pirid-3-il)
50	tien-2-il-metilo	ciclohexil-amino-	4-(pirid-3-il)
51	tien-2-il-metilo	ciclohexil-amino-	4-(4-ciano-fenil)
52	tien-2-il-metilo	ciclohexil-amino-	4-(4-carboxi-fenil)
53	tien-2-il-metilo	ciclohexil-amino-	4-(4-trifluoro-metil-fenil)
54	tien-2-il-metilo	ciclohexil-amino-	4-(3-metil-carbonil-amino-fenil)
55	tien-2-il-metilo	ciclohexil-amino-	4-(3-carboxi-fenil)
78	5-cloro-tien-2-il-metilo	ciclohexil-amino-	4-fenilo
97	tien-2-il-metilo	ciclohexil-amino-	3-(pirimidin-5-il)
98	tien-2-il-metilo	ciclohexil-amino-	3-(6-hidroxi-pirid-3-il)
99	tien-2-il-metilo	ciclohexil-amino-	4-(4-ciano-fenil)
100	tien-2-il-metilo	ciclohexil-amino-	3-(4-trifluoro-metil-fenil)
101	tien-2-il-metilo	ciclohexil-amino-	3-(3-carboxi-fenil)
102	tien-2-il-metilo	ciclohexil-amino-	3-(4-carboxi-fenil)
106	etil-tio-etilo	ciclohexil-metil-amino-	4-fenilo
107	etil-SO-etilo	ciclohexil-metil-amino-	4-fenilo
108	bencilo	ciclohexil-metil-amino-	4-fenilo
123	1-hidroxi-1-(tien-2-il)-metilo	ciclohexil-metil-amino-	4-fenilo
126	tien-2-il-metilo	ciclohexil-amino-	4-(tetrazol-5-il)
127	tien-2-il-metilo	ciclohexil-metil-amino-	4-(tetrazol-5-il)
128	tien-2-il-metilo	4-hidroxi-ciclohexil-amino-	4-(tetrazol-5-il)

^oPara este compuesto, el grupo amina, unido a la porción -CH-R¹ del compuesto de fórmula (I) está presente orientado "hacia abajo", como se ha dibujado, sin embargo, debido a la naturaleza del grupo sustituyente R¹ y la convención de nomenclatura de la orientación estérica, dicho centro estereogénico se define como presente en la configuración (R).

Además, se preparó el Compuesto # 118, cuya estructura se muestra a continuación



en el que R¹ es tien-2-il-metilo y R³ es 3,5-di(trifluorometil)-fenil), como producto intermedio en la síntesis del compuesto # 120 y del compuesto #133.

En una forma de realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) cuya Cl_{50} , medida según el procedimiento descrito en el Ejemplo Biológico 1, es inferior o igual a aproximadamente 10 μM , preferentemente inferior o igual a aproximadamente 5,0 μM , más preferentemente inferior o igual a aproximadamente 1,0 μM , más preferentemente inferior o igual a aproximadamente 0,5 μM , más preferentemente inferior o igual a aproximadamente 0,1 μM .

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, la expresión "**alquilo C₁₋₄**" utilizada en solitario o como parte de un grupo sustituyente, incluirá composiciones de cadena carbonada lineal y ramificada de uno a cuatro átomos de carbono. Por ejemplo, los radicales alquilo C₁₋₄ incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y t-butilo. Un experto en la materia reconocerá que la expresión "-(alquilo C₁₋₄)-" indicará cualquier cadena carbonada de alquilo C₁₋₄ como se define en el presente documento, en el que dicha cadena de 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, la expresión "**alquinilo C₂₋₄**" utilizada en solitario o como parte de un grupo sustituyente, incluirá composiciones de cadena carbonada lineal y ramificada de dos a cuatro átomos de carbono, que contienen adicionalmente un triple enlace insaturado o más, preferentemente uno. Por ejemplo, los radicales alquinilo incluyen etinilo, n-propin-2-ilo, n-butin-2-ilo, y similares.

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "**alcoxi C₁₋₄**" utilizada en solitario o como parte de un grupo sustituyente, indicará un radical éter oxigenado de cualquiera de las composiciones de cadena carbonada lineal y ramificada de uno a cuatro átomos de carbono anteriormente descritas. Por ejemplo, los radicales alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y t-butoxi.

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 estable monocíclico de 3-6 miembros, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Preferentemente, el cicloalquilo C₃₋₈ está seleccionado del grupo que consiste en ciclopentilo y ciclohexilo, más preferentemente el cicloalquilo C₃₋₈ es ciclohexilo.

Tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, "**heteroarilo de 5 a 6 miembros**" indicará cualquier estructura de anillo monocíclico aromático de cinco o seis miembros, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S, que contiene opcionalmente uno a tres heteroátomos adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N y S. El grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar fijado a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo de manera que el resultado sea una estructura estable. Los ejemplos de grupos heteroarilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, y similares. Los grupos heteroarilo preferentes incluyen, pero no se limitan a, furilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, pirazolilo y triazolilo (por ejemplo, 1,2,4-triazolilo).

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "**heterociclilo**" indicará cualquier estructura de anillo monocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático de cinco a siete miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S, que contiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N y S; o cualquier sistema de anillo bicíclico saturado, parcialmente insaturado, parcialmente aromático (incluido benzocondensado) o aromático de nueve a diez miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S, que contiene opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N y S. El grupo heterocicloalquilo puede estar fijado a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo de manera que el resultado sea una estructura estable. Los ejemplos de grupos heterociclilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, furilo, tienilo, pirrolilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piranilo, tetrahidropiranilo, piridilo, piperidinilo, piperazinilo, dioxanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolilo, indolizinilo, isoindolinilo, indolinilo, benzofurilo, benzotienilo, indazolinil, bencimidazolilo, benzotiazolilo, purinilo, quinolizinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, pteridinilo, 1 H-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, benzo[d][1,3]dioxolilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 4,5-dihidro-tiazolilo, y similares. Los grupos heterociclilo preferentes incluyen, pero no se limitan a, furilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, isoquinolinilo, piridilo, pirimidinilo y benzo[d][1,3]dioxolilo.

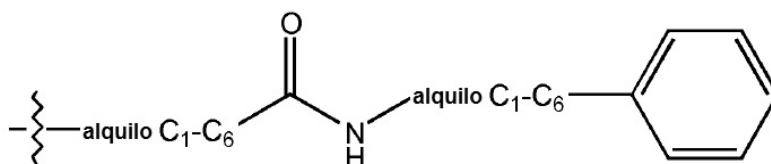
Cuando un grupo particular está "**sustituido**", dicho grupo puede tener uno o más sustituyentes, preferentemente de uno a cinco sustituyentes, más preferentemente de uno a tres sustituyentes, lo más preferentemente de uno a dos sustituyentes, seleccionados independientemente de la lista de sustituyentes.

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

Tal como se utiliza en el presente documento, el símbolo "*" indicará la presencia de un centro estereogénico. Cuando los compuestos según la presente invención tengan al menos un **centro quiral**, podrán existir por consiguiente como enantiómeros. Cuando los compuestos posean dos o más centros quirales, podrán existir además como diastereómeros. Debe entenderse que todos estos isómeros y mezclas de los mismos quedan comprendidos dentro del alcance de la presente invención. Preferentemente, cuando el compuesto está presente como un enantiómero, el enantiómero está presente en un exceso enantiomérico superior o igual a aproximadamente un 80%, más preferentemente, en un exceso enantiomérico superior o igual a aproximadamente un 90%, aún más preferentemente, en un exceso enantiomérico superior o igual a aproximadamente un 95%, aún más preferentemente, 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%. Asimismo, cuando el compuesto está presente como un 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%, aún más preferentemente, en un exceso diastereomérico superior o igual a aproximadamente un 95%, aún más preferentemente, 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 pretende quedar comprendidos dentro del alcance de la presente invención.

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



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

Boc o BOC	=	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
BOP-Cl	=	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris (dimetilamino)fosfonio cloruro
Cbz o CBz	=	benciloxi-carbonil-
EPOC	=	enfermedad pulmonar obstructiva crónica
DCC	=	N,N'-diciclohexilcarbodiimida
DCE	=	1,2-dicloroetano
DCM	=	diclorometano
DIPEA o DIEA	=	Diisopropiletilamina
DMAP	=	4-N,N-dimetilaminopiridina
DME	=	1,2-dimetoxietano
DMF	=	N,N-dimetilformamida
DMSO	=	dimetilsulfóxido
DPP-1	=	dipeptidil peptidasa-1 (Catepsina C)
DTT	=	Ditiotreitol
EtOAc	=	acetato de etilo
GR-AMC	=	Glicina-Arginina-amino-4-metil-cumarina
GSH	=	glutación

HATU	=	Hexafluorofosfato de O-(7-Azabenzotriazol-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-piperazina etano sulfónico
HPLC	=	cromatografía de líquidos de alto rendimiento
LDA	=	Dietilamida de litio
LHMDS	=	bis(trimetilsilil)amida de litio
MOM	=	Metoximetilo
MTBE	=	Metil <i>terc</i> -butil éter
TEA	=	triethylamina
TFA	=	ácido trifluoroacético
THF	=	tetrahidrofurano
THP	=	tetrahidropiranilo
TMS	=	trimetilsililo

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

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

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

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

Tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "**prevención**" incluirá (a) la reducción en la frecuencia de uno o más síntomas; (b) la reducción en 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 de la enfermedad o afección.

Un experto en la materia reconocerá que cuando la presente invención se refiera a métodos de prevención, un sujeto que los necesita (es decir, un sujeto que necesita prevención) incluirá cualquier sujeto o paciente (preferentemente un mamífero, más preferentemente un ser humano) que ha experimentado o presentado al menos un síntoma del trastorno, enfermedad o afección que debe prevenirse. Además, un sujeto que lo necesita puede ser, adicionalmente, 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 de la medicina 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.

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

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

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

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

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

(b) trastornos cutáneos: psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras deramatosis eccematosas, y reacciones de hipersensibilidad retardada; fito y fotodermatitis; dermatitis seborreica, dermatitis herpetiforme, liquen plano, liquen escleroso y atrófico, pioderma gangrenoso, sarcoidosis cutánea, lupus eritematoso discoide, pénfigo, penfigoide, epidermolisis ampollosa, urticaria, angioedema, vasculitis, eritemas tóxicos, eosinofilia cutánea, alopecia areata, calvicie de patrón masculino, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme; celulitis, tanto infecciosa como no infecciosa; paniculitis; linfomas cutáneos, cáncer de piel no melanoma y otras lesiones displásicas; trastornos inducidos por fármacos, incluidas las erupciones fijas medicamentosas;

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

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

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

(f) trastornos autoinmunitarios y alérgicos incluidos la artritis reumatoide, el síndrome del intestino irritable, el lupus eritematoso sistémico, la esclerosis múltiple, la tiroiditis de Hashimoto, la enfermedad de Grave, la enfermedad de Addison, la diabetes mellitus, la púrpura trombocitopénica idiopática, la fascitis eosinófila, el síndrome de hiper-IgE, el síndrome de antifosfolípido y el síndrome de Sazary;

(g) cánceres: incluido el tratamiento de cánceres comunes como de próstata, mama, pulmón, ovario, páncreas, intestino y colon, estómago, piel y tumores cerebrales y tumores malignos que afectan a la médula ósea (incluidas las leucemias) y a los sistemas linfoproliferativos, tales como el linfoma de Hodgkin y no Hodgkin; incluida la prevención y el tratamiento de la enfermedad metastásica y la reaparición de tumores, y el síndrome paraneoplásico; y

(h) enfermedades infecciosas: enfermedades virales tales como las verrugas genitales, las verrugas comunes, las verrugas plantares, la hepatitis B, la hepatitis C, el virus del herpes simple, el molusco contagioso, la viruela, virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el virus del papiloma humano (VPH), el citomegalovirus (CMV), el virus de la varicela Zoster (VZV), rinovirus, adenovirus, coronavirus, gripe, parainfluenza; enfermedades bacterianas tales como la tuberculosis, la lepra; otras enfermedades infecciosas tales como enfermedades fúngicas, clamidia, cándida, aspergillus, meningitis criptocócica, *Pneumocystis carinii*, criptosporidiosis, histoplasmosis, toxoplasmosis, infección por tripanosoma y leishmaniasis.

En otra forma de realización, la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento y/o la prevención de un trastorno mediado por DPP-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.

En otra forma de realización, la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento y/o la prevención de un trastorno mediado por DPP-1; en el que el trastorno mediado por DPP-1 está seleccionado del grupo que consiste en artritis reumatoide, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), sepsis, síndrome del intestino irritable, fibrosis quística y aneurisma aórtico abdominal.

Tal como se proporciona más ampliamente en la presente descripción escrita, expresiones tales como "**que reacciona**" y "**hacer reaccionar**" se utilizan en el presente documento en referencia a una entidad química que es una cualquiera de entre: (a) la forma exactamente citada de tal entidad química, y (b) cualquiera de las formas de tal entidad química en el medio en el que se está considerando el compuesto cuando se nombra.

Un experto en la materia reconocerá que, cuando no se especifique lo contrario, la(s) etapa(s) de reacción se lleva(n) a cabo en condiciones adecuadas, según 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 el que un reactivo o una clase/tipo de reactivo (por ejemplo, base, disolvente, etc.) se cita 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 citan como reactivo una base orgánica o inorgánica, la base orgánica o inorgánica seleccionada para la primera etapa puede ser igual o diferente de la base orgánica o inorgánica de la segunda etapa. Además, un experto en la materia reconocerá que cuando una etapa de reacción de la presente invención puede llevarse a cabo en diversos disolventes o sistemas de disolventes, dicha etapa de reacción también puede llevarse a cabo en una mezcla de los disolventes o sistemas de disolventes adecuados.

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

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

Se proporcionan ejemplos de disolventes, bases, temperaturas de reacción, y otros parámetros y componentes de reacción adecuados en la descripción detallada que se presenta más adelante en el presente documento. Un experto en la materia reconocerá que la enumeración de dichos ejemplos no pretende, y no debe interpretarse, como limitativa en modo alguno de la invención expuesta en las reivindicaciones que siguen posteriormente.

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 de desplazamiento. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, Br, Cl, I, mesilato, tosilato, y similares.

Tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, la expresión "**grupo protector de nitrógeno**" se referirá a un grupo que puede estar fijado a un átomo de nitrógeno para proteger dicho átomo de nitrógeno de su participación en una reacción y que puede eliminarse fácilmente después de la reacción. Los grupos protectores de nitrógeno adecuados incluyen, pero no se limitan a, carbamatos - grupos de fórmula -C(O)OR en la que R es por ejemplo metilo, etilo, t-butilo, bencilo, feniletilo, CH₂=CH-CH₂-, y similares; amidas - grupos de fórmula -C(O)-R' en la que R' es por ejemplo metilo, fenilo, trifluorometilo, y similares; derivados N-sulfonilo - grupos de fórmula -SO₂-R" en la que R" es, por ejemplo 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 estar fijado a un átomo de oxígeno para proteger dicho átomo de oxígeno de su participación en una reacción y que puede eliminarse fácilmente después de la reacción. Los grupos protectores de oxígeno adecuados incluyen, pero no se limitan a, acetilo, 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 por 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-toluoil-D-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-L-tartárico seguido de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden resolverse por formación de ésteres o amidas 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 HPLC quiral contra 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 el que R_{moles} y S_{moles} son las fracciones molares de R y S en la mezcla de manera que $R_{\text{moles}} + S_{\text{moles}} = 1$. Como alternativa, el exceso enantiomérico puede calcularse a partir de las rotaciones específicas del enantiómero deseado y la mezcla preparada de la siguiente manera:

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

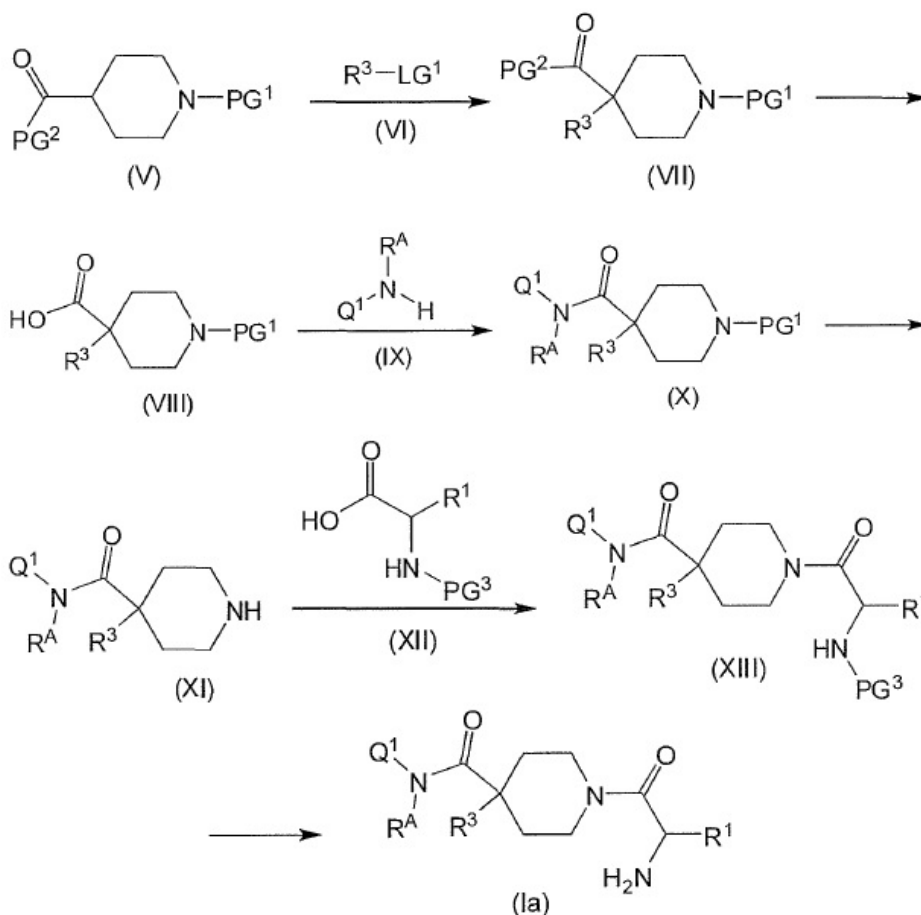
Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto puede conseguirse por medio de grupos protectores convencionales, tales como los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

Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de la presente invención se denominan "**sales farmacéuticamente aceptables**" no tóxicas. Sin embargo, pueden ser 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 formarse, por ejemplo, mezclando una solución del compuesto con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Además, cuando los compuestos de la invención porten un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables 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, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio de N-metilglucamina, oleato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teocato, tosilato, trietyoduro y valerato.

Los ácidos representativos que pueden utilizarse en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: ácidos como ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido alginico, ascórbico ácido, ácido L-aspartico, ácido benzenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfónico, ácido (+)-(1S)-canfor-10-sulfónico, ácido capríco, 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 tiocianico, ácido p-toluensulfónico 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 como amoníaco, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, piperazina, hidróxido de potasio, 1-(2 hidroxietil)-pirrolidina, amina secundaria, hidróxido sódico, trietanolamina, trometamina e hidróxido de zinc.

Pueden prepararse compuestos de fórmula (I) en los que R^3 está seleccionado del grupo que consiste en $-(CH_2)-R^4$ y $-CH_2$ -fenil- Q^2 y en el que R^2 es $-NR^A-Q^1$, según el proceso esbozado en el siguiente Esquema 1.



Esquema 1

Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (V), en el que PG^1 es un grupo protector de nitrógeno adecuadamente seleccionado tal como Boc, CBZ, y similares, y PG^2 es un grupo protector de ácido carboxílico adecuadamente seleccionado tal como metoxi, benciloxi, y similares, un compuesto conocido o compuesto preparado mediante métodos conocidos, se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (VI), en el que LG^1 es un grupo saliente adecuadamente seleccionado tal como bromo, cloro, y similares, un compuesto conocido o compuesto preparado mediante métodos conocidos; en presencia de una base adecuadamente seleccionada tal como LDA, LHMDs, y similares; en un disolvente orgánico adecuadamente seleccionado tal como THF, éter dietílico, 1,4-dioxano, y similares; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (VII).

Se hace reaccionar el compuesto de fórmula (VII) para eliminar el grupo protector de oxígeno PG^2 , según métodos conocidos, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (VIII). Por ejemplo, cuando PG^2 es metoxi, el compuesto de fórmula (VII) puede desprotegerse por reacción con una base adecuadamente seleccionada tal como NaOH, en un disolvente adecuadamente seleccionado tal como THF, y similares.

Se hace reaccionar el compuesto de fórmula (VIII) con una amina adecuadamente seleccionada, un compuesto de fórmula (IX), un compuesto conocido o compuesto preparado mediante métodos conocidos; en presencia de un agente de acoplamiento adecuadamente seleccionado tal como HBTU, HATU, y similares; en

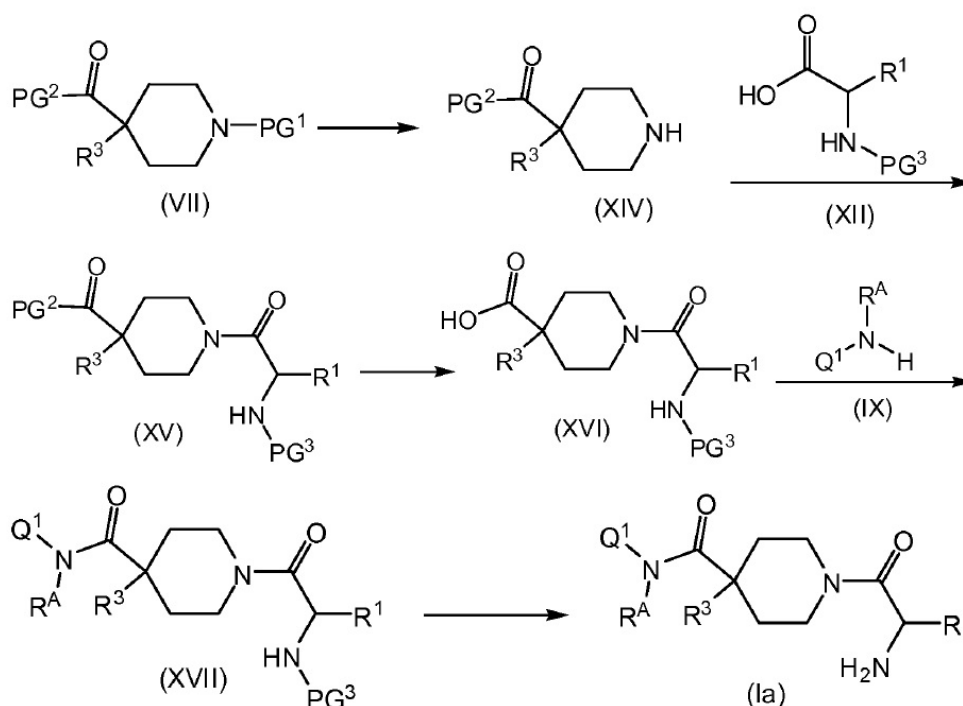
presencia de una base adecuadamente seleccionada tal como TEA, DIPEA, piridina, y similares; en un disolvente orgánico adecuadamente seleccionado tal como DMF, THF, y similares; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (X).

Se hace reaccionar el compuesto de fórmula (X) para eliminar el grupo protector de nitrógeno PG^1 , según métodos conocidos, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XI). Por ejemplo, cuando PG^1 es Boc, el compuesto de fórmula (X) puede desprotegerse por reacción con un ácido adecuadamente seleccionado tal como HCl, en un disolvente adecuadamente seleccionado tal como 1,4-dioxano, y similares.

Se hace reaccionar el compuesto de fórmula (XI) con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XII), en el que PG^3 es un grupo protector de nitrógeno adecuadamente seleccionado tal como Boc, CBZ, y similares, un compuesto conocido o compuesto preparado mediante métodos conocidos; en presencia de un agente de acoplamiento adecuadamente seleccionado tal como HBTU, HATU, y similares; en presencia de una base adecuadamente seleccionada tal como TEA, DIPEA, piridina, y similares; en un disolvente orgánico adecuadamente seleccionado tal como DMF, THF, y similares; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XIII).

Se hace reaccionar el compuesto de fórmula (XIII) para eliminar el grupo protector de nitrógeno PG^3 , según métodos conocidos, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (Ia). Por ejemplo, cuando PG^3 es Boc, el compuesto de fórmula (XIII) puede desprotegerse, por ejemplo, por reacción con un ácido adecuadamente seleccionado tal como HCl, en un disolvente adecuadamente seleccionado tal como 1,4-dioxano; o, como alternativa, por reacción con un ácido adecuadamente seleccionado tal como TFA en un disolvente adecuadamente seleccionado tal como cloruro de metileno.

Como alternativa, pueden prepararse compuestos de fórmula (I) en los que R^3 está seleccionado del grupo que consiste en $-(CH_2)-R^4$ y $-CH_2$ -fenil- Q^2 y en el que R^2 es $-NR^A-Q^1$, según el proceso esbozado en el siguiente Esquema 2.



Esquema 2

Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (VII), preparado por ejemplo como se describe en el Esquema 1 anterior, se hace reaccionar para eliminar el grupo protector de nitrógeno PG^1 , según métodos conocidos, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XIV). Por ejemplo, cuando PG^1 es Boc, el compuesto de fórmula (VII) puede desprotegerse, por ejemplo, por reacción con un ácido adecuadamente seleccionado tal como HCl, en un disolvente adecuadamente seleccionado tal como 1,4-dioxano; o, como alternativa, por reacción con un ácido adecuadamente seleccionado tal como TFA en un disolvente adecuadamente seleccionado tal como cloruro de metileno.

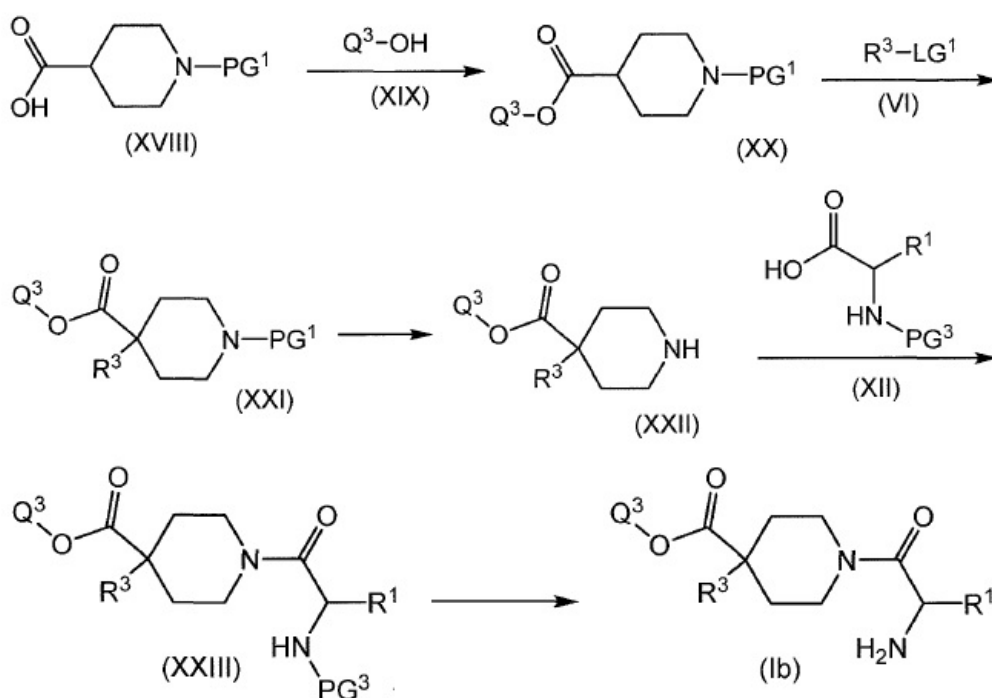
Se hace reaccionar el compuesto de fórmula (XIV) con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XII), en el que PG^3 es un grupo protector de nitrógeno adecuadamente seleccionado tal como Boc, CBZ, y similares, un compuesto conocido o compuesto preparado mediante métodos conocidos; en presencia de un agente de acoplamiento adecuadamente seleccionado tal como HBTU, HATU, y similares; en presencia de una base adecuadamente seleccionada tal como TEA, DIPEA, piridina, y similares; en un disolvente orgánico adecuadamente seleccionado tal como DMF, THF, y similares; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XV).

Se hace reaccionar el compuesto de fórmula (XV) para eliminar el grupo protector de oxígeno PG^2 , según métodos conocidos, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XVI). Por ejemplo, cuando PG^2 es metoxi, el compuesto de fórmula (XV) puede desprotegerse por reacción con una base adecuadamente seleccionada tal como NaOH, en un disolvente adecuadamente seleccionado tal como THF, y similares.

Se hace reaccionar el compuesto de fórmula (XVI) con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (IX) un compuesto conocido o compuesto preparado mediante métodos conocidos; en presencia de un agente de acoplamiento adecuadamente seleccionado tal como HBTU, HATU, y similares; en presencia de una base adecuadamente seleccionada tal como TEA, DIPEA, piridina, y similares; en un disolvente orgánico adecuadamente seleccionado tal como DMF, THF, y similares; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XVII).

Se hace reaccionar el compuesto de fórmula (XVII) para eliminar el grupo protector de nitrógeno PG^3 , según métodos conocidos, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (Ia). Por ejemplo, cuando PG^3 es Boc, el compuesto de fórmula (XVII) puede desprotegerse, por ejemplo, por reacción con un ácido adecuadamente seleccionado tal como HCl, en un disolvente adecuadamente seleccionado tal como 1,4-dioxano; o, como alternativa, por reacción con un ácido adecuadamente seleccionado tal como TFA en un disolvente adecuadamente seleccionado tal como cloruro de metileno.

Pueden prepararse compuestos de fórmula (I) en los que R^3 está seleccionado del grupo que consiste en $-(CH_2)-R^4$ y $-CH_2$ -fenil- Q^2 y en el que R^2 es $-O-Q^3$ en el que Q^3 es $-H$, $-CH_3$ o $-CH_2$ -(cicloalquilo C_{5-6}), según el proceso esbozado en el siguiente Esquema 3.



Esquema 3

Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XVIII), en el que PG^1 es un grupo protector de nitrógeno adecuadamente seleccionado tal como Boc, CBZ, y similares, un compuesto conocido o compuesto preparado mediante métodos conocidos, se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XIX), un compuesto conocido o compuesto preparado mediante métodos conocidos, en presencia de un agente de acoplamiento adecuadamente seleccionado tal como DCC, BOP-Cl, y similares; en

presencia de DMAP; en un disolvente orgánico adecuadamente seleccionado tal como DCM, éter dietílico, y similares; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XX).

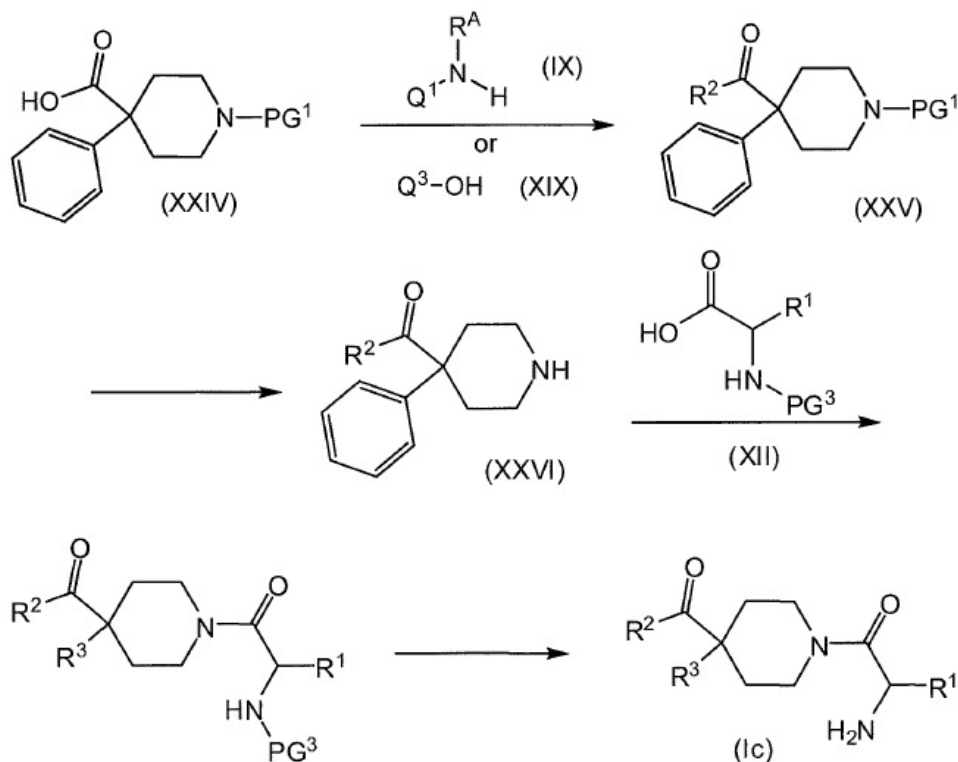
Se hace reaccionar el compuesto de fórmula (XX) con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (VI), en el que LG^1 es un grupo saliente adecuadamente seleccionado tal como bromo, cloro, y similares, un compuesto conocido o compuesto preparado mediante métodos conocidos; en presencia de una base adecuadamente seleccionada tal como LDA, LHMDs, y similares; en un disolvente orgánico adecuadamente seleccionado tal como THF, éter dietílico, 1,4-dioxano, y similares; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XXI).

Se hace reaccionar el compuesto de fórmula (XXI) para eliminar el grupo protector de nitrógeno PG^1 , según métodos conocidos, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XXII). Por ejemplo, cuando PG^1 es Boc, el compuesto de fórmula (XXI) puede desprotegerse, por ejemplo, por reacción con un ácido adecuadamente seleccionado tal como HCl, en un disolvente adecuadamente seleccionado tal como 1,4-dioxano; o, como alternativa, por reacción con un ácido adecuadamente seleccionado tal como TFA en un disolvente adecuadamente seleccionado tal como cloruro de metileno.

Se hace reaccionar el compuesto de fórmula (XXII) con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XII), en el que PG^3 es un grupo protector de nitrógeno adecuadamente seleccionado tal como Boc, CBZ, y similares, un compuesto conocido o compuesto preparado mediante métodos conocidos; en presencia de un agente de acoplamiento adecuadamente seleccionado tal como HBTU, HATU, y similares; en presencia de una base adecuadamente seleccionada tal como TEA, DIPEA, piridina, y similares; en un disolvente orgánico adecuadamente seleccionado tal como DMF, THF, y similares; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XXIII).

Se hace reaccionar el compuesto de fórmula (XXIII) para eliminar el grupo protector de nitrógeno PG^3 , según métodos conocidos, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (Ib). Por ejemplo, cuando PG^3 es Boc, el compuesto de fórmula (XXIII) puede desprotegerse, por ejemplo, por reacción con un ácido adecuadamente seleccionado tal como HCl, en un disolvente adecuadamente seleccionado tal como 1,4-dioxano; o, como alternativa, por reacción con un ácido adecuadamente seleccionado tal como TFA en un disolvente adecuadamente seleccionado tal como cloruro de metileno.

Pueden prepararse compuestos de fórmula (I) en los que R^3 es un fenilo opcionalmente sustituido, según el proceso esbozado en el siguiente Esquema 4.



Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XXIV), en el que PG^1 es un grupo protector de nitrógeno adecuadamente seleccionado tal como Boc, CBZ, y similares, un compuesto conocido o compuesto preparado mediante métodos conocidos, se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (IX) o un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XIX), para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XXV).

Más concretamente, puede hacerse reaccionar el compuesto de fórmula (XXIV) con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (IX), un compuesto conocido o compuesto preparado mediante métodos conocidos; en presencia de un agente de acoplamiento adecuadamente seleccionado tal como HBTU, HATU, y similares; en presencia de una base adecuadamente seleccionada tal como TEA, DIPEA, piridina, y similares; en un disolvente orgánico adecuadamente seleccionado tal como DMF, THF, y similares; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XXV) en el que R^2 es $-NR^A-Q^1$.

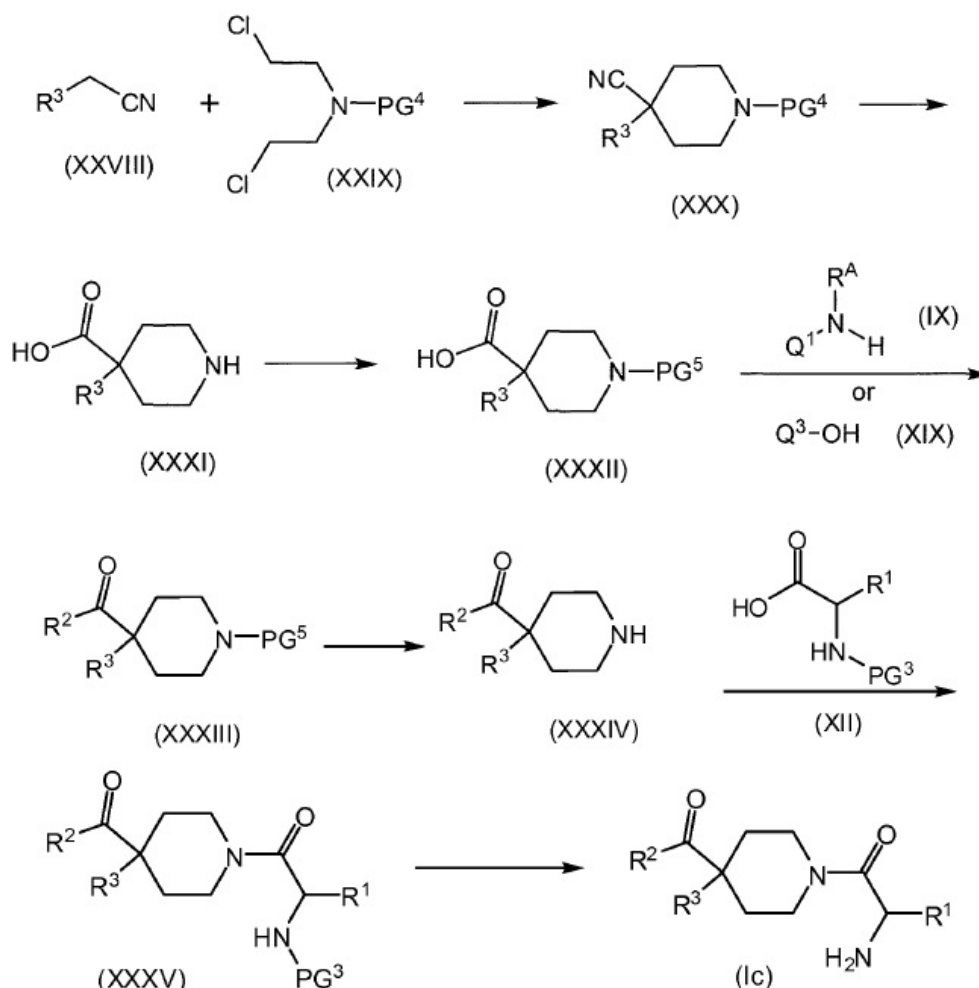
Como alternativa, puede hacerse reaccionar el compuesto de fórmula (XXIV) con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XIX), un compuesto conocido o compuesto preparado mediante métodos conocidos, en presencia de un agente de acoplamiento adecuadamente seleccionado tal como DCC, BOP-Cl, y similares; en presencia de DMAP; en un disolvente orgánico adecuadamente seleccionado tal como DCM, THF, y similares; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XXV) en el que R^2 es $-O-Q^3$ (en el que Q^3 es $-H$, $-CH_3$ o $-CH_2$ -(cicloalquilo C_{5-6})).

Se hace reaccionar el compuesto de fórmula (XXV) para eliminar el grupo protector de nitrógeno PG^1 , según métodos conocidos, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XXVI). Por ejemplo, cuando PG^1 es Boc, el compuesto de fórmula (XXI) puede desprotegerse, por ejemplo, por reacción con un ácido adecuadamente seleccionado tal como HCl, en un disolvente adecuadamente seleccionado tal como 1,4-dioxano; o, como alternativa, por reacción con un ácido adecuadamente seleccionado tal como TFA en un disolvente adecuadamente seleccionado tal como cloruro de metileno.

Se hace reaccionar el compuesto de fórmula (XXVI) con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XII), en el que PG^3 es un grupo protector de nitrógeno adecuadamente seleccionado tal como Boc, CBZ, y similares, un compuesto conocido o compuesto preparado mediante métodos conocidos; en presencia de un agente de acoplamiento adecuadamente seleccionado tal como HBTU, HATU, y similares; en presencia de una base adecuadamente seleccionada tal como TEA, DIPEA, piridina, y similares; en un disolvente orgánico adecuadamente seleccionado tal como DMF, THF, y similares; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XXVII).

Se hace reaccionar el compuesto de fórmula (XXVII) para eliminar el grupo protector de nitrógeno PG^3 , según métodos conocidos, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (Ic). Por ejemplo, cuando PG^3 es Boc, el compuesto de fórmula (XXVII) puede desprotegerse, por ejemplo, por reacción con un ácido adecuadamente seleccionado tal como HCl, en un disolvente adecuadamente seleccionado tal como 1,4-dioxano; o, como alternativa, por reacción con un ácido adecuadamente seleccionado tal como TFA en un disolvente adecuadamente seleccionado tal como cloruro de metileno.

Como alternativa, pueden prepararse compuestos de fórmula (I) en los que R^3 es un fenilo opcionalmente sustituido, según el proceso esbozado en el siguiente Esquema 5.



Esquema 5

Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XXVIII), un compuesto conocido o compuesto preparado mediante métodos conocidos, se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XXIX), en el que PG^4 es un grupo protector de nitrógeno adecuadamente seleccionado tal como Boc, CBZ, y similares, un compuesto conocido o compuesto preparado mediante métodos conocidos; en presencia de un reactivo adecuadamente seleccionado tal como NaH, t-butoxido potásico, y similares; en un disolvente orgánico adecuadamente seleccionado tal como DMF, THF, y similares; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XXX).

Se hace reaccionar el compuesto de fórmula (XXX) con un agente hidrolizante adecuadamente seleccionado tal como HCl acuoso, y similares; o un disolvente adecuadamente seleccionado tal como 1,4-dioxano, y similares, preferentemente puro; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XXXI). Un experto en la materia reconocerá que en la reacción del compuesto de fórmula (XXX), en dichas condiciones de hidrólisis, el grupo protector PG^4 será eliminado.

Se hace reaccionar el compuesto de fórmula (XXXI) para proteger el nitrógeno del piperidinilo, según métodos conocidos, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XXXII), en el que PG^5 es un grupo protector adecuadamente seleccionado tal como Boc, CBZ, y similares. Por ejemplo, cuando PG^5 es BOC, el nitrógeno del piperidinilo en el compuesto de fórmula (XXXI) puede protegerse por reacción con anhídrido de Boc; en presencia de una base adecuadamente seleccionada tal como NaOH acuoso, y similares.

Se hace reaccionar el compuesto de fórmula (XXXII) con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (IX) o un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XIX), para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XXXIII).

Más concretamente, puede hacerse reaccionar el compuesto de fórmula (XXXII) con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (IX), un compuesto conocido o compuesto preparado mediante métodos

conocidos; en presencia de un agente de acoplamiento adecuadamente seleccionado tal como HBTU, HATU, y similares; en presencia de una base adecuadamente seleccionada tal como TEA, DIPEA, piridina, y similares; en un disolvente orgánico adecuadamente seleccionado tal como DMF, THF, y similares; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XXXIII) en el que R^2 es $-NR^A-Q^1$.

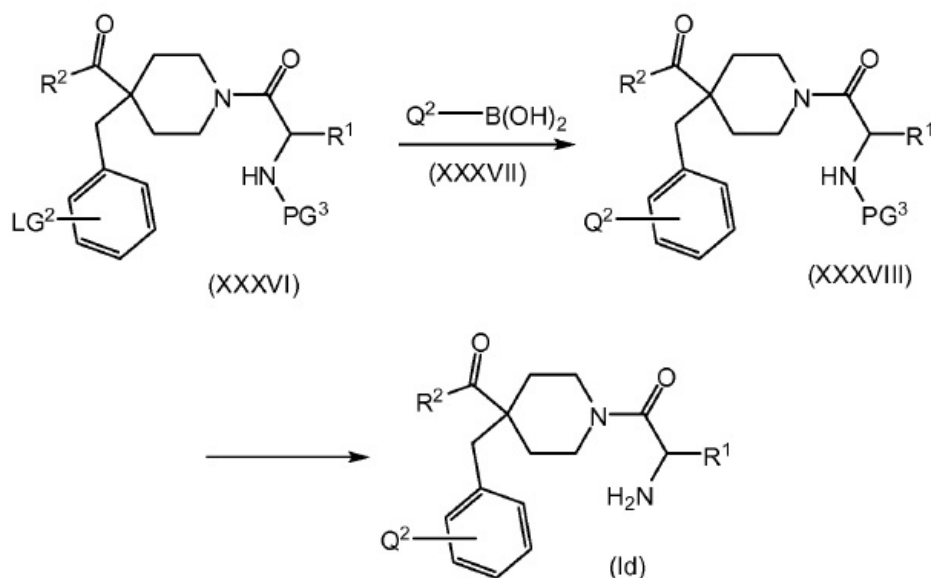
Como alternativa, puede hacerse reaccionar el compuesto de fórmula (XXXII) con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XIX), un compuesto conocido o compuesto preparado mediante métodos conocidos, en presencia de un agente de acoplamiento adecuadamente seleccionado tal como DCC, BOP-Cl, y similares; en presencia de DMAP; en un disolvente orgánico adecuadamente seleccionado tal como DCM, THF, y similares; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XXXIII) en el que R^2 es $-O-Q^3$ (en el que Q^3 es $-H$, $-CH_3$ o $-CH_2$ - (cicloalquilo C_{5-6})).

Se hace reaccionar el compuesto de fórmula (XXXIII) para eliminar el grupo protector de nitrógeno PG^5 , según métodos conocidos, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XXXIV). Por ejemplo, cuando PG^1 es Boc, el compuesto de fórmula (XXXIII) puede desprotegerse, por ejemplo, por reacción con un ácido adecuadamente seleccionado tal como HCl, en un disolvente adecuadamente seleccionado tal como 1,4-dioxano; o, como alternativa, por reacción con un ácido adecuadamente seleccionado tal como TFA en un disolvente adecuadamente seleccionado tal como cloruro de metileno.

El compuesto de fórmula (XXXIV) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XII), en el que PG^3 es un grupo protector de nitrógeno adecuadamente seleccionado tal como Boc, CBZ, y similares, un compuesto conocido o compuesto preparado mediante métodos conocidos; en presencia de un agente de acoplamiento adecuadamente seleccionado tal como HBTU, HATU, y similares; en presencia de una base adecuadamente seleccionada tal como TEA, DIPEA, piridina, y similares; en un disolvente orgánico adecuadamente seleccionado tal como DMF, THF, y similares; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XXXV).

Se hace reaccionar el compuesto de fórmula (XXXV) para eliminar el grupo protector de nitrógeno PG^3 , según métodos conocidos, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (Ic). Por ejemplo, cuando PG^3 es Boc, el compuesto de fórmula (XXXV) puede desprotegerse por reacción con un ácido adecuadamente seleccionado tal como HCl, en un disolvente adecuadamente seleccionado tal como 1,4-dioxano, y similares.

Un experto en la materia reconocerá que, como alternativa, pueden prepararse compuestos de fórmula (I) en los que R^3 es $-CH_2$ -fenil- Q^2 , como se describe en el siguiente Esquema 6.



Esquema 6

Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XXXVI), en el que LG^2 es un grupo saliente adecuadamente seleccionado tal como yodo, bromo, y similares, y en el que PG^3 es un grupo protector de nitrógeno adecuadamente seleccionado tal como Boc, CBZ, y similares, un compuesto preparado por ejemplo como se describe en el presente documento, se hace reaccionar con un ácido borónico adecuadamente sustituido, un compuesto de fórmula (XXXVII), un compuesto conocido o compuesto preparado mediante métodos conocidos; en

presencia de un catalizador adecuadamente seleccionado tal como $\text{Pd(dppf)}_2\text{Cl}_2$, y similares; en presencia de una base inorgánica adecuadamente seleccionada, tal como Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , y similares; en un disolvente adecuadamente seleccionado tal como 1,4-dioxano, agua, y similares o en una mezcla de dichos disolventes; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XXXVIII).

Se hace reaccionar el compuesto de fórmula (XXXVIII) para eliminar el grupo protector de nitrógeno PG^3 , según métodos conocidos, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (Id). Por ejemplo, cuando PG^3 es Boc, el compuesto de fórmula (XXXVIII) puede desprotegerse, por ejemplo, por reacción con un ácido adecuadamente seleccionado tal como HCl, en un disolvente adecuadamente seleccionado tal como 1,4-dioxano; o, como alternativa, por reacción con un ácido adecuadamente seleccionado tal como TFA en un disolvente adecuadamente seleccionado tal como cloruro de metileno.

Un experto en la materia reconocerá que cuando el compuesto de fórmula (I) se prepara con un grupo carboxilo terminal en el grupo sustituyente R^3 , dicho grupo carboxilo puede hacerse reaccionar con una amina adecuadamente sustituida (por ejemplo $\text{NHR}^{\text{F}}\text{R}^{\text{G}}$), en presencia de un agente de acoplamiento adecuadamente seleccionado tal como HBTU, en presencia de una base adecuadamente seleccionada tal como DIPEA, en un disolvente orgánico adecuadamente seleccionado, tal como DMF, para producir el correspondiente compuesto, en el que el grupo carboxilo ($-\text{C}(\text{O})\text{OH}$) se convierte en el correspondiente grupo amido ($-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{\text{F}}\text{R}^{\text{G}}$).

Un experto en la materia reconocerá que cuando el compuesto de fórmula (I) se prepara con un grupo nitró terminal en el grupo sustituyente R^3 , dicho grupo nitró puede hacerse reaccionar con hidrógeno, en presencia de un catalizador adecuadamente seleccionado tal como Pd/C, en un disolvente adecuadamente seleccionado tal como THF, etanol, y similares, para producir el correspondiente compuesto, en el que el grupo nitró ($-\text{NO}_2$) se convierte en el correspondiente grupo amino ($-\text{NH}_2$). Dicho grupo amino puede hacerse reaccionar adicionalmente con, por ejemplo, anhídrido acético, en presencia de una base tal como DIPEA, en un disolvente tal como DCE, para producir el correspondiente compuesto, en el que el grupo amino se convierte en el correspondiente grupo metil-carbonil-amino ($-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$). Como alternativa, dicho grupo amino puede hacerse reaccionar con un cloruro de sulfonilo adecuadamente sustituido, en presencia de una base tal como DIPEA, en un disolvente tal como DCE, para producir el correspondiente compuesto, en el que el grupo amino se convierte en el correspondiente grupo sulfonamida ($-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{CH}_3$).

Un experto en la materia reconocerá que cuando el compuesto de fórmula (I) se prepara con un grupo ciano terminal en el grupo sustituyente R^3 , dicho grupo ciano puede hacerse reaccionar con una base adecuadamente seleccionada tal como NaOH, en un disolvente adecuadamente seleccionado tal como THF/metanol, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (I) en el que el grupo ciano ($-\text{CN}$) se convierte en el correspondiente grupo amido ($-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$). Como alternativa, el grupo ciano puede hacerse reaccionar con un ácido adecuadamente seleccionado tal como HCl, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (I) en el que el grupo ciano ($-\text{CN}$) se convierte en el correspondiente grupo carboxi ($-\text{C}(\text{O})\text{OH}$). Como alternativa, el grupo ciano puede hacerse reaccionar con azidotrimetilsilano, en presencia de un catalizador adecuadamente seleccionado tal como dibutil estannano, en un disolvente adecuadamente seleccionado tal como DME, para convertir el grupo ciano ($-\text{CN}$) en el correspondiente grupo 1,2,3,4-tetrazol-2-ilo.

La transformación química adicional en los grupos sustituyentes R^3 terminales tales como los descritos anteriormente y en los ejemplos que siguen en el presente documento, puede realizarse en compuestos adecuadamente sustituidos de fórmula (I) o productos intermedios en la síntesis de compuestos de fórmula (I), como reconocerá fácilmente un experto en la materia. Un experto en la materia reconocerá además que tales transformaciones pueden efectuarse en cualquier punto en la síntesis de los compuestos de fórmula (I), incluido, pero no limitado a, antes o después de la fijación del grupo sustituyente R^2 , y/o antes o después de fijación del grupo sustituyente $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{R}^1$.

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

Para preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se mezclan íntimamente uno o más compuestos de la presente invención 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 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 dotarse de recubrimiento de azúcar o recubrimiento entérico mediante técnicas convencionales. Para los 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, una cantidad del principio activo necesaria para liberar una dosis eficaz como se ha descrito anteriormente. Las composiciones farmacéuticas del presente documento contendrán, por unidad de dosificación unitaria, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharadita y similares, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1.000 mg o cualquier cantidad o intervalo en la misma, y puede administrarse a una dosis de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día o cualquier cantidad o intervalo de la misma, preferentemente de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día o cualquier cantidad o intervalo de 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, preferentemente de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día o cualquier cantidad o intervalo de la misma, preferentemente de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 5 mg/kg/día o cualquier cantidad o intervalo en la misma. Sin embargo, las dosificaciones pueden modificarse dependiendo de la necesidad de los pacientes, la gravedad de la afección que se está tratando y el compuesto que se emplee. Puede emplearse el uso de una administración diaria o una dosificación periódica posterior.

Preferentemente, estas composiciones están en formas de dosificación unitarias tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, aerosol de dosis medida o pulverizaciones líquidas, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectables o supositorios; para la administración parenteral oral, intranasal, sublingual o rectal o para la administración por inhalación o insuflación. Como alternativa, la composición puede presentarse en una forma adecuada para la administración 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 la 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 contiene 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 o cualquier cantidad o intervalo de la misma, 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 uno 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 disgregación en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o que se retarde su liberación. Pueden utilizarse diversos materiales para tales recubrimientos o capas entéricas, 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 por 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 dispersantes o agentes de suspensión para las suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales tales como tragacanto, goma arábiga, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

Los métodos de tratamiento descritos en la presente invención también pueden llevarse a cabo utilizando una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos 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 constituirse 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, aromatizantes, 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 temporalizada y de liberación sostenida), gránulos y polvos, y formas líquidas tales como soluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones. Las formas útiles para la administración parenteral incluyen soluciones estériles, emulsiones y suspensiones.

Ventajosamente, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una sola dosis diaria o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales adecuados o mediante parches cutáneos transdérmicos bien conocidos por los expertos habituales en la técnica. Para ser administrada en forma de sistema de administración transdérmico, 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 farmacéutico activo puede combinarse con un vehículo inerte oral no tóxico farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua y similares. Por otra parte, cuando se desee o 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 betalactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, 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, goma arábiga, 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, un compuesto de fórmula (I) como principio activo se mezcla 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). Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados son bien conocidos en la técnica. Las descripciones de algunos de estos vehículos farmacéuticamente aceptables pueden encontrarse en *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*, publicado por la Asociación Farmacéutica Americana y la Sociedad Farmacéutica de Gran Bretaña.

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

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en cualquiera de las composiciones anteriores y según pautas posológicas establecidas en la técnica siempre que sea necesario el tratamiento de 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 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250, 500 y 1.000 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente a tratar. Una cantidad eficaz del fármaco se suministra normalmente 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. Más preferentemente, de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10,0 mg/kg de peso corporal al día, o cualquier cantidad o intervalo en la misma. Más preferentemente, de aproximadamente 0,1 mg/kg a

aproximadamente 5,0 mg/kg de peso corporal al día, o cualquier cantidad o intervalo en 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 variarán en función del compuesto concreto utilizado, el modo de administración, la potencia de la preparación, el modo de administración y la evolución del estado patológico. Además, los factores asociados con el paciente concreto que se está tratando, incluidos 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* que utilizan 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 determinado trastorno. 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).

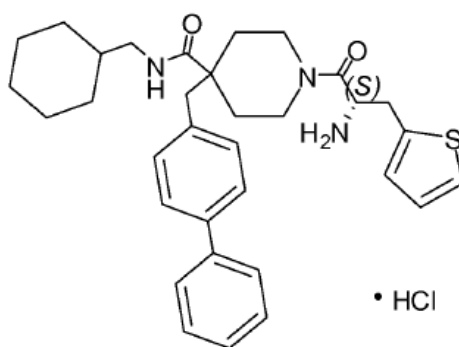
Un experto en la materia reconocerá además que pueden completarse ensayos clínicos en seres humanos incluidos el primer ensayo en seres humanos, el estudio de determinación de la dosis y el estudio de eficacia, en pacientes sanos y/o en aquellos que padecen un determinado trastorno, según métodos bien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

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

En los siguientes ejemplos, 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 # 3

Clorhidrato de (S)-1-(2-amino-3-(tiofen-2-il)propanoil)-4-(bifenil-4-ilmetil)-N-(ciclohexilmetil)piperidina-4-carboxamida



ETAPA A: 1-terc-butil éster 4-metil éster del ácido 4-Bifenil-4-ilmetil-piperidina-1,4-dicarboxílico: A una solución de 1-terc-butil éster 4-metil éster del ácido piperidina-1,4-dicarboxílico (13,19 mmol; 3,21 g) en THF seco (100 ml) en atmósfera de argón a -78°C , se añadió gota a gota, una solución 2M de diisopropilamida de litio (solución 2M en heptanos/THF/etilbenceno; 15,83 mmol; 7,92 ml). La solución resultante se agitó a -78°C durante 2 horas. Se añadió bromuro de 4-bifenilmetilo (15,83 mmol 3,91 g) y la solución resultante se agitó a -78°C durante 2 horas, a continuación se dejó calentar a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió acetato de etilo (150 ml). La solución resultante se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración y la evaporación, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de eluyente: EtOAc en heptano del 0% al 50%) para producir 1-terc-butil éster 4-metil éster del ácido 4-bifenil-4-ilmetil-piperidina-1,4-dicarboxílico. MS (ESI) m/z 432,3 $[\text{M}+\text{Na}]^{+}$.

ETAPA B: mono-terc-butil éster del ácido 4-Bifenil-4-ilmetil-piperidina-1,4-dicarboxílico: A una solución de 1-terc-butil éster 4-metil éster del ácido 4-bifenil-4-ilmetil-piperidina-1,4-dicarboxílico (11,4 mmol; 4,65 g) en THF (30 ml) y metanol (20 ml) se añadió una solución 1 M de hidróxido sódico (28,4 mmol; 28,4 ml) y la mezcla resultante

se calentó a reflujo durante 48 horas. A continuación, la mezcla resultante se evaporó y se añadió al residuo una solución de ácido clorhídrico 1 N (200 ml). Se formó un precipitado blanco que se separó mediante filtración para producir mono-terc-butil éster del ácido 4-bifenil-4-ilmetil-piperidina-1,4-dicarboxílico. MS (ESI) m/z 395,76 $[M+H]^+$.

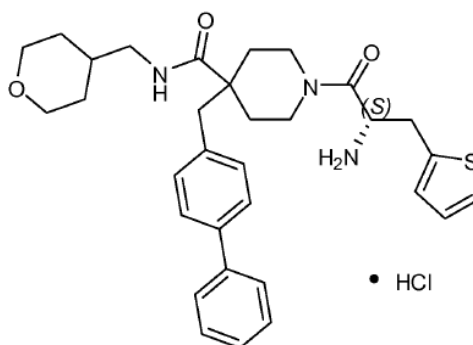
ETAPA C: clorhidrato de ciclohexilmetilamida del ácido 4-Bifenil-4-ilmetil-piperidina-4-carboxílico: A una solución de mono-terc-butil éster del ácido 4-bifenil-4-ilmetil-piperidina-1,4-dicarboxílico (6,32 mmol; 2,5 g) en DMF (50 ml) se añadió ciclohexilmetilamina (7,59 mmol; 0,99 ml), *N,N*-diisopropil-*N*-etilamina (15,8 mmol; 2,80 ml) y HBTU (7,59 mmol; 2,88 g) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió acetato de etilo (200 ml) y la solución resultante se lavó con una solución de ácido clorhídrico 1 N (2 x 25 ml), y salmuera (25 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración y la evaporación, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de eluyente: EtOAc en heptano del 0% al 50%) para producir terc-butil éster del ácido 4-bifenil-4-ilmetil-4-(ciclohexilmetil-carbamoyl)-piperidina-1-carboxílico después de la evaporación. El material así obtenido se disolvió en THF (8 ml) y se añadió una solución de HCl 4N en 1,4-dioxano (15 ml). La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente y se evaporó. Se trituró el residuo con éter dietílico y se secó para producir ciclohexilmetilamida del ácido 4-bifenil-4-ilmetil-piperidina-4-carboxílico en forma de sal clorhidrato. MS (ESI) m/z 391,09 $[M+H]^+$.

ETAPA D: 1-[2-(S)-amino-3-tiofen-2-il-propionil] clorhidrato de ciclohexilmetilamida del ácido 1-[2-(S)-Amino-3-tiofen-2-il-propionil]-4-bifenil-4-ilmetil-piperidina-4-carboxílico: A una solución de ciclohexilmetilamida del ácido 4-bifenil-4-ilmetil-piperidina-4-carboxílico (3,98 mmol; 1,7 g) en DMF (20 ml) se añadió ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-tiofen-2-il-propionico (4,63 mmol; 1,26 g), *N,N*-diisopropil-*N*-etilamina (13,9 mmol; 2,46 ml) y HBTU (6,02 mmol; 2,28 g) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. A continuación, se purificó la mezcla resultante mediante HPLC de fase inversa y las fracciones deseadas se combinaron y liofilizaron. Se disolvió el residuo en THF (5 ml) y se añadió una solución de HCl 4N en 1,4-dioxano (15 ml). La solución resultante se agitó durante 7 horas a temperatura ambiente y se evaporó. Se trituró el residuo con éter dietílico y se secó a vacío, para producir ciclohexilmetilamida del ácido 1-[2-(S)-amino-3-tiofen-2-il-propionil]-4-bifenil-4-ilmetil-piperidina-4-carboxílico en forma de sal clorhidrato.

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ 7,33-7,72 (7H, m), 7,31 (1 H, dd), 7,11-7,29 (2H, m), 7,11 (1 H, d), 6,96 (1 H, d), 4,65-4,68 (1 H, m), 4,24-4,32 (1 H, m), 3,57-3,74 (2H, m), 3,20-3,40 (4H, m), 2,65-3,10 (4H, m), 0,6-2,20 (15H, m). MS (ESI) m/z 544,04 $[M+H]^+$.

Ejemplo 2: Compuesto # 6

Clorhidrato de (S)-1-(2-amino-3-(tiofen-2-il)propanoil)-4-(bifenil-4-ilmetil)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)piperidina-4-carboxamida



ETAPA A: éster metílico del ácido 4-bifenil-4-ilmetil-piperidina-4-carboxílico: A una solución de 1-terc-butil éster 4-metil éster del ácido piperidina-1,4-dicarboxílico (7,32 mmol; 3 g) en diclorometano (10 ml) a 0°C, se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas a 0°C. A continuación la mezcla resultante se evaporó. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (25 ml) y salmuera (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para producir éster metílico del ácido 4-bifenil-4-ilmetil-piperidina-4-carboxílico. MS (ESI) m/z 310,28 $[M+H]^+$.

ETAPA B: éster metílico del ácido 4-Bifenil-4-ilmetil-1-[2-(S)-terc-butoxicarbonilamino-3-tiofen-2-il-propionil]-piperidina-4-carboxílico: A una solución de éster metílico del ácido 4-bifenil-4-ilmetil-piperidina-4-carboxílico (8,73 mmol; 2,7 g) en DMF (20 ml) se añadió ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-tiofen-2-il-propionico (9,58 mmol; 2,60 g), *N,N*-diisopropil-*N*-etilamina (17,46 mmol; 3,1 ml) y HBTU (10,48 mmol; 3,97 g) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió acetato de etilo (200 ml) y la solución

resultante se lavó con una solución de ácido clorhídrico 1 N (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración y la evaporación, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de eluyente: EtOAc en heptano del 0% al 60%) para producir éster metílico del ácido 4-bifenil-4-ilmetil-1-[2-(S)-terc-butoxicarbonilamino-3-tiofen-2-il-propionil]-piperidina-4-carboxílico después de la evaporación. MS (ESI) m/z 565,36 $[M+H]^+$.

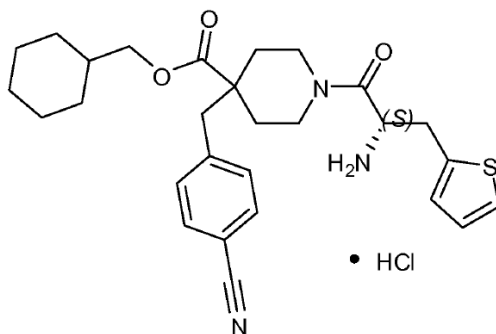
ETAPA C: ácido 4-Bifenil-4-ilmetil-1-[2-(S)-terc-butoxicarbonilamino-3-tiofen-2-il-propionil]-piperidina-4-carboxílico: A una solución de éster metílico del ácido 4-bifenil-4-ilmetil-1-[2-(S)-terc-butoxicarbonilamino-3-tiofen-2-il-propionil]-piperidina-4-carboxílico (5,63 mmol; 3,17 g) en THF (30 ml) y metanol (20 ml) se añadió una solución 1 M de hidróxido sódico (16,9 mmol; 16,9 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 48 horas. A continuación, la mezcla resultante se evaporó y se añadió al residuo una solución de ácido clorhídrico 1 N (200 ml). Se formó un precipitado blanco que se separó mediante filtración, para producir ácido 4-bifenil-4-ilmetil-1-[2-(S)-terc-butoxicarbonilamino-3-tiofen-2-il-propionil]-piperidina-4-carboxílico. MS (ESI) m/z 547,44 $[M+H]^+$.

ETAPA D: clorhidrato de (tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amida del ácido 1-[2-(S)-Amino-3-tiofen-2-il-propionil]-4-bifenil-4-ilmetil-piperidina-4-carboxílico: a una solución de ácido 4-bifenil-4-ilmetil-1-[2-(S)-terc-butoxicarbonilamino-3-tiofen-2-il-propionil]-piperidina-4-carboxílico (0,24 mmol; 0,13 g) en DMF (5 ml) se añadió C-(tetrahidropiran-4-il)-metilamina (0,28 mmol; 0,027 g), *N,N*-diisopropil-*N*-etilamina (0,48 mmol; 0,084 ml) y HBTU (0,28 mmol; 0,108 g) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. A continuación, se purificó la mezcla resultante mediante HPLC de fase inversa y las fracciones deseadas se combinaron y liofilizaron. El residuo resultante se disolvió en THF (5 ml) y se añadió una solución de HCl 4N en 1,4-dioxano (15 ml). La solución resultante se agitó durante 7 horas a temperatura ambiente y se evaporó. Se trituró el residuo con éter dietílico y se secó a vacío, para producir (tetrahidropiran-4-ilmetil)-amida del ácido 1-[2-(S)-amino-3-tiofen-2-il-propionil]-4-bifenil-4-ilmetil-piperidina-4-carboxílico en forma de sal clorhidrato.

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD): δ 7,33-7,72 (7H, m), 7,31 (1 H, dd), 7,11-7,29 (2H, m), 7,11 (1 H, d), 6,96 (1 H, d), 4,65-4,68 (1 H, m), 4,24-4,32 (1 H, m), 3,80-4,00 (4H, m), 3,50-3,70 (2H, m), 3,20-3,50 (4H, m), 2,65-3,20 (4H, m), 0,70-2,30 (9H, m). MS (ESI) m/z 546,04 $[M+H]^+$.

Ejemplo 3: Compuesto # 15

Clorhidrato de (S)-ciclohexilmetil 1-(2-amino-3-(tiofen-2-il)propanoil)-4-(4-cianobencil)piperidina-4-carboxilato



ETAPA A: 1-terc-butil éster 4-ciclohexilmetil éster del ácido piperidina-1,4-dicarboxílico: A una solución de mono-terc-butil éster del ácido piperidina-1,4-dicarboxílico (66,94 mmol; 15,35 g) en diclorometano (100 ml) se añadió ciclohexilmetanol (55,79 mmol; 6,37 g), dimetilaminopiridina (1,12 mmol; 0,14 g) y diciclohexilcarbodiimida (66,94 mmol; 12,83 g) y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se evaporó la solución resultante y el residuo se disolvió en acetato de etilo (200 ml). La solución resultante se lavó con una solución de ácido clorhídrico 1 N (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración y la evaporación, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de eluyente: EtOAc en heptano del 0% al 5%) para producir 1-terc-butil éster 4-ciclohexilmetil éster del ácido piperidina-1,4-dicarboxílico después de la evaporación. MS (ESI) m/z 326,29 $[M+H]^+$.

ETAPA B: 1-terc-butil éster 4-ciclohexilmetil éster del ácido 4-(4-Ciano-bencil)-piperidina-1,4-dicarboxílico: A una solución de 1-terc-butil éster 4-ciclohexilmetil éster del ácido piperidina-1,4-dicarboxílico (6,61 mmol; 2,15 g) en THF seco (30 ml) en atmósfera de argón a -78°C , se añadió gota a gota, una solución 2M de diisopropilamida de litio (solución 2M en heptanos/THF/etilbenceno; 8,59 mmol; 4,29 ml). La solución resultante se agitó a -78°C durante 2 horas. Se añadió 4-bromometilbenzonitrilo; (6,61 mmol 1,30 g) y la solución resultante se agitó a -78°C durante 2 horas, a continuación se dejó calentar a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió acetato de etilo (150 ml). La solución resultante se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M (2 x 50 ml) y salmuera

(50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración y la evaporación, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de eluyente: EtOAc en heptano del 0% al 50%) para producir 1-terc-butil éster 4-ciclohexilmetil éster del ácido 4-(4-ciano-bencil)-piperidina-1,4-dicarboxílico. MS (ESI) m/z 436,38 $[M+Na]^+$.

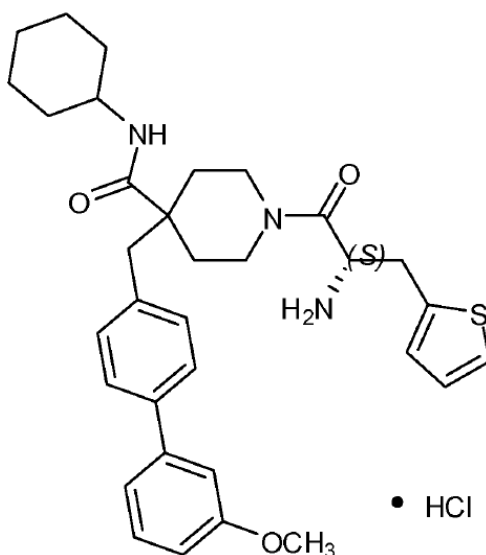
ETAPA C: ciclohexilmetil éster del ácido 4-(4-Ciano-bencil)-piperidina-4-carboxílico: A una solución de 1-terc-butil éster 4-ciclohexilmetil éster del ácido 4-(4-cianobencil)-piperidina-1,4-dicarboxílico (3,90 mmol; 1,72 g) en diclorometano (12 ml) a 0°C se añadió ácido trifluoroacético (12 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se evaporó la mezcla resultante. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (25 ml) y salmuera (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para producir ciclohexilmetil éster del ácido 4-(4-ciano-bencil)-piperidina-4-carboxílico. 1H -RMN ($CDCl_3$): 7,55 (1 H, d), 7,20 (1 H, d), 3,90 (2H, dd), 3,35 (2H, m), 2,70-3,10 (3H, m), 2,60 (1 H, m), 2,25 (1 H, m), 0,70-2,20 (15H, m).

ETAPA D: clorhidrato de ciclohexilmetil éster del ácido 1-[2-(S)-Amino-3-tiofen-2-il-propionil]-4-(4-ciano-bencil)-piperidina-4-carboxílico: A una solución de ciclohexilmetil éster del ácido 4-(4-ciano-bencil)-piperidina-4-carboxílico (0,377 mmol; 0,128 g) en DMF (2 ml) se añadió ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-tiofen-2-il-propiónico (0,377 mmol; 0,102 g), *N,N*-diisopropil-*N*-etilamina (0,755 mmol; 0,134 ml) y HBTU (0,491 mmol; 0,186 g) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se purificó la mezcla resultante mediante HPLC de fase inversa y las fracciones deseadas se combinaron y liofilizaron. Se disolvió el residuo en una solución de HCl 4 M en 1,4-dioxano (3 ml) y la solución resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. A continuación, se evaporó la solución y se trituró el residuo con éter dietílico y se secó a vacío, para producir ciclohexilmetil éster del ácido 1-[2-(S)-amino-3-tiofen-2-il-propionil]-4-(4-ciano-bencil)-piperidina-4-carboxílico en forma de sal clorhidrato.

1H -RMN (CD_3OD): δ 7,64(2H, d), 7,46 (1 H, d), 7,33 (1 H, d), 7,23 (2H, d), 7,10 (1 H, dd), 4,69 (1 H, m), 4,36 (1 H, m), 3,83(2H, d), 3,60-3,80 (1 H, m), 3,30-3,50 (4H, m), 2,55-3,10 (4H, m), 0,55-2,0 (15H, m). MS (ESI) m/z 494,27 $[M+H]^+$.

Ejemplo 4: Compuesto # 47

Clorhidrato de (S)-1-(2-amino-3-(tiofen-2-il)propanoil)-N-ciclohexil-4-((3'-metoxibifenil-4-il)metil)piperidina-4-carboxamida



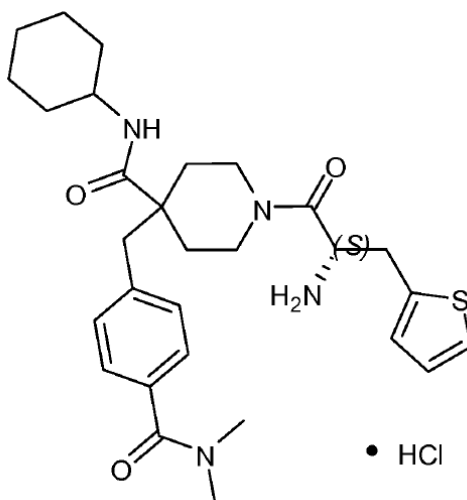
ETAPA A: clorhidrato de ciclohexilamida del ácido 1-(2-(S)-Amino-3-tiofen-2-il-propionil)-4-(3'-metoxi-bifenil-4-ilmetil)-piperidina-4-carboxílico: A una solución de terc-butil éster del ácido (S)-[2-[4-ciclohexilcarbamoil-4-(4-yodobencil)-piperidin-1-il]-2-oxo-1-tiofen-2-ilmetil-etil]-carbámico **1d** (0,221 mmol; 0,15 g) (preparado como se describe en el anterior Ejemplo 1, sustituyendo el bromuro de 4-bifenilmetilo por bromuro de 4-yodobencilo y la ciclohexilmetilamina por ciclohexilamina) y ácido 3-metoxifenilborónico (0,265 mmol; 0,04 g) en dioxano (2 ml) se añadió una solución al 10% de carbonato sódico en agua (0,53 ml), seguido de dicloruro de 1,1'-bis-(di-*t*-butilfosfino)-ferroceno paladio (0,011 mmol; 7,2 mg). La mezcla resultante se calentó en un tubo sellado a 100°C durante 3 horas. Se dejó enfriar la mezcla resultante a temperatura ambiente y a continuación se purificó mediante HPLC de fase inversa. Se recogieron y liofilizaron las fracciones deseadas. El residuo resultante se disolvió en una solución de

HCl 4 M en 1,4-dioxano (3 ml) y la solución resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. A continuación, se evaporó la solución resultante, y se trituró el residuo con éter dietílico y se secó a vacío, para producir ciclohexilamida del ácido 1-(2-(S)-amino-3-tiofen-2-il-propionil)-4-(3'-metoxi-bifenil-4-ilmetil)-piperidina-4-carboxílico en forma de sal clorhidrato.

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD): δ 6,82-7,50 (11 H, m), 4,65 (1 H, m), 4,27 (1 H, m), 3,83 (3H, s), 3,60-3,80 (2H, m), 3,20-3,40 (4H, m), 2,65-2,85 (2H, m), 0,6-2,2 (14H, m). MS (ESI) m/z 560,17 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 5: Compuesto # 59

Clorhidrato de (S)-1-(2-amino-3-(tiofen-2-il)propanoil)-N-ciclohexil-4-(4-(dimetilcarbamoyl)bencil)piperidina-4-carboxamida



ETAPA A: 4-bencil éster 1-terc-butil éster del ácido piperidin-1,4-dicarboxílico: A una solución de mono-terc-butil éster del ácido piperidina-1,4-dicarboxílico (35,94 mmol; 8,24 g) en diclorometano (100 ml) se añadió alcohol bencílico (55,79 mmol; 4,73 ml), dimetilaminopiridina (0,72 mmol; 0,08 g) y dicitclohexilcarbodiimida (43,13 mmol; 8,27 g) y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se evaporó la solución resultante y el residuo se disolvió en acetato de etilo (300 ml). La solución resultante se lavó con una solución de ácido clorhídrico 1 N (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración y la evaporación, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de eluyente: EtOAc en heptano del 0% al 50%) para producir 4-bencil éster 1-terc-butil éster del ácido piperidina-1,4-dicarboxílico después de la evaporación. MS (ESI) m/z 320,19 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ETAPA B: 4-bencil éster 1-terc-butil éster del ácido 4-(4-Metoxycarbonil-bencil)-piperidina-1,4-dicarboxílico: A una solución de 4-bencil éster 1-terc-butil éster del ácido piperidina-1,4-dicarboxílico (30,12 mmol; 9,62 g) en THF seco (100 ml) en atmósfera de argón a -78°C , se añadió gota a gota, una solución 2M de diisopropilamida de litio (solución 2M en heptanos/THF/etilbenceno; 39,16 mmol; 19,58 ml). La solución resultante se agitó a -78°C durante 2 horas. Se añadió éster metílico del ácido 4-bromometilbenzoico (30,12 mmol; 6,90 g) y la solución resultante se agitó a -78°C durante 2 horas y se dejó calentar a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió acetato de etilo (150 ml). La solución resultante se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración y la evaporación, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de eluyente: EtOAc en heptano del 0% al 50%) para producir 4-bencil éster 1-terc-butil éster del ácido 4-(4-metoxycarbonil-bencil)-piperidina-1,4-dicarboxílico. MS (ESI) m/z 468,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ETAPA C: mono-terc-butil éster del ácido 4-(4-metoxycarbonil-bencil)-piperidina-1,4-dicarboxílico: A una solución de 4-bencil éster 1-terc-butil éster del ácido 4-(4-metoxycarbonil-bencil)-piperidina-1,4-dicarboxílico (10,65 mmol; 4,98 g) en tetrahydrofurano (20 ml) y etanol (40 ml) se añadió paladio sobre carbono al 10% (3 g) y se hidrogenó la mezcla resultante a una presión de hidrógeno de 50 psi durante 5 horas a temperatura ambiente. Se eliminó el catalizador mediante filtración y se evaporó el filtrado para producir mono-terc-butil éster del ácido 4-(4-metoxycarbonil-bencil)-piperidina-1,4-dicarboxílico. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 7,95 (2H, d), 7,19 (2H, d), 3,90 (3H, s), 2,92 (4H, m), 2,05 (2H, s), 1,40-1,70 (4H, m), 1,45 (9H, s).

ETAPA D: metil éster del ácido 4-(4-Ciclohexilcarbamoil-piperidin-4-ilmetil)-benzoico: A una solución de 4-bencil éster 1-terc-butil éster del ácido 4-(4-metoxicarbonil-bencil)-piperidina-1,4-dicarboxílico (9,35 mmol; 3,53 g) en DMF (40 ml) se añadió ciclohexilamina (11,22 mmol; 1,28 ml), *N,N*-diisopropil-*N*-etilamina (23,38 mmol; 4,14 ml) y HBTU (11,22 mmol; 4,26 g) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió acetato de etilo (200 ml) y la solución resultante se lavó con una solución de ácido clorhídrico 1 N (2 x 25 ml), y salmuera (25 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración y la evaporación, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de eluyente: EtOAc en heptano del 0% al 70%) para producir terc-butil éster del ácido 4-ciclohexilcarbamoil-4-(4-metoxicarbonil-bencil)-piperidina-1-carboxílico después de la evaporación. El material así obtenido se disolvió en diclorometano (25 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (25 ml). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se evaporó. Se disolvió el residuo en diclorometano (300 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para producir éster metílico del ácido 4-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-4-ilmetil)-benzoico. MS (ESI) m/z 459,30 $[M+H]^+$.

ETAPA E: éster metílico del ácido 4-[1-(2-(*S*)-terc-butoxicarbonilamino-3-tiofen-2-il-propionil)-4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-4-ilmetil]-benzoico: A una solución de éster metílico del ácido 4-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-4-ilmetil)-benzoico (3,32 mmol; 1,19 g) en DMF (50 ml) se añadió ácido (*S*)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-tiofen-2-il-propionico (3,32 mmol; 0,90 g), *N,N*-diisopropil-*N*-etilamina (6,64 mmol; 1,18 ml) y HBTU (4,32 mmol; 1,64 g) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió acetato de etilo (150 ml) y la solución resultante se lavó con una solución de ácido clorhídrico 1 N (2 x 50 ml), y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de eluyente: metanol en diclorometano del 0% a 10%) y se combinaron y evaporaron las fracciones deseadas para producir éster metílico del ácido 4-[1-(2-(*S*)-terc-butoxicarbonilamino-3-tiofen-2-il-propionil)-4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-4-ilmetil]-benzoico. MS (ESI) m/z 612,13 $[M+H]^+$.

ETAPA F: ácido 4-[1-(2-(*S*)-terc-butoxicarbonilamino-3-tiofen-2-il-propionil)-4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-4-ilmetil]-benzoico: A una solución de éster metílico del ácido 4-[1-(2-terc-butoxicarbonilamino-3-tiofen-2-il-propionil)-4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-4-ilmetil]-benzoico (4,46 mmol; 2,73 g) en THF (30 ml) y metanol (10 ml) se añadió una solución 1 M de hidróxido sódico (6,69 mmol; 6,69 ml) y la mezcla resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla resultante se evaporó y se añadió agua (20 ml). Se añadió, gota a gota, una solución de ácido clorhídrico 1 N (10 ml). Se formó un precipitado que se separó mediante filtración para producir ácido 4-[1-(2-(*S*)-terc-butoxicarbonilamino-3-tiofen-2-il-propionil)-4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-4-ilmetil]-benzoico después del secado. MS (ESI) m/z 598,23 $[M+H]^+$.

ETAPA G: clorhidrato de ciclohexilamida del ácido 1-(2-(*S*)-amino-3-tiofen-2-il-propionil)-4-(4-dimetilcarbamoil-bencil)-piperidina-4-carboxílico: A una solución de ácido 4-[1-(2-terc-butoxicarbonilamino-3-tiofen-2-il-propionil)-4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-4-ilmetil]-benzoico (0,201 mmol; 0,12 g) en DMF (1,5 ml) se añadió clorhidrato de *N,N*-dimetilamina (0,241 mmol; 0,02 g), *N,N*-diisopropil-*N*-etilamina (0,502 mmol; 0,089 ml) y HBTU (0,241 mmol; 0,091 g) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. A continuación, se purificó la mezcla mediante HPLC de fase inversa y las fracciones deseadas se combinaron y liofilizaron. El residuo resultante se disolvió en una solución de HCl 4N en 1,4-dioxano (3 ml) y la solución resultante se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente y se evaporó. Se trituró el residuo con éter dietílico y se secó a vacío, para producir ciclohexilamida del ácido 1-(2-(*S*)-amino-3-tiofen-2-il-propionil)-4-(4-dimetilcarbamoil-bencil)-piperidina-4-carboxílico en forma de sal clorhidrato.

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD): δ 7,43 (1H, d), 7,35 (2H, dd), 7,16 (2H, dd), 7,05 (1H, dd), 6,96 (1 H, d), 4,58 (1 H, m), 4,31 (1 H, m), 3,65 (2H, s), 3,31 (4H, m), 3,10 (3H, s), 2,99 (3H, s), 2,70-2,87 (2H, m), 1,10-2,20 (14H, m). MS (ESI) m/z 525,30 $[M+H]^+$.

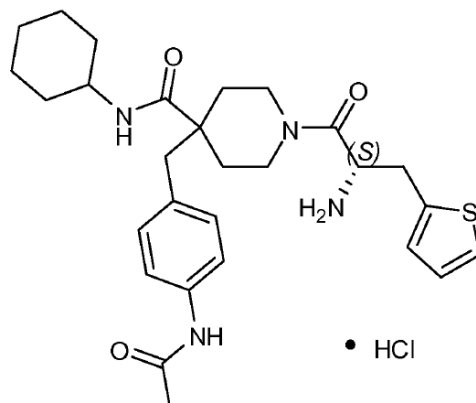
Ejemplo 6: Compuesto # 90

Clorhidrato de (S)-4-(4-acetamidobencil)-1-(2-amino-3-(tiofen-2-il)propanoil)-N-ciclohexilpiperidina-4-carboxamida

5

10

15



20

25

ETAPA A: terc-butil éster del ácido (S)-{2-[4-(4-Aminobencil)-4-ciclohexilcarbamoyl-piperidin-1-il]-2-oxo-1-tiofen-2-ilmetil-etil}-carbámico: a una solución de terc-butil éster del ácido {2-[4-ciclohexilcarbamoyl-4-(4-nitro-bencil)-piperidin-1-il]-2-oxo-1-tiofen-2-ilmetil-etil}-carbámico (9,77 mmol; 5,85 g) (preparado como en el Ejemplo 1, sustituyendo el bromuro de 4-bifenilmetilo por bromuro de 4-nitrobencilo y la ciclohexilmetilamina por ciclohexilamina), en tetrahidrofurano (20 ml) y etanol (40 ml) se añadió paladio sobre carbono al 10% (2 g), y se hidrogenó la mezcla resultante a una presión de hidrógeno de 50 psi durante toda la noche a temperatura ambiente. Se eliminó el catalizador mediante filtración, y se evaporó el filtrado para producir terc-butil éster del ácido (S)-{2-[4-(4-aminobencil)-4-ciclohexilcarbamoyl-piperidin-1-il]-2-oxo-1-tiofen-2-ilmetil-etil}-carbámico. MS (ESI) m/z 569,40 $[M+H]^+$.

30

35

ETAPA B: clorhidrato de ciclohexilamida del ácido 4-(4-Acetilaminobencil)-1-(2-(S)-amino-3-tiofen-2-il-propionil)-piperidina-4-carboxílico: A una solución de terc-butil éster del ácido {2-[4-(4-aminobencil)-4-ciclohexilcarbamoyl-piperidin-1-il]-2-oxo-1-tiofen-2-ilmetil-etil}-carbámico (0,352 mmol; 0,2 g) en 1,2-dicloroetano (5 ml) se añadió anhídrido acético (0,422 mmol; 0,043 g) y *N,N*-diisopropil-*N*-etilamina (0,703 mmol; 0,123 ml) y la solución resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla resultante se evaporó y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa. Las fracciones deseadas se combinaron y liofilizaron. El residuo resultante se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml) y una solución de HCl 4 N en 1,4-dioxano (15 ml), y a continuación se agitó la mezcla durante 6 horas a temperatura ambiente y se evaporó. Se trituró el residuo con éter dietílico y se secó a vacío, para producir ciclohexilamida de ácido 4-(4-acetilaminobencil)-1-(2-(S)-amino-3-tiofen-2-il-propionil)-piperidina-4-carboxílico en forma de sal clorhidrato.

40

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD): δ 7,43 (1H, d), 7,35 (2H, dd), 7,16 (2H, dd), 7,05 (1H, dd), 6,96 (1 H, d), 4,70 (1 H, m), 4,31 (1 H, m), 3,5-3,7 (2H, m), 3,30 (4H, m), 2,65-2,78 (2H, m), 2,10 (3H, s), 1,1-1,90 (14H, m). MS (ESI) m/z 510,94 $[M+H]^+$.

45

Ejemplo 7: Compuesto # 87

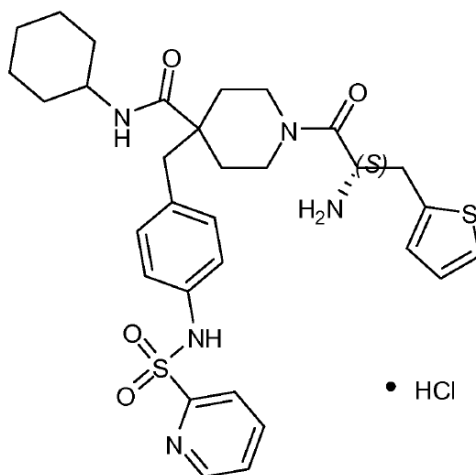
Clorhidrato de (S)-1-(2-amino-3-(tiofen-2-il)propanoil)-N-ciclohexil-4-(4-(piridina-2-sulfonamido)bencil)piperidina-4-carboxamida

50

55

60

65

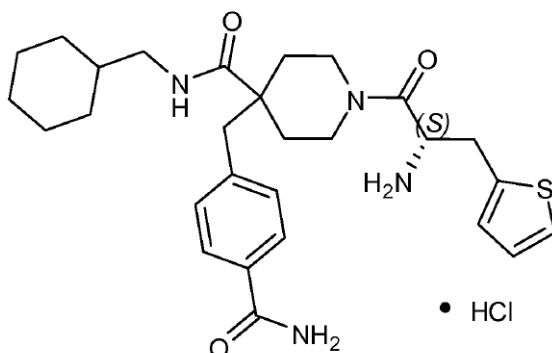


ETAPA A: clorhidrato de ciclohexilamida del ácido 1-(2-Amino-3-tiofen-2-il-propionil)-4-[4-(piridina-2-sulfonilamino)-bencil]-piperidina-4-carboxílico: A una solución de terc-butil éster del ácido {2-[4-(4-aminobencil)-4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-il]-2-oxo-1-tiofen-2-ilmetil-etil}-carbámico (0,352 mmol; 0,2 g) en 1,2-dicloroetano (5 ml) se añadió cloruro de piridina-2-sulfonilo (0,422 mmol; 0,075 g) y *N,N*-diisopropil-*N*-etilamina (0,703 mmol; 0,123 ml) y la solución resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se evaporó y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa. Las fracciones deseadas se combinaron y liofilizaron. Se disolvió el residuo en tetrahydrofurano (10 ml) y una solución de HCl 4 N en 1,4-dioxano (15 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente y se evaporó. Se trituró el residuo con éter dietílico y se secó a vacío, para producir ciclohexilamida del ácido 4-(4-acetilaminobencil)-1-(2-amino-3-tiofen-2-il-propionil)-piperidina-4-carboxílico en forma de sal clorhidrato.

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD): δ 8,65 (1 H, d), 7,94 (2H, m), 7,56 (1 H, m), 7,3 (1 H, m), 6,87-7,10 (6H, m), 4,62 (1 H, m), 4,20 (1 H, m), 3,60 (2H, m), 3,30 (4H, m), 2,60-2,80 (2H, m), 1,10-2,10 (14H, m). MS (ESI) m/z 609,87 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 8: Compuesto # 116

Clorhidrato de (S)-1-(2-amino-3-(tiofen-2-il)propanoil)-4-(4-carbamoilbencil)-N-(ciclohexilmetil)piperidina-4-carboxamida



ETAPA A: mono-terc-butil éster del ácido 4-(4-Carbamoilbencil)-piperidina-1,4-dicarboxílico: A una solución de 1-terc-butil éster 4-metil éster del ácido 4-(4-cianobencil)-piperidina-1,4-dicarboxílico (23,04 mmol; 8,26 g) (preparado como en el Ejemplo 1, pero sustituyendo el bromuro de 4-bifenilmetilo por bromuro de 4-cianobencilo), en tetrahydrofurano (50 ml) y metanol (50 ml) se añadió una solución acuosa de NaOH 1 M (46,1 mmol; 46,1 ml) y la solución resultante se calentó a reflujo durante 48 horas. A continuación, se evaporó la mezcla y se añadió una solución acuosa de HCl 1 N (50 ml), lo que dio como resultado la formación de un precipitado. Se separó el sólido por filtración y se secó a vacío para producir mono-terc-butil éster del ácido 4-(4-carbamoil-bencil)-piperidina-1,4-dicarboxílico. MS (ESI) m/z 384,89 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

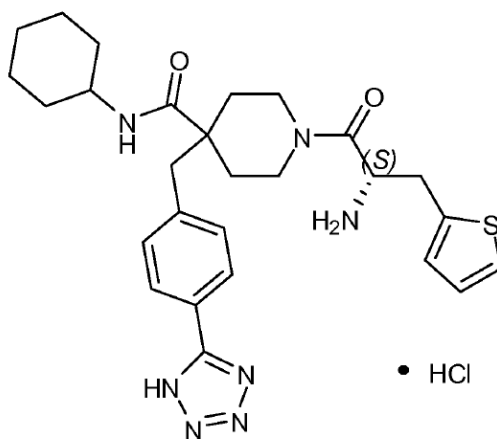
ETAPA B: clorhidrato de ciclohexilmetil amida del ácido 4-(4-Carbamoilbencil)-piperidina-4-carboxílico: A una solución de mono-terc-butil éster del ácido 4-(4-carbamoilbencil)-piperidina-1,4-dicarboxílico (1,38 mmol; 0,5 g) en DMF (5 ml) se añadió ciclohexilmetilamina (1,18 mmol; 0,154 ml), *N,N*-diisopropil-*N*-etilamina (2,81 mmol; 0,50 ml) y HBTU (1,38 mmol; 0,51 g) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se purificó la mezcla mediante HPLC de fase inversa. Las fracciones deseadas se combinaron y liofilizaron. Se disolvió el residuo en tetrahydrofurano (2 ml) y una solución de HCl 4 N en 1,4-dioxano (3 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente y se evaporó. Se trituró el residuo con éter dietílico y se secó a vacío, para producir ciclohexilmetil amida del ácido 4-(4-carbamoilbencil)-piperidina-4-carboxílico, en forma de sal clorhidrato. MS (ESI) m/z 358,40 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ETAPA C: clorhidrato de ciclohexilmetilamida del ácido 1-(2-(S)-amino-3-tiofen-2-il-propionil)-4-(4-carbamoilbencil)-piperidina-4-carboxílico: A una solución de clorhidrato de ciclohexilmetilamida del ácido 4-(4-carbamoilbencil)-piperidina-4-carboxílico (0,584 mmol; 0,23 g) en DMF (5 ml) se añadió ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-tiofen-2-il-propionico (0,642 mmol; 0,174 g), *N,N*-diisopropil-*N*-etilamina (2,335 mmol; 0,413 ml) y HBTU (0,701 mmol; 0,266 g) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. A continuación, se purificó la mezcla mediante HPLC de fase inversa y las fracciones deseadas se combinaron y liofilizaron. El residuo resultante se disolvió en THF (5 ml) y se añadió una solución de HCl 4N en 1,4-dioxano (10 ml). La solución resultante se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente y se evaporó. Se trituró el residuo con éter dietílico y se secó a vacío, para producir ciclohexilmetilamida del ácido 1-(2-(S)-amino-3-tiofen-2-il-propionil)-4-(4-carbamoilbencil)-piperidina-4-carboxílico en forma de sal clorhidrato.

¹H-RMN (CD₃OD): 7,80 (2H, m), 7,35 (1 H, m), 7,14 (2H, m), 7,00 (1 H, m), 6,92 (1 H, m), 4,66 (1 H, m), 4,21 (1 H, m), 3,55-3,70 (2H, m), 3,20-3,40 (6H, m), 2,65-3,00 (2H, m), 0,60-2,15 (15H, m). MS (ESI) *m/z* 510,98 [M+H]⁺.

5 **Ejemplo 9: Compuesto # 126**

Clorhidrato de (S)-4-(4-(1H-tetrazol-5-il)bencil)-1-(2-amino-3-(tiofen-2-il)propanoil)-N-ciclohexilpiperidina-4-carboxamida

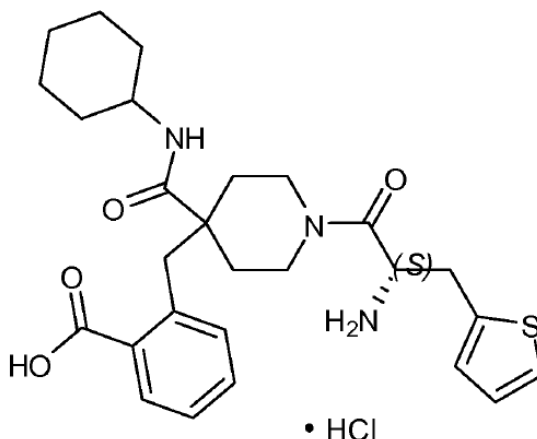


ETAPA A: clorhidrato de ciclohexilamida del ácido 1-(2-(S)-amino-3-tiofen-2-il-propionil)-4-[4-(1H-tetrazol-5-il)-bencil]-piperidina-4-carboxílico: A una solución de terc-butil éster del ácido {2-[4-(4-cianobencil)-4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-il]-2-oxo-1-tiofen-2-ilmetil-etil}-carbámico (9,77 mmol; 5,85 g) (preparado como en el Ejemplo 1, sustituyendo el bromuro de 4-bifenilmetilo por bromuro de 4-cianobencilo y la ciclohexilmetilamina por ciclohexilamina), en dimetoxietano (3 ml) se añadió azida de trimetilsililo (0,67 mmol; 0,088 ml) y óxido de dibutylestaño (0,201 mmol; 53,15 mg). La mezcla resultante se calentó a 100°C durante 18 horas y a continuación se purificó mediante HPLC de fase inversa. Se recogieron y liofilizaron las fracciones deseadas, y el residuo se disolvió en THF (2 ml) y se añadió una solución de HCl 4N en 1,4-dioxano (4 ml). La solución resultante se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente y se evaporó. Se trituró el residuo con éter dietílico y se secó a vacío, para producir ciclohexilamida del ácido 1-(2-(S)-amino-3-tiofen-2-il-propionil)-4-[4-(1H-tetrazol-5-il)-bencil]-piperidina-4-carboxílico en forma de sal clorhidrato.

¹H-RMN (CD₃OD): δ 7,91 (2H, m), 7,40 (1 H, d), 7,30 (2H, m), 7,01 (1 H, m), 6,92 (1 H, d), 4,30 (1 H, m), 3,65 (2H, m), 3,00-3,40 (5H, m), 2,60-2,90 (2H, m), 0,60-2,20 (14H, m). MS (ESI) *m/z* 522,13 [M+H]⁺.

45 **Ejemplo 10: Compuesto # 80**

Clorhidrato del ácido 2-[1-(2-(S)-amino-3-tiofen-2-il-propionil)-4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-4-ilmetil]-benzoico

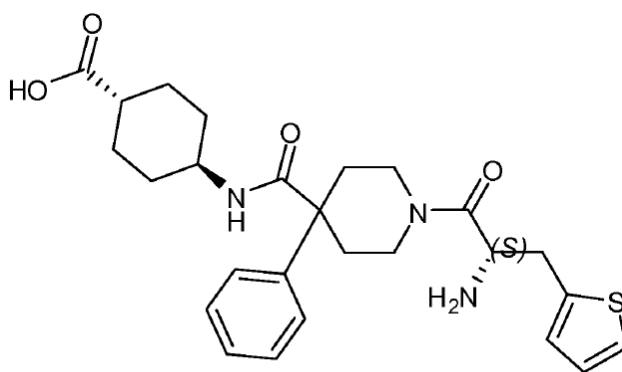


ETAPA A: clorhidrato del ácido 2-[1-(2-(S)-Amino-3-tiofen-2-il-propionil)-4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-4-ilmetil]-benzoico: Una solución de terc-butil éster del ácido {2-[4-(2-Ciano-bencil)-4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-il]-2-oxo-1-tiofen-2-ilmetil-etil}-carbámico (0,346 mmol; 200 mg) (preparado como en el Ejemplo 1, sustituyendo el bromuro de 4-bifenilmetilo por bromuro de 2-cianobencilo y la ciclohexilmetilamina por ciclohexilamina), en ácido clorhídrico 12 N (2 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas para producir ácido 2-[1-(2-(S)-amino-3-tiofen-2-il-propionil)-4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-4-ilmetil]-benzoico en forma de sal clorhidrato.

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD): δ 6,90-7,90 (7H, m), 4,60 (1 H, m), 4,20 (1 H, m), 3,40-3,70 (2H, m), 3,20-3,40 (4H, m), 2,60-3,10 (2H, m), 1,00-2,50 (14H, m). MS (ESI) m/z 496,70 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 11: Compuesto # 111

Ácido 4-[[1-(2-(S)-Amino-3-tiofen-2-il-propionil)-4-fenil-piperidina-4-carbonil]-amino]-*trans*-ciclohexanocarboxílico



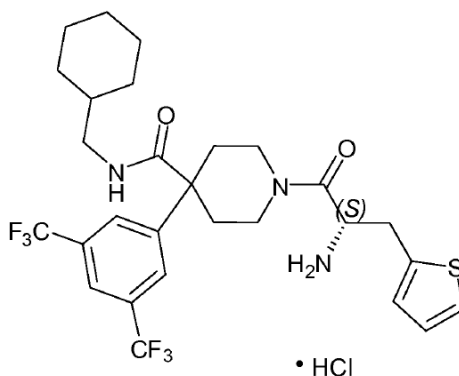
• HCl

ETAPA A: ácido 4-[[1-(2-(S)-Amino-3-tiofen-2-il-propionil)-4-fenilpiperidina-4-carbonil]-amino]-*trans*-ciclohexanocarboxílico: Una solución de terc-butil éster del ácido (S)-{2-[4-(2-cianobencil)-4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-il]-2-oxo-1-tiofen-2-ilmetil-etil}-carbámico (0,346 mmol; 200 mg) (preparado por reacción del éster metílico del ácido *trans*-4-amino-ciclohexano-carboxílico con ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-tiofen-2-il-propiónico), en tetrahydrofurano (1 ml) y metanol (1 ml) se añadió una solución de NaOH 1 M (0,376 mmol; 0,376 ml). La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. A continuación, se purificó la mezcla mediante HPLC de fase inversa. Las fracciones deseadas se combinaron y liofilizaron. El residuo resultante se disolvió en tetrahydrofurano (3 ml) y se añadió una solución de HCl 4 N en dioxano (4 ml). La mezcla resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente y se evaporó. Se trituró el residuo con éter dietílico para producir ácido 4-[[1-(2-(S)-amino-3-tiofen-2-il-propionil)-4-fenil-piperidina-4-carbonil]-amino]-*trans*-ciclohexanocarboxílico en forma de sal clorhidrato.

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD): δ 7,20-7,40 (6H, m), 6,90-7,04 (2H, m), 7,70 (1H, m), 4,20 (1 H, m), 3,57-3,70 (2H, m), 3,20-3,40 (4H, m), 2,90-3,10 (1 H, m), 1,00-2,50 (12H, m), MS (ESI) m/z 484,29 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 12: Compuesto # 133

Clorhidrato de ciclohexilmetilamida del ácido 1-(2-(S)-amino-3-tiofen-2-il-propionil)-4-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-piperidina-4-carboxílico



• HCl

ETAPA A: Clorhidrato de 4-(3,5-Bis-trifluorometilfenil)-piperidina-4-carbonitrilo: A una solución de (3,5-bis-trifluorometilfenil)-acetonitrilo (25 mmol; 6,33 g) y terc-butil éster del ácido bis-(2-cloroetil)-carbámico (28 mmol; 6,73 g) en *N,N*-dimetilformamida (50 ml) en atmósfera de argón, se añadió hidruro de sodio (75 mmol; 1,90 g) en pequeñas porciones durante un período de 30 minutos. Cuando se dio por terminada la adición, la mezcla resultante se calentó a 70°C durante 1 hora, a continuación se agitó durante 2 días y medio a temperatura ambiente. Se añadió éter dietílico (250 ml), seguido de agua (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo resultante se disolvió en una solución de ácido clorhídrico 4N (20 ml) y se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla resultante se evaporó y se trituró con éter dietílico (50 ml). Se separó el sólido por centrifugación y se purificó mediante HPLC de fase inversa. Las fracciones deseadas se combinaron y liofilizaron. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con una solución de hidróxido sódico 1 N (20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. Se disolvió el residuo en éter dietílico, y se añadió gota a gota una solución de HCl 1 N en éter dietílico (10 ml). Se formó un precipitado blanco que se separó mediante centrifugación y se secó a vacío para producir 4-(3,5-bis-trifluorometilfenil)-piperidina-4-carbonitrilo en forma de sal clorhidrato. MS (ESI) m/z 323,1 $[M+H]^+$.

ETAPA B: mono-terc-butil éster del ácido 4-(3,5-Bis-trifluorometilfenil)-piperidina-1,4-dicarboxílico: Una solución de clorhidrato de 4-(3,5-bis-trifluorometilfenil)-piperidina-4-carbonitrilo (1,617 mmol; 580 mg) se disolvió en una solución de ácido clorhídrico 12 N (25 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 días y medio. A continuación, se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente y se evaporó a sequedad. Se disolvió el residuo en una solución de hidróxido sódico 3 M (5 ml) y se añadió Boc-anhídrido (3,234 mmol; 706 mg). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se acidificó la mezcla con una solución de HCl 2 N (10 ml) y se extrajo con éter dietílico (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron hasta el mono-terc-butil éster del ácido 4-(3,5-bis-trifluorometilfenil)-piperidina-1,4-dicarboxílico. MS (ESI) m/z 464,1 $[M+Na]^+$.

ETAPA C: clorhidrato de ciclohexilmetilamida del ácido 4-(3,5-Bis-trifluorometilfenil)-piperidina-4-carboxílico: A una solución de mono-terc-butil éster del ácido 4-(3,5-bis-trifluorometilfenil)-piperidina-1,4-dicarboxílico (0,5 mmol; 220,7 mg) en DMF (2 ml) se añadió ciclohexilmetilamina (0,6 mmol; 0,078 ml), *N,N*-diisopropil-*N*-etilamina (1 mmol; 0,174 ml) y HBTU (0,6 mmol; 228 mg) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. A continuación, se purificó la mezcla mediante HPLC de fase inversa. Las fracciones deseadas se combinaron y liofilizaron. El residuo resultante se disolvió en 1,4-dioxano (3 ml) y se añadió una solución de HCl 4N en 1,4-dioxano (3 ml). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, a continuación se evaporó para producir ciclohexilmetilamida del ácido 4-(3,5-bis-trifluorometilfenil)-piperidina-4-carboxílico en forma de sal clorhidrato. MS (ESI) m/z 437,3 $[M+H]^+$.

ETAPA D: clorhidrato de ciclohexilmetilamida del ácido 1-(2-(*S*)-amino-3-tiofen-2-il-propionil)-4-(3,5-bis-trifluorometilfenil)-piperidina-4-carboxílico: A una solución de clorhidrato de ciclohexilmetilamida del ácido 4-(3,5-bis-trifluorometilfenil)-piperidina-4-carboxílico (0,169 mmol; 0,08 g) en DMF (3 ml) se añadió ácido (*S*)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-tiofen-2-il-propiónico (0,203 mmol; 55,1 mg), *N,N*-diisopropil-*N*-etilamina (0,338 mmol; 0,059 ml) y HBTU (0,203 mmol; 77 mg) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A continuación, se purificó la mezcla mediante HPLC de fase inversa y las fracciones deseadas se combinaron y liofilizaron. El residuo resultante se disolvió en 1,4-dioxano (3 ml) y se añadió una solución de HCl 4N en 1,4-dioxano (3 ml). La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se evaporó. Se trituró el residuo con éter dietílico para producir ciclohexilmetilamida del ácido 1-(2-(*S*)-amino-3-tiofen-2-il-propionil)-4-(3,5-bis-trifluorometilfenil)-piperidina-4-carboxílico en forma de sal clorhidrato.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 8,3 (3H, b), 8,0 (1 H, s), 7,7 - 7,8 (2H, s), 7,25 (1 H, m), 6,85 (2H, m), 4,7 (1 H, m), 4,25 (1 H, m), 2,2 - 3,8 (8H, m), 2,3 -3,0 (4H, m), 0,6 -2,0 (10H, m), MS (ESI) m/z 590,2 $[M+H]^+$.

Se prepararon compuestos adicionales de la presente invención según los procesos descritos en los Esquemas y Ejemplos anteriores. En caso de prepararse suficiente material, la estructura de dichos compuestos se confirmó mediante $^1\text{HRMN}$ y/o MS. En los casos disponibles y confirmados, los valores de peso molecular medidos y calculados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4: Peso Molecular

ID N°	Medido (M+H)	Calculado
1	463,3	462,62
2	449,1	448,59
3	544,4	543,78
4	516,4	515,72
5	476,4	475,68
6	546,3	545,75
7	566,4	569,82
8	530,4	529,75

ES 2 532 763 T3

	9	528,4	527,72
	10		400,57
5	11	469,3	452,66
	12		452,6
	13	435,3	435,01
	14	503,2	50,311
	15	494,3	493,67
10	16	478,3	477,61
	17	426,3	425,58
	18		468,56
	19	537,3	536,66
	20	521,3	520,60
15	21		401,55
	22	470,3	469,65
	23		401,55
	24	470,3	469,65
20	25	454,3	453,59
	26		436,55
	27	505,2	504,64
	28	489,3	488,58
	29		476,66
25	30	545,3	544,76
	31		528,7
	32		514,68
	33	531,3	530,74
	34	514,12	513,69
30	35	472,0	471,65
	36	473,1	472,64
	37	514,3	513,69
	38	494,1	493,72
	39	478,2	477,65
35	40	574,2	573,76
	41	580,0	579,55
	42	531,2	530,74
	43	532,2	531,73
	44	561,2	560,76
40	45	587,2	586,80
	46	561,2	560,76
	47	560,2	559,78
	48	565,1	565,18
	49	547,2	546,74
45	50	531,2	530,74
	51	555,3	554,76
	52	574,3	573,76
	53	598,3	597,75
50	54	587,3	589,8
	55	574,3	573,76
	56	579,3	578,82
	57	567,3	566,77
	58	551,3	550,77
55	59	525,3	524,73
	60	573,3	572,78
	61	497,3	496,68
	62	498,2	497,66
60	66	455,2	454,64
	67		386,54
	68	439,3	438,58
	69	440,3	439,62
	70		371,53
65	71	455,2	454,64
	72		386,54

ES 2 532 763 T3

5	73	558,2	557,54
	74	590,1	589,51
	75	424,2	423,56
	77	512,1	511,45
	78	564,2	564,2
10	79	483,0	482,59
	80	496,7	497,66
	81	499,5	498,65
	82	479,0	478,66
	83	416,2	415,58
15	84	484,1	483,68
	85	456,3	455,62
	86	454,0	453,65
	87	609,9	609,82
	88	547,0	546,76
20	89	600,7	600,73
	90	510,9	510,7
	91	454,4	453,65
	92	658,2	658,44
	95	468,7	468,67
25	96	580,2	579,55
	97	532,3	531,73
	98	547,3	546,74
	99	555,3	554,76
	100	598,3	597,75
30	101	574,2	573,76
	102	574,4	573,76
	103	442,1	441,6
	104	456,1	455,62
	106	536,2	535,8
35	107	552,3	551,8
	108	538,3	537,75
	109	498,1	497,66
	110	512,1	511,69
	111	484,2	483,63
40	112	498,1	497,66
	113	498,0	497,66
	114	443,2	442,61
	115	484,4	483,63
	116	511,0	510,7
45	117	512,9	512,68
	118	476,2	475,46
	120	592,2	591,62
	121	471,3	470,64
	122	443,9	442,58
50	123	560,4	559,78
	124	492,5	492,69
	125	494,8	494,66
	126	522,1	521,69
	127	536,1	535,72
55	128	538,1	537,69
	129	468,2	467,68
	130	470,4	469,65
	131	470,4	469,65
	133	590,2	589,65
60	134	468,3	467,68
	136	415,2	414,6
	138	386,2	385,55
	139	402,3	401,55
	152	469,1	468,67

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

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, I-1215). La cantidad de amino-metilcumarina liberada es proporcional a la actividad de DPP-1 y la reacción se controla cinéticamente con un lector de placas de Molecular Devices utilizando placas de 96 pocillos de color negro.

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 GSH y Tween 20 al tampón hecho en el momento. Justo antes de su uso, se diluyó 600 veces una preparación propia de DPP-1 humana recombinante (reserva 240 μ M, MW 49,6 kD), en tampón de ensayo que contenía ditioneitol (DTT) 2 mM de nueva aportación para activar la enzima, a continuación se diluyó 133 veces en ensayo tampón (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.

Las adiciones a placas de 96 pocillos de color negro Costar 3915 fueron las siguientes: 90 μ l de GR-AMC 11 μ M, 5 μ l de compuesto de ensayo (seguido de mezcla) y 5 μ l de DPP-1 3 nM para iniciar la reacción. Las reacciones fluorescentes se controlaron cinéticamente a 360 nm de excitación, 440 nm de emisión en un lector Spectramax XPS de Molecular Devices. El software Softmax Pro del lector determinó la velocidad inicial de los datos seleccionados (los primeros 3-5 minutos de la reacción) y el mejor ajuste por regresión lineal de los datos cinéticos iniciales. Las condiciones finales de ensayo fueron DPP-1 0,15 nM, GR-AMC 10 μ M, HEPES 50 mM, pH 7,0, NaCl 100 mM, GSH 2 mM, Tween 20 al 0,002%, DTT 1 μ M, DMSO al 5,0%. Las velocidades iniciales se representaron en función de la concentración de 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 CI_{50} de la DPP-1. El coeficiente de variación intra-ensayo (CV) fue generalmente <10%; el CV inter-ensayo <20%.

Los compuestos representativos de la presente invención se ensayaron según el procedimiento descrito anteriormente, con los resultados que se enumeran en la siguiente Tabla 5. Cuando un compuesto se ensayó varias veces según el procedimiento anterior, aparece el valor medio en la siguiente Tabla 5.

Tabla 5: 1 Inhibición de la DPP-1

ID N°	CI_{50} (μ M)
1	1,8
2	>10 ^d
3	0,084
4	0,43
5	3,0
6	0,074
7	1,3
8	0,035
9	0,93
10	~5
11	0,22
12	~5
13	4,3
14	0,35
15	0,083
16	1,2
17	4,4
18	5,4
19	0,4
20	3,1
21	7,4
22	0,093
23	8,2
24	0,099
25	1,8
26	6,1
27	0,22
28	1,7
29	9,5

ES 2 532 763 T3

	30	0,88
	31	5,8
	32	-20
5	33	0,23
	35	>20 ^d
	36	0,6
	37	0,23
	38	0,75
10	39	18
	40	0,035
	41	0,037
	42	0,029
15	43	0,029
	44	0,029
	45	0,052
	46	0,038
	47	0,034
20	48	0,039
	49	0,024
	50	0,035
	51	0,035
	52	0,1
25	53	0,14
	54	0,031
	55	0,1
	56	0,049
	57	0,0363
30	58	0,073
	59	0,086
	60	0,033
	61	0,047
	62	0,36
35	66	0,054
	67	9,1
	68	0,91
	69	0,073
40	70	9,4
	71	0,037
	72	5,0
	73	0,25
	74	>20 ^d
45	75	2,8
	77	2,3
	78	5,6
	79	0,62
	80	0,22
50	81	0,024
	82	0,11
	83	9,5
	84	0,056
	85	0,11
55	86	0,04
	87	0,02
	88	0,031
	89	0,15
60	90	0,049
	91	0,023
	92	5,6
	95	0,063
	96	0,084
65	97	0,039
	98	0,045

99	0,046
100	0,12
101	0,14
102	0,19
103	0,31
104	0,076
106	5,6
107	>20 ^d
108	~4
109	0,025
110	0,17
111	0,089
112	0,2
113	0,07
114	0,22
115	0,2
116	0,05
117	0,33
118	3,4
120	0,23
121	0,13
122	1,3
123	0,82
124	0,027
125	0,16
126	0,17
127	0,083
128	0,69
129	0,017
130	0,041
131	0,14
133	0,067
134	0,016
136	6,5
138	1,7
139	2,6
152	0,82
^d Para estos compuestos, el número de concentraciones diferentes ensayadas no fue suficiente para calcular un valor de CI ₅₀ más allá de la determinación de que era superior a aproximadamente 10 µM o superior a aproximadamente 20 µM, como se indica.	

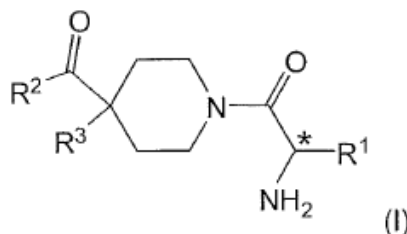
Formulación oral sólida - Ejemplo predictivo

Como forma de realización específica de una composición oral, se formulan 100 mg del Compuesto # 3, preparado como en el Ejemplo 1, 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 comprenderá que la puesta en 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)



en el que

R^1 está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , alquino C_{2-4} , $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CN}$, $-(\text{alquilo } C_{1-2})-\text{O}-(\text{alquilo } C_{1-2})$, $-(\text{alquilo } C_{1-2})-\text{S}-(\text{alquilo } C_{1-2})$, $-(\text{alquilo } C_{1-2})-\text{SO}-(\text{alquilo } C_{1-2})$, $-(\text{alquilo } C_{1-2})-\text{SO}_2-(\text{alquilo } C_{1-2})$, $-\text{CH}_2-\text{fenilo}$, $-\text{CH}_2-(\text{heteroarilo de 5 miembros})$ y $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{heteroarilo de 5 miembros})$; en el que el heteroarilo de 5 miembros está opcionalmente sustituido con un halógeno;
 R^2 está seleccionado del grupo que consiste en $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{O}-\text{CH}_2-(\text{cicloalquilo } C_{5-6})$ y $-\text{NR}^A-\text{Q}^1$;
 R^A está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y metilo;
 Q^1 está seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo C_{5-6} , $-\text{CH}_2-(\text{cicloalquilo } C_{5-6})$, heterociclilo saturado de 5 a 6 miembros y $-\text{CH}_2-(\text{heterociclilo de 5 a 6 miembros})$; en el que el cicloalquilo C_{5-6} o heterociclilo de 5 a 6 miembros, ya sea en solitario o como parte de un grupo sustituyente está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-2} , $-\text{CO}_2\text{H}$ y $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{alquilo } C_{1-2})$, como alternativa, R^A y Q^1 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, una estructura de anillo seleccionada del grupo que consiste en piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo y decahidro-isoquinolin-2-ilo;
 R^3 está seleccionado del grupo que consiste en

(a) fenilo; en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-2} y trifluorometilo;
 (b) $-\text{CH}_2-\text{R}^4$; en el que R^4 está seleccionado del grupo que consiste en fenilo y piridilo;
 en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo, alcoxi C_{1-2} , ciano, nitro, amino, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^H-\text{R}^J$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{alquilo } C_{1-2})$, $-\text{NH}-\text{SO}_2-(\text{alquilo } C_{1-2})$, $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{CF}_3$ y $-\text{NH}-\text{SO}_2-(\text{piridil})$;
 en el que R^H está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-2} ; y R^J está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-2} , cicloalquilo C_{5-6} y fenilo; como alternativa, R^H y R^J forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, una estructura de anillo seleccionada del grupo que consiste en pirrolidinilo y morfolinilo;
 y (c) $-\text{CH}_2-(\text{fenil})-\text{Q}^2$; en el que Q^2 está seleccionado del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidinilo, tetrazolilo y benzo[d][1,3]dioxolilo;
 y en el que el fenilo o piridilo Q^2 está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, hidróxido, ciano, trifluorometilo, alcoxi C_{1-2} , $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{alquilo } C_{1-2})$ y CO_2H ;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que

R^1 está seleccionado del grupo que consiste de etilo, n-propilo, n-propin-2-ilo, 1 R-hidroxi-etilo, $-\text{CH}_2-\text{CN}$, $-(\text{metil})-\text{O}-(\text{metil})$, $-(\text{metil})-\text{S}-(\text{metil})$, $-(\text{etil})-\text{S}-(\text{metil})$, $-(\text{etil})-\text{S}-(\text{etil})$, $-(\text{etil})-\text{SO}-(\text{etil})$, $-(\text{etil})-\text{SO}_2-(\text{etil})$, $-\text{CH}_2-\text{fenilo}$, $-\text{CH}_2-(\text{fur-2-il})$, $-\text{CH}_2-(\text{tien-2-il})$, $-\text{CH}_2-(4-\text{bromo-tien-2-il})$, $-\text{CH}_2-(5-\text{cloro-tien-2-il})$, $-\text{CH}_2-(\text{imidazolil-4-il})$, $-\text{CH}_2-(\text{tiazol-2-il})$, $-\text{CH}_2-(\text{pirazol-1-il})$, $-\text{CH}_2-(1,2,4-\text{triazol-1-il})$ y $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{tien-2-il})$;
 R^2 está seleccionado del grupo que consiste en hidróxido, metoxi, ciclohexil-metoxi-, morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, decahidro-isoquinolin-2-ilo, ciclohexil-amino, ciclohexil-metil-amino, 4-hidroxi-ciclohexil-amino-, $\text{trans}-(1-(4-\text{hidroxi-ciclohexil})-\text{amino})$ -, $\text{trans}-(1-(4-\text{metoxycarbonil-ciclohexil})-\text{amino})$ -, $\text{trans}-(1-(4-\text{metoxycarbonil-ciclohexil})-\text{metil-amino})$ -, $\text{trans}-(1-(4-\text{carboxi-ciclohexil})-\text{amino})$ -, $\text{trans}-(1-(4-\text{carboxi-ciclohexil})-\text{metil-amino})$ -, $\text{trans}-(1-(4-\text{metoxycarbonil-ciclohexil})-\text{amino})$ -, $\text{trans}-(1-(4-\text{carboxi-ciclohexil})-\text{amino})$ -, $\text{trans}-(1-(4-\text{carboxi-ciclohexil})-\text{amino})$ -, N-metil-N-(ciclohexil-metil)-amino-, tetrahidropiran-4-il-amino-, tetrahidropiran-4-il-metil-amino-, 1-metil-piperidin-4-il-metil-amino- y 4,5-dihidro-tiazol-2-il-amino-;
 R^3 está seleccionado del grupo que consiste en fenilo, 4-metilfenilo, 3,5-di(trifluorometil)fenilo, $-\text{CH}_2-\text{fenilo}$, $-\text{CH}_2-(4-\text{clorofenil})$, $-\text{CH}_2-(3-\text{yodofenil})$, $-\text{CH}_2-(4-\text{yodofenil})$, $-\text{CH}_2-(2-\text{cianofenil})$, $-\text{CH}_2-(4-\text{cianofenil})$, $-\text{CH}_2-(4-\text{nitrofenil})$, $-\text{CH}_2-(4-\text{aminofenil})$, $-\text{CH}_2-(4-\text{trifluorometilfenil})$, $-\text{CH}_2-(2-\text{carboxifenil})$, $-\text{CH}_2-(4-\text{carboxifenil})$, $-\text{CH}_2-(3-\text{metoxifenil})$, $-\text{CH}_2-(2,4-\text{difluorofenil})$, $-\text{CH}_2-(4-(\text{amino-carbonil})-\text{fenil})$, $-\text{CH}_2-(4-(\text{ciclohexil-amino-carbonil})-\text{fenil})$, $-\text{CH}_2-(4-(\text{fenil-amino-carbonil})-\text{fenil})$, $-\text{CH}_2-(4-(\text{dimetil-amino-carbonil})-\text{fenil})$, $-\text{CH}_2-(4-(\text{morfolin-4-il-carbonil})-\text{fenil})$, $-\text{CH}_2-(4-(\text{pirrolidin-1-il-carbonil})-$

fenil), -CH₂-(4-(metilsulfonil-amino)-fenil), -CH₂-(4-(trifluorometil-sulfonil-amino)-fenil), -CH₂-(4-(pirid-2-il-sulfonil-amino)-fenil), -CH₂-(4-(metil-carbonil-amino)-fenil), -CH₂-(pirid-3-il), -CH₂-(pirid-4-il), -CH₂-(3-(fenil)-fenil), -CH₂-(4-(fenil)-fenil), -CH₂-(4-(4-cianofenil)-fenil), -CH₂-(4-(3-metoxifenil)-fenil), -CH₂-(3-(3-carboxifenil)-fenil), -CH₂-(3-(4-carboxifenil)-fenil), -CH₂-(4-(3-carboxifenil)-fenil), -CH₂-(4-(4-carboxifenil)-fenil), -CH₂-(3-(4-trifluorometil-fenil)-fenil), -CH₂-(4-(4-trifluorometil-fenil)-fenil), -CH₂-(4-(2-metil-carbonil-amino)-fenil)-fenil, -CH₂-(4-(3-metil-carbonil-amino)-fenil)-fenil, -CH₂-(4-(pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(4-(pirid-4-il)-fenil), -CH₂-(4-(2-metoxi-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(4-(6-metoxi-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(4-(2-cloro-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(3-(6-hidroxi-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(4-(6-hidroxi-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(3-(pirimidin-5-il)-fenil), -CH₂-(4-(pirimidin-5-il)-fenil), -CH₂-(4-(tetrazol-5-il)-fenil) y -CH₂-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-fenil);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Compuesto según la reivindicación 2, en el que

R¹ está seleccionado del grupo que consiste en -CH₂-CN, -(metil)-S-(metil), -(etil)-S-(metil), -CH₂-(fur-2-il), -CH₂-(tien-2-il), -CH₂-(imidazolil-4-il), -CH₂-(tiazol-2-il) y -CH(OH)-(tien-2-il);

R² está seleccionado del grupo que consiste en ciclohexil-metoxi-, piperidin-1-il, ciclohexil-amino, ciclohexil-metilamino-, 4-hidroxi-ciclohexil-amino-, trans-(1-(4-hidroxi-ciclohexil)-amino)-, trans-(1-(4-metoxicarbonil-ciclohexil)-amino)-, trans-(1-(4-metoxicarbonil-ciclohexil)-metil-amino)-, trans-(1-(4-carboxi-ciclohexil)-amino)-, trans-(1-(4-carboxi-ciclohexil)-metil-amino)-, trans-(1-(4-metoxicarbonil-ciclohexil)-amino)-, trans-(1-(4-carboxi-ciclohexil)-amino)-, N-metil-N-(ciclohexil-metil)-amino-, tetrahidropiran-4-il-amino-, tetrahidropiran-4-il-metil-amino-, 1-metil-piperidin-4-il-metil-amino- y 4,5-dihidro-tiazol-2-il-amino-;

R³ está seleccionado del grupo que consiste en fenil, 4-metilfenil, 3,5-di(trifluorometil)fenil, -CH₂-fenil, -CH₂-(4-clorofenil), -CH₂-(3-yodofenil), -CH₂-(4-yodofenil), -CH₂-(2-cianofenil), -CH₂-(4-cianofenil), -CH₂-(4-nitrofenil), -CH₂-(4-aminofenil), -CH₂-(4-trifluorometilfenil), -CH₂-(2-carboxifenil), -CH₂-(4-carboxifenil), -CH₂-(3-metoxifenil), -CH₂-(2,4-difluorofenil), -CH₂-(4-(amino-carbonil)-fenil), -CH₂-(4-(ciclohexil-amino-carbonil)-fenil), -CH₂-(4-(fenil-amino-carbonil)-fenil), -CH₂-(4-(dimetil-amino-carbonil)-fenil), -CH₂-(4-(morfolin-4-il-carbonil)-fenil), -CH₂-(4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil), -CH₂-(4-(metil-sulfonil-amino)-fenil), -CH₂-(4-(trifluorometil-sulfonil-amino)-fenil), -CH₂-(4-(pirid-2-il-sulfonil-amino)-fenil), -CH₂-(4-(metil-carbonil-amino)-fenil), -CH₂-(pirid-3-il), -CH₂-(pirid-4-il), -CH₂-(3-(fenil)-fenil), -CH₂-(4-(fenil)-fenil), -CH₂-(4-(4-cianofenil)-fenil), -CH₂-(4-(3-metoxifenil)-fenil), -CH₂-(3-(3-carboxifenil)-fenil), -CH₂-(3-(4-carboxifenil)-fenil), -CH₂-(4-(3-carboxifenil)-fenil), -CH₂-(4-(4-carboxifenil)-fenil), -CH₂-(3-(4-trifluorometil-fenil)-fenil), -CH₂-(4-(4-trifluorometil-fenil)-fenil), -CH₂-(4-(2-metil-carbonil-amino)-fenil)-fenil, -CH₂-(4-(3-metil-carbonil-amino)-fenil)-fenil, -CH₂-(4-(pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(4-(pirid-4-il)-fenil), -CH₂-(4-(2-metoxi-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(4-(6-metoxi-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(4-(2-cloro-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(3-(6-hidroxi-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(4-(6-hidroxi-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(3-(pirimidin-5-il)-fenil), -CH₂-(4-(pirimidin-5-il)-fenil), -CH₂-(4-(tetrazol-5-il)-fenil) y -CH₂-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-fenil);

y en el que el centro estereogénico con asterisco está presente en un exceso enantiomérico de la configuración estérica en el que el grupo amino está orientado hacia abajo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Compuesto según la reivindicación 2, en el que

R¹ está seleccionado del grupo que consiste en -(etil)-S-(metil), -CH₂-(fur-2-il), -CH₂-(tien-2-il) y -CH₂-(tiazol-2-il);

R² está seleccionado del grupo que consiste en ciclohexil-metoxi-, piperidin-1-il, ciclohexil-amino, ciclohexil-metil-amino-, 4-hidroxi-ciclohexil-amino-, trans-(1-(4-hidroxi-ciclohexil)-amino)-, trans-(1-(4-metoxicarbonil-ciclohexil)-amino)-, trans-(1-(4-metoxicarbonil-ciclohexil)-metil-amino)-, trans-(1-(4-carboxi-ciclohexil)-amino)-, trans-(1-(4-carboxi-ciclohexil)-metil-amino)-, trans-(1-(4-metoxicarbonil-ciclohexil)-amino)-, trans-(1-(4-carboxi-ciclohexil)-amino)-, N-metil-N-(ciclohexil-metil)-amino-, tetrahidropiran-4-il-amino-, tetrahidropiran-4-il-metil-amino- y 4,5-dihidro-tiazol-2-il-amino-;

R³ está seleccionado del grupo que consiste en fenil, 4-metilfenil, 3,5-di(trifluorometil)fenil, -CH₂-fenil, -CH₂-(4-clorofenil), -CH₂-(3-yodofenil), -CH₂-(4-yodofenil), -CH₂-(2-cianofenil), -CH₂-(4-cianofenil), -CH₂-(4-nitrofenil), -CH₂-(4-aminofenil), -CH₂-(4-trifluorometilfenil), -CH₂-(2-carboxifenil), -CH₂-(4-carboxifenil), -CH₂-(3-metoxifenil), -CH₂-(2,4-difluorofenil), -CH₂-(4-(amino-carbonil)-fenil), -CH₂-(4-(ciclohexil-amino-carbonil)-fenil), -CH₂-(4-(fenil-amino-carbonil)-fenil), -CH₂-(4-(dimetil-amino-carbonil)-fenil), -CH₂-(4-(morfolin-4-il-carbonil)-fenil), -CH₂-(4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil), -CH₂-(4-(metil-sulfonil-amino)-fenil), -CH₂-(4-(trifluorometil-sulfonil-amino)-fenil), -CH₂-(4-(pirid-2-il-sulfonil-amino)-fenil), -CH₂-(4-(metil-carbonil-amino)-fenil), -CH₂-(pirid-3-il), -CH₂-(pirid-4-il), -CH₂-(4-(fenil)-fenil), -CH₂-(4-(4-cianofenil)-fenil), -CH₂-(4-(3-metoxifenil)-fenil), -CH₂-(3-(3-carboxifenil)-fenil), -CH₂-(3-(4-carboxifenil)-fenil), -CH₂-(4-(3-carboxifenil)-fenil), -CH₂-(4-(4-carboxifenil)-fenil), -CH₂-(3-(4-trifluorometil-fenil)-fenil), -CH₂-(4-(4-trifluorometil-fenil)-fenil), -CH₂-(4-(2-metil-carbonil-amino)-fenil)-fenil, -CH₂-(4-(3-metil-carbonil-amino)-fenil)-fenil, -CH₂-(4-(pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(4-(pirid-4-il)-fenil), -CH₂-(4-(2-metoxi-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(4-(6-metoxi-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(4-(2-cloro-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(3-(6-hidroxi-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(4-(6-hidroxi-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(3-(pirimidin-5-il)-fenil), -CH₂-(4-(pirimidin-5-il)-fenil), -CH₂-(4-(tetrazol-5-il)-fenil) y -CH₂-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-fenil);

y en el que el centro estereogénico con asterisco está presente en un exceso enantiomérico de la configuración estérica (S);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Compuesto según la reivindicación 2, en el que

R¹ es -CH₂-(tien-2-il);

R² está seleccionado del grupo que consiste en ciclohexil-metoxi-, ciclohexil-amino, ciclohexil-metil-amino-, trans-(1-(4-metoxycarbonil-ciclohexil)-amino)-, trans-(1-(4-carboxi-ciclohexil)-amino)-, trans-(1-(4-metoxycarbonil-ciclohexil)-amino)-, N-metil-N-(ciclohexil-metil)-amino- y tetrahidropiran-4-il-metil-amino-;

R³ está seleccionado del grupo que consiste en fenil, 4-metilfenil, 3,5-di(trifluorometil)fenil, -CH₂-fenil, -CH₂-(3-yodofenil), -CH₂-(4-yodofenil), -CH₂-(4-cianofenil), -CH₂-(4-nitrofenil), -CH₂-(4-aminofenil), -CH₂-(3-metoxifenil), -CH₂-(4-(amino-carbonil)-fenil), -CH₂-(4-(ciclohexil-amino-carbonil)-fenil), -CH₂-(4-(fenil-amino-carbonil)-fenil), -CH₂-(4-(dimetil-amino-carbonil)-fenil), -CH₂-(4-(morfolin-4-il-carbonil)-fenil), -CH₂-(4-(pirrolidin-1-il-carbonil)-fenil), -CH₂-(4-(metil-sulfonil-amino)-fenil), -CH₂-(4-(pirid-2-il-sulfonil-amino)-fenil), -CH₂-(4-(metil-carbonil-amino)-fenil), -CH₂-(pirid-3-il), -CH₂-(pirid-4-il), -CH₂-(4-(fenil)-fenil), -CH₂-(4-(4-cianofenil)-fenil), -CH₂-(4-(3-metoxifenil)-fenil), -CH₂-(4-(2-metil-carbonil-amino-fenil)-fenil), -CH₂-(4-(3-metil-carbonil-amino-fenil)-fenil), -CH₂-(4-(pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(4-(pirid-4-il)-fenil), -CH₂-(4-(2-metoxi-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(4-(6-metoxi-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(4-(2-cloro-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(3-(6-hidroxi-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(4-(6-hidroxi-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(3-(pirimidin-5-il)-fenil), -CH₂-(4-(pirimidin-5-il)-fenil), -CH₂-(4-(tetrazol-5-il)-fenil) y -CH₂-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-fenil);

y en el que el centro estereogénico con asterisco está presente en un exceso enantiomérico de la configuración estérica (S);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Compuesto según la reivindicación 2, en el que

R¹ es -CH₂-(tien-2-il);

R² está seleccionado del grupo que consiste en ciclohexil-amino, ciclohexil-metil-amino-, trans-(1-(4-metoxycarbonil-ciclohexil)-amino)-, N-metil-N-(ciclohexil-metil)-amino- y tetrahidropiran-4-il-metil-amino-;

R³ está seleccionado del grupo que consiste en fenil, 4-metilfenil, -CH₂-fenil, -CH₂-(4-yodofenil), -CH₂-(4-cianofenil), -CH₂-(4-nitrofenil), -CH₂-(4-(amino-carbonil)-fenil), -CH₂-(4-(ciclohexil-amino-carbonil)-fenil), -CH₂-(4-(fenil-amino-carbonil)-fenil), -CH₂-(4-(morfolin-4-il-carbonil)-fenil), -CH₂-(4-(metil-sulfonil-amino)-fenil), -CH₂-(4-(pirid-2-il-sulfonil-amino)-fenil), -CH₂-(4-(metil-carbonil-amino)-fenil), -CH₂-(pirid-4-il), -CH₂-(4-(fenil)-fenil), -CH₂-(4-(4-cianofenil)-fenil), -CH₂-(4-(3-metoxifenil)-fenil), -CH₂-(4-(3-metil-carbonil-amino-fenil)-fenil), -CH₂-(4-(pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(4-(pirid-4-il)-fenil), -CH₂-(4-(2-metoxi-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(4-(6-metoxi-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(4-(2-cloro-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(3-(6-hidroxi-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(4-(6-hidroxi-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(3-(pirimidin-5-il)-fenil), -CH₂-(4-(pirimidin-5-il)-fenil) y -CH₂-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-fenil);

y en el que el centro estereogénico con asterisco está presente en un exceso enantiomérico de la configuración estérica (S);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Compuesto según la reivindicación 2, en el que

R¹ está seleccionado del grupo que consiste en fur-2-il-metil- y tien-2-il-metilo;

R² está seleccionado del grupo que consiste en ciclohexil-metil-amino- y ciclohexil-amino-;

R³ está seleccionado del grupo que consiste en -CH₂-(pirid-3-il) y -CH₂-(4-(fenil)-fenil),

y en el que el centro estereogénico con asterisco está presente en un exceso enantiomérico de la configuración estérica (S);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Compuesto según la reivindicación 2, en el que R¹ es -CH₂-(tien-2-il); R² está seleccionado del grupo que consiste

en ciclohexil-amino, ciclohexil-metil-amino, trans-(1-(4-metoxycarbonil-ciclohexil)-amino)- y N-metil-N-(ciclohexil-metil)-amino-;

R³ está seleccionado del grupo que consiste en fenilo, 4-metilfenilo, -CH₂-(4-cianofenil), -CH₂-(4-nitrofenil), -CH₂-(4-(pirid-2-il-sulfonil-amino)-fenil), -CH₂-(4-(pirid-4-il)-fenil), -CH₂-(4-(6-metoxi-pirid-3-il)-fenil), -CH₂-(4-(6-hidroxi-pirid-3-il)-fenil) y -CH₂-(4-(pirimidin-5-il)-fenil); y en el que el centro estereogénico con asterisco está presente en un exceso enantiomérico de la configuración estérica (S); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

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

11. Compuesto según la reivindicación 1 para su uso en un método de tratamiento de un trastorno mediado por DPP-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, la sepsis, el síndrome del intestino irritable, la fibrosis quística y el aneurisma aórtico abdominal.

12. Compuesto según la reivindicación 1 o composición según la reivindicación 10 para su uso en un método de tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en la artritis reumatoide, el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la sepsis, el síndrome del intestino irritable, la fibrosis quística y el aneurisma aórtico abdominal.

13. 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.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65