

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 535 603**

51 Int. Cl.:

C07C 255/46 (2006.01)

A61K 31/275 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.10.2007 E 07853752 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.01.2015 EP 2079683**

54 Título: **Compuestos que contienen di-fluoro como inhibidores de la cisteína proteasa**

30 Prioridad:

04.10.2006 US 849587 P

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

13.05.2015

73 Titular/es:

**VIROBAY, INC. (100.0%)
1360 Willow Road Suite 100
Menlo Park CA 94025, US**

72 Inventor/es:

**LINK, JOHN O.;
MOSSMAN, CRAIG J.;
LIU, JIE y
WOO, SOON HYUNG**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 535 603 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos que contienen di-fluoro como inhibidores de la cisteína proteasa

- 5 La presente invención se refiere a compuestos que son inhibidores de las cisteína proteasas, en particular, las catepsinas B, K, L, F, y S y por tanto son útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por estas proteasas. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

Las cisteína proteasas representan una clase de peptidasas caracterizadas por la presencia de un resto cisteína en el sitio catalítico de la enzima. Las cisteína proteasas están asociadas a la degradación y procesamiento normales de las proteínas. La actividad aberrante de las cisteína proteasas, por ejemplo, como consecuencia de una mayor expresión o una actividad potenciada, sin embargo puede tener consecuencias patológicas. En este aspecto, ciertas cisteína proteasas están asociadas a una serie de estados patológicos, incluyendo la artritis, distrofia muscular, inflamación, invasión tumoral, glomerulonefritis, malaria, enfermedad periodontal, leucodistrofia metacromática y otras. Por ejemplo, en tumores se encuentran niveles incrementados de catepsina B y la redistribución de la enzima, sugiriendo así un papel de la enzima en la invasión y metástasis tumorales. Además, la actividad aberrante de la catepsina B está implicada en estados patológicos tales como la artritis reumatoide, artrosis, *Pneumocystis carinii*, pancreatitis aguda, enfermedad inflamatoria de las vías aéreas y trastornos óseos y articulares.

20 La expresión prominente de la catepsina K en osteoclastos y células multi-nucleares relacionadas con los osteoclastos y su alta actividad colagenolítica sugiere que la enzima está involucrada en la resorción ósea mediada por osteoclastos y, por tanto, en anomalías óseas como las que se producen en la osteoporosis. Además, la expresión de catepsina K en los pulmones y su actividad elastinolítica sugieren que la enzima también desempeña un papel en trastornos pulmonares.

25 La catepsina L está implicada en la proteólisis lisosómica normal así como en diversos estados patológicos, incluyendo, pero no limitados a, metástasis de melanomas.

La catepsina S está implicada en la enfermedad de Alzheimer y en ciertos trastornos autoinmunes, incluyendo, pero no limitados a la diabetes de inicio juvenil, esclerosis múltiple, pénfigo vulgar, enfermedad de Graves, miastenia grave, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, dolor neuropático, y tiroiditis de Hashimoto. Además, la catepsina S está implicada en: trastornos alérgicos, incluyendo, pero no limitados a asma; y respuestas inmunes alógenas, incluyendo, pero no limitado a, rechazo de trasplantes de órganos o injertos de tejido.

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

40 El documento WO 2005/021487 desvela una nueva clase de compuestos que son inhibidores de las cisteína proteasas, incluyendo pero no limitado a, inhibidores de las catepsinas K, L, S y B. Los compuestos del documento WO 2005/021487 son útiles para tratar enfermedades en las que está indicada la inhibición de la resorción ósea, tales como la osteoporosis, artrosis y la artritis reumatoide.

45 El documento WO 03/075836 desvela una nueva clase de compuestos que son inhibidores de las cisteína proteasas, incluyendo pero no limitado a las catepsinas K, L, S y B. Los compuestos del documento WO 03/075836 son útiles para tratar enfermedades en las que está indicada la inhibición de la resorción ósea, tales como la osteoporosis.

50 El documento WO 2005/040142 desvela derivados de amida difluorada como inhibidores de la catepsina S, K, L y B, sus sales farmacéuticamente aceptables y sus N-óxidos, sus usos como agentes terapéuticos y los métodos para su fabricación.

En un aspecto, esta invención se refiere a un compuesto que es:

55 N-(1-cianociclopropil)-4,4-difluoro-5-fenil-2(S)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-(4-fluorofenil)etilamino)pentanamida;

N-(1-cianociclopropil)-4,4-difluoro-4-fenil-2(S)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-(4-fluorofenil)etilamino)butanamida;

N-(1-cianociclopropil)-4,4-difluoro-5-ciclopropil-2(S)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-(4-fluorofenil)etilamino)pentanamida;

N-(1-cianociclopropil)-4,4-difluoro-4-ciclopropil-2(S)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-(4-fluorofenil)etilamino)butanamida;

5 N-(1-cianociclopropil)-4,4-difluoro-4-ciclohexil-2(S)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-(4-fluorofenil)etilamino)butanamida;

N-(1-cianociclopropil)-5,5-difluoro-5-ciclopropil-2(S)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-(4-fluorofenil)etilamino)pentanamida;

N-(1-cianociclopropil)-5,5-difluoro-5-fenil-2(S)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-(4-fluorofenil)etilamino)pentanamida; y

10 N-(1-cianociclopropil)-5,5-difluoro-6-fenil-2(S)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-(4-fluorofenil)etilamino)hexanamida; o

una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 En una realización, la invención proporciona un compuesto que es N-(1-cianociclopropil)-4,4-difluoro-5-ciclopropil-2(S)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-(4-fluorofenil)etilamino)pentanamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En un segundo aspecto, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto reivindicado o a una de sus sales farmacéuticamente aceptables en mezcla con uno o más excipientes adecuados.

20 En un tercer aspecto, esta invención se refiere a un compuesto reivindicado o a una de sus sales farmacéuticamente aceptables o a una composición farmacéutica para su uso en un método para tratar una enfermedad en un animal mediada por la catepsina S. Normalmente, la composición farmacéutica es para su uso en un método que comprende la administración de la composición farmacéutica al animal que comprende una cantidad

25 terapéuticamente eficaz del compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en mezcla con uno o más excipientes adecuados.

Se desvela un método en el que se usa un compuesto reivindicado o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento de un paciente sometido a terapia en donde la terapia provoca una respuesta inmune.

30 En un caso, la terapia provoca una respuesta inmune perjudicial en el paciente. Normalmente, el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable son para su uso en un método que comprende la administración al paciente del compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En un caso, la respuesta inmune está mediada por moléculas del MHC de clase II. El compuesto se puede administrar antes, simultáneamente, o después de la terapia. En un caso, la terapia implica el tratamiento con un agente biológico. En otro ejemplo, la terapia implica el

35 tratamiento con una molécula pequeña.

El agente biológico puede ser una proteína o un anticuerpo. En un caso, el agente biológico es un anticuerpo monoclonal. El agente biológico puede ser, pero no está limitado a, Remicade[®], Refacto[®], Referon-A[®], Factor VIII, Factor VII, Betaseron[®], Epogeno[®], Enbrel[®], interferón beta, Botox[®], Fabrazyme[®], Elspar[®], Cerezyme[®], Myobloc[®],

40 Aldurazyme[®], Verluma[®], interferón alfa, Humira[®], Aranesp[®], Zevalin[®] u OKT3. En un caso, el tratamiento implica el uso de heparina, heparina de bajo peso molecular, procainamida o hidralazina.

La invención también se refiere al uso de un compuesto reivindicado o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de un medicamento. En una realización, el medicamento es para su uso en el

45 tratamiento de una enfermedad mediada por la catepsina S.

Se desvela el uso de un compuesto reivindicado o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de un medicamento para terapia de combinación con un agente biológico, en el que el compuesto de esta invención trata la respuesta inmune provocada por el agente biológico. En un caso, el compuesto(s) de la

50 invención se administra antes de la administración del agente biológico. En otro ejemplo, el compuesto(s) de la invención se administra al mismo tiempo que el agente biológico. En un ejemplo más, el compuesto(s) de la invención se administra después de la administración del agente biológico.

Además, como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo

55 contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado:

"Alicíclico" significa un resto caracterizado por la disposición de los átomos de carbono en estructuras de anillos no aromáticos cerrados, por ejemplo, anillos cicloalquilo y heterociclilo como se define en la presente invención.

"Alquilo" representado por sí mismo significa un radical alifático saturado, lineal o ramificado, que contiene de uno a seis átomos de carbono, a menos que se indique lo contrario, por ejemplo, alquilo incluye metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo.

5 "Alquilenno", a menos que se indique lo contrario, significa un radical divalente alifático saturado, lineal o ramificado, que tiene de uno a seis átomos de carbono, por ejemplo, metileno ($-\text{CH}_2-$), etileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), trimetileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), tetrametileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 2-metiltetrametileno ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$), pentametileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$).

10 "Amino" significa el radical $-\text{NH}_2$. A menos que se indique lo contrario, los compuestos de la invención que contienen restos amino incluyen sus derivados protegidos. Los grupos protectores adecuados para restos amino incluyen acetilo, terc-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo.

"Alquilamino" o "dialquilamino" se refieren a un radical $-\text{NHR}$ o $-\text{NRR}'$, respectivamente, en el que R y R' son
15 independientemente un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo, metilamino, dimetilamino.

"Alcoxi" se refiere a un radical $-\text{OR}$ en el que R es un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo, metoxi, etoxi.

20 "Alcoxycarbonilo" se refiere a un radical $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ en el que R es un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo.

"Acilo" se refiere a un radical $-\text{COR}$ en el que R es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, o heterocíclico como se define en la presente invención, por ejemplo, formilo, acetilo, trifluoroacetilo,
25 benzoilo, piperazin-1-ilcarbonilo.

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

30 "Aromático" se refiere a un resto en el que los átomos constituyentes forman un sistema de anillo insaturado, todos los átomos en el sistema de anillo están hibridados en sp^2 y el número total de electrones π es igual a $4n + 2$.

"Arilo" se refiere a un conjunto de anillos monocíclicos o bicíclicos condensados que contiene de 6 a 10 átomos de carbono en el anillo en el que cada anillo es aromático, por ejemplo, fenilo, naftilo.

35 "Aralquilo" se refiere a un radical $-(\text{alquilenno})-\text{R}$ en el que R es arilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo, bencilo, fenetilo.

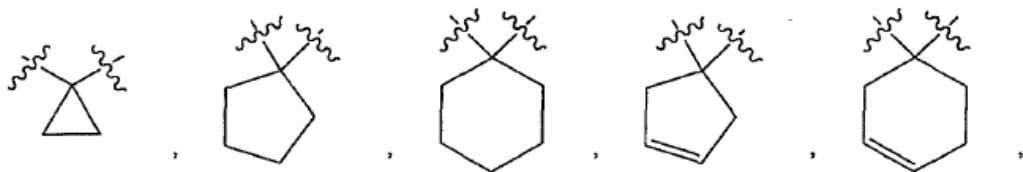
40 "Agente biológico" se refiere a un agente terapéutico derivado originalmente de organismos vivos para el tratamiento o control de una enfermedad. Los ejemplos incluyen, no están limitados a, proteínas (recombinantes y derivadas del plasma), anticuerpos monoclonales o policlonales, anticuerpos humanizados o murinos, toxinas, hormonas. Los agentes biológicos están disponibles actualmente para el tratamiento de una variedad de enfermedades tales como el cáncer, la artritis reumatoide, y la hemofilia.

45 "Carboxi" se refiere al radical $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$.

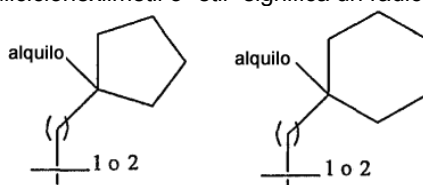
"Cicloalquilo" se refiere a un anillo monocíclico monovalente saturado o parcialmente insaturado que contiene de tres a ocho átomos de carbono en el anillo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, 2,5-ciclohexadienilo.

50 "Cicloalquilalquilo" se refiere a un radical $-(\text{alquilenno})-\text{R}$ en el que R es cicloalquilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclobutilmetilo.

55 "Cicloalquileno" se refiere a un anillo monocíclico divalente saturado o parcialmente insaturado que contiene de tres a ocho átomos de carbono en el anillo. Por ejemplo, el caso en el que R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que tanto R^1 como R^2 están unidos forman cicloalquileno" incluye, pero no está limitado a, los siguientes:



"1-Alquilciclopentilmetil o -etil y 1-Alquilciclohexilmetil o -etil" significa un radical que tiene la fórmula:



5

respectivamente; por ejemplo, 1-metilciclopentilmetilo, 1-metilciclohexilmetilo.

"Amino disustituido" se refiere a un radical -NRR' en el que R es alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, o heterocíclico y R' es alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, heterocíclico, cicloalquilalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, o acilo tal como se definen en el presente documento. Los ejemplos representativos incluyen, no están limitados a, dimetilamino, metilfenilamino, bencilmetilamino, acetilmetilamino.

"Enfermedad" incluye específicamente cualquier condición malsana de un animal o parte del mismo e incluye una condición malsana que puede estar provocada por, o es inherente a, la terapia médica o veterinaria aplicada a ese animal, es decir, los "efectos secundarios" de este tipo de tratamiento.

"Respuesta inmune supresora" significa una respuesta inmune que impide el tratamiento eficaz de un paciente o causa la enfermedad en un paciente. Como ejemplo, la dosificación a un paciente con un anticuerpo murino, ya sea como terapia o como agente de diagnóstico provoca la producción de anticuerpos humanos dirigidos contra ratón que previenen o interfieren con los tratamientos posteriores. La incidencia de la formación de anticuerpos frente a anticuerpos monoclonales murinos puros puede superar el 70 %. (Véase Khazaeli, M. B. y col. J. Immunother. 1994, 15, pp 42-52; Dillman R. O. y col. Cancer Biother. 1994, 9, pp 17-28; y Reinsberg, J. Hybridoma. 1995, 14, pp 205-208). Ejemplos adicionales de agentes conocidos que sufren de respuestas inmunes supresoras son los factores de coagulación de la sangre tales como el factor VIII. Cuando se administra a pacientes con hemofilia A, el factor VIII restaura la capacidad de coagulación de la sangre. A pesar de que el factor VIII es una proteína humana, aun así provoca una respuesta inmune en hemofílicos puesto que el factor VIII endógeno no está presente en su sangre y así aparece como un antígeno exógeno para el sistema inmunitario. Aproximadamente el 29-33 % de nuevos pacientes producirán anticuerpos que se unen y neutralizan el factor VIII administrado terapéuticamente (véase Lusher J.M. Semin Thromb Hemost. 2002, 28 (3), pp 273-276). Estos anticuerpos neutralizantes requieren la administración de grandes cantidades de factor VIII con el fin de mantener los parámetros normales de coagulación de la sangre; un régimen de tratamiento costoso con el fin de inducir tolerancia inmune (véase Briet E y col. Adv. Exp. Med. Bio. 2001, 489, pp 89-97). Otro ejemplo inmunógeno es el de los vectores adenovíricos. La terapia retroviral sigue siendo experimental y su utilidad es limitada. Una razón es que la aplicación de un virus terapéutico genera una respuesta inmune capaz de bloquear cualquier administración posterior del mismo virus o de un virus similar (véase Yiping Yang y col. J. of Virology. 1995, 69, pp 2004-2015). Esto asegura que las terapias retrovirales se deban basar en la expresión transitoria de una proteína o la incorporación directa de la secuencia vírica en el genoma hospedador. La investigación dirigida ha identificado varios epítopos de neutralización víricos reconocidos por anticuerpos del hospedador (véase Hanne, Gahery-Segard y col. J. of Virology 1998, 72, pp 2388-2397) lo que sugiere que las modificaciones víricas no serán suficientes para superar este obstáculo. Esta invención permitirá un proceso mediante el cual una terapia adenovírica tendrá utilidad para su aplicación repetida. Otro ejemplo de agente inmunógeno que provoca anticuerpos neutralizantes es el conocido agente cosmético Botox. La proteína de la toxina botulínica se purifica a partir de la fermentación de *Clostridium botulinum*. Como agente terapéutico, se usa para trastornos musculares tales como la distonía cervical, además de su aplicación cosmética. Después de la exposición repetida los pacientes generan anticuerpos neutralizantes frente a la toxina, lo que produce una reducción de su eficacia (véase Birklein F. y col. Ann Neurol. 2002, 52, pp 68-73 y Rollnik, J.D. y col. Neurol. Clin. Neurophysiol. 2001, 2001 (3), pp 2-4).

Una "respuesta inmune supresora" también abarca las enfermedades causadas por agentes terapéuticos. Un ejemplo específico de esto es la respuesta inmune a la terapia con eritropoyetina humana recombinante (EPO). La eritropoyetina se utiliza para estimular el crecimiento de los glóbulos rojos y restaurar el recuento de glóbulos rojos de la sangre en pacientes que han sido sometidos a quimioterapia o diálisis. Un pequeño porcentaje de pacientes desarrolla anticuerpos contra la EPO y posteriormente dejan de responder tanto a la EPO administrada terapéuticamente como a su propia EPO endógena (véase Casadevall, N. y col., NEJM. 2002, 346, pp 469-475). Contraen una enfermedad, la aplasia pura de los glóbulos rojos, en la que la producción de glóbulos rojos de la sangre se ve seriamente disminuida (véase Gershon S.K. y col. NEJM. 2002, 346, pp 1584-1586). Esta complicación de la terapia con EPO es letal si no se trata. Otro ejemplo específico es el anticuerpo murino OKT3 (también conocido como Orthoclone), un anticuerpo monoclonal dirigido hacia el dominio CD-3 de células T activadas. En ensayos clínicos, el 20-40 % de los pacientes a los que se les había administrado OKT3 producen anticuerpos contra el tratamiento. Estos anticuerpos, además de neutralizar la terapia, también estimulan una potente reacción inmune del hospedador. La reacción inmune es lo suficientemente severa como para que a los pacientes con altos títulos de anticuerpos humanos dirigidos contra ratón se les restrinja específicamente la toma de dicho medicamento (véase la etiqueta del envase de Orthoclone). Otro ejemplo es un anticuerpo humano terapéutico. Humira® es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el TNF y se utiliza para tratar pacientes con artritis reumatoide. Cuando se toma solo, el ~12 % de los pacientes desarrollan anticuerpos neutralizantes. Además, un pequeño porcentaje de los pacientes que reciben el fármaco también contraen una dolencia de tipo lupus eritematoso sistémico que es una respuesta inmune mediada por IgG inducida por el agente terapéutico (véase la etiqueta del envase de Humira). Otro ejemplo de "respuesta inmune supresora" es la reacción del hospedador a fármacos de moléculas pequeñas. Los expertos en la materia saben que ciertas estructuras químicas se conjugan con las proteínas hospedadoras para estimular el reconocimiento inmune (véase Ju. C. y col. 2002, Current Drug Metabolism 3, pp 367-377 y Kimber I. y col. 2002, Toxicologic Pathology 30, pp 54-58.) Una parte sustancial de estas reacciones del hospedador están mediadas por IgG. "Respuestas inmunes supresoras" específicas que están mediadas por IgG incluyen, pero no están limitadas a, anemia hemolítica, síndrome de Steven-Johnson y lupus inducido por fármacos.

"Halo" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

"Haloalquilo" se refiere a alquilo como se ha definido anteriormente sustituido con uno o más, preferentemente de uno a cinco, átomos de "halo", tal como se definen esos términos en el presente documento. Haloalquilo incluye monohaloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, perhaloalquilo, por ejemplo, clorometilo, diclorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, perfluoroetilo, 2,2,2-trifluoro-1,1-dicloroetilo.

"Haloalcoxi" se refiere a un radical -OR en el que R es un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, difluorometoxi.

"Heteroarilo" como grupo o parte de un grupo indica un resto aromático monocíclico o multicíclico de 5 a 10 átomos en el anillo en el que uno o más, preferentemente uno, dos, o tres, del átomo(s) del anillo está(n) seleccionado(s) entre nitrógeno, oxígeno o azufre, siendo el resto de los átomos del anillo átomos de carbono. Los anillos heteroarilo representativos incluyen, no están limitados a, pirrolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, pirazolilo.

"Heteroaralquilo" se refiere a un radical -(alquileo)-R en el que R es heteroarilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo, piridinilmetilo, 1- o 2-furaniletilo, imidazolilmetilo.

"Heterociclilo" se refiere a un radical mono o bicíclico, saturado o parcialmente insaturado de 5 o 6 átomos de carbono en el anillo en el que uno o más, preferentemente uno, dos, o tres de los átomos de carbono del anillo han sido sustituidos con un heteroátomo seleccionado entre -N=, -N-, -O-, -S-, -SO-, o -S(O)₂- y además en el que uno o dos átomos del anillo están opcionalmente sustituidos con un grupo ceto (-CO-). El anillo heterociclilo está opcionalmente condensado a un anillo cicloalquilo, arilo o heteroarilo como se define en la presente invención. Los ejemplos representativos incluyen, no están limitados a, imidazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolino-1-óxido, tiomorfolino-1,1-dióxido, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1-oxo-tetrahidrotiopiranilo, 1,1-dioxotetrahidropiranilo, indolinilo, piperazinilo, piperidilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, quinuclidinilo.

"Hidroxi" significa el radical -OH. A menos que se indique lo contrario, los compuestos de la invención que contienen radicales hidroxi incluyen sus derivados protegidos. Los grupos protectores adecuados para restos hidroxi incluyen bencilo.

"Isómeros" significa compuestos de Fórmula (I) que tienen fórmulas moleculares idénticas, pero que difieren en la naturaleza o secuencia de unión de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio. Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan "diastereoisómeros" y los estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles se denominan "enantiómeros" o algunas veces "isómeros ópticos". Un átomo de carbono unido a cuatro sustituyentes no idénticos se denomina "centro quiral". Un compuesto con un centro quiral que tiene dos formas enantioméricas de quiralidad opuesta se denomina "mezcla racémica". Un compuesto que tiene más de un centro quiral tiene 2^{n-1} pares de enantiómeros, en la que n es el número de centros quirales. Los compuestos con más de un centro quiral pueden existir como diastereómero individual o como mezcla de diastereómeros, denominada "mezcla diastereomérica". Cuando hay presente un centro quiral, un estereoisómero se puede caracterizar por la configuración absoluta de ese centro quiral. La configuración absoluta se refiere a la disposición en el espacio de los sustituyentes unidos al centro quiral. Los enantiómeros se caracterizan por la configuración absoluta de sus centros quirales y se describen por las reglas de secuenciación R- y S- de Cahn, Ingold y Prelog. Las convenciones para la nomenclatura estereoquímica, los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros son muy conocidos en la técnica (por ejemplo, véase "Advanced Organic Chemistry", cuarta edición, March, Jerry, John Wiley & Sons, Nueva York, 1992). Se entiende que los nombres e ilustraciones usados en el presente documento para describir compuestos de Fórmula (I) se pretende que cubran todos los posibles estereoisómeros.

20 "Amino monosustituido" se refiere a un radical -NHR en el que R es alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, o acilo como se define en la presente invención. Los ejemplos representativos incluyen, no están limitados a, metilamino, fenilamino, bencilamino, cicloalquilmetilamino, acetilamino, trifluoroacetilo.

25 "Nitro" significa el radical -NO₂.

"Opcional" u "opcionalmente" o "puede estar" significa que puede o puede no producirse el evento o circunstancia descrito posteriormente, y que la descripción incluye casos en los que ocurre el evento o circunstancia y casos en que no lo hace. Por ejemplo, la frase "en el que el anillo aromático en R^a está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo" significa que el anillo aromático puede estar o puede no estar sustituido con alquilo para que entre dentro del alcance de la invención.

En el presente documento también se describen derivados de N-óxido de un compuesto de Fórmula (I). "Derivado de N-óxido" significa un compuesto de Fórmula (I) en el que un átomo de nitrógeno se encuentra en un estado oxidado (es decir, N → O), por ejemplo, N-óxido de piridina, y que posee la actividad farmacológica deseada.

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

40 "Farmacéuticamente aceptable" significa que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que generalmente es segura, no tóxica y no indeseable biológicamente ni de ninguna otra manera e incluye que es aceptable para su uso veterinario así como para uso farmacéutico en seres humanos.

"Sales farmacéuticamente aceptables" significa sales de compuestos de Fórmula (I) que son farmacéuticamente aceptables, como se ha definido anteriormente, y que poseen la actividad farmacológica deseada. Tales sales incluyen sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico; o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido heptanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido o-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metilsulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbicio[2.2.2]oct-2-en-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 4,4'-metilen-bis-(3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido terc-butilacético, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico.

Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen sales de adición de bases que se pueden formar cuando los protones ácidos presentes son capaces de reaccionar con bases inorgánicas u orgánicas. Las bases inorgánicas aceptables incluyen hidróxido sódico, carbonato sódico, hidróxido de potasio, hidróxido de aluminio e hidróxido de

calcio. Las bases orgánicas aceptables incluyen etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina.

"Profármaco" significa un compuesto que se puede convertir *in vivo* por medios metabólicos (por ejemplo, por hidrólisis) en un compuesto de Fórmula (I). Por ejemplo, un éster de un compuesto de Fórmula (I) que contiene un grupo hidroxilo se puede convertir por hidrólisis *in vivo* en la molécula parental. De manera alternativa un éster de un compuesto de Fórmula (I) que contiene un grupo carboxi se puede convertir por hidrólisis *in vivo* en la molécula parental. Los ésteres adecuados de los compuestos de Fórmula (I) que contienen un grupo hidroxilo, son por ejemplo acetatos, citratos, lactatos, tartratos, malonatos, oxalatos, salicilatos, propionatos, succinatos, fumaratos, maleatos, metilen-bis-b-hidroxinaftoatos, gentisatos, isetionatos, di-p-toluoiltartratos, metilsulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, p-toluenosulfonatos, ciclohexilsulfamatos y quinatos. Los ésteres adecuados de los compuestos de Fórmula (I) que contienen un grupo carboxi son, por ejemplo, los descritos por Leinweber, F.J. Drug Metab. Res., 1987, 18, página 379. Se puede formar una clase especialmente útil de ésteres de compuestos de Fórmula (I) que contienen un grupo hidroxilo a partir de restos ácidos seleccionados entre los descritos por Bundgaard y col., J. Med. Chem., 1989, 32, pp 2503-2507, e incluyen (aminometil)-benzoatos sustituidos, por ejemplo, dialquilamino-metilbenzoatos en los que los dos grupos alquilo pueden estar unidos juntos y/o interrumpidos por un átomo de oxígeno o por un átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido, por ejemplo, un átomo de nitrógeno alquilado, más especialmente (morfolinometil)benzoatos, por ejemplo 3- o 4-(morfolinometil)-benzoatos, y (4-alkilpiperazin-1-il)benzoatos, por ejemplo 3- o 4-(4-alkilpiperazin-1-il) benzoatos.

"Derivados protegidos" significa derivados de compuestos de Fórmula (I) en los que un sitio o sitios reactivos están bloqueados con grupos protectores. Los derivados protegidos de compuestos de Fórmula (I) son útiles en la preparación de compuestos de Fórmula (I) o pueden ser en sí mismos inhibidores activos de la cisteína proteasa (tal como la cathepsina S). Una lista exhaustiva de grupos protectores adecuados se puede encontrar en T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición, John Wiley & Sons, Inc. 1999.

La expresión "... en el que el anillo aromático o alicíclico en R^2 , R^4 , o R^6 está opcionalmente sustituido con uno a tres R^a , R^d , o R^e , respectivamente..." se refiere a todos los grupos unidos a R^2 , R^4 , o R^6 que contienen un anillo aromático o alicíclico que está opcionalmente sustituido con uno a tres R^a , R^d , o R^e respectivamente. El anillo aromático o alicíclico puede estar unido directamente a R^2 , R^4 o R^6 o formar parte de un grupo que está unido directamente a R^2 , R^4 o R^6 .

"Cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad que, cuando se administra a un animal para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar ese tratamiento para la enfermedad.

"Tratamiento" o "tratar" significa toda administración de un compuesto de la presente invención e incluye:

1) prevenir que ocurra la enfermedad en un animal que puede estar predispuesto a la enfermedad pero que todavía no ha experimentado o mostrado la patología o sintomatología de la enfermedad,

2) inhibir la enfermedad en un animal que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad (es decir, detener el desarrollo posterior de la patología y/o sintomatología), o

3) mejorar la enfermedad en un animal que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad (es decir, revertir la patología y/o sintomatología).

"Tratamiento" o "tratar" con respecto a la terapia de combinación (es decir, el uso con un producto biológico) significa cualquier administración de un compuesto de la presente invención e incluye:

1) prevenir que ocurra la respuesta inmune en un animal que puede estar predispuesto a la respuesta inmune, pero que todavía no ha experimentado o mostrado la patología o sintomatología de la respuesta inmune;

2) inhibir la respuesta inmune en un animal que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la respuesta inmune (es decir, detener el desarrollo posterior de la patología y/o sintomatología); o

3) mejorar la respuesta inmune en un animal que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la respuesta inmune (es decir, reducir en grado o severidad, o extensión o duración, las manifestaciones evidentes de la respuesta inmune o revertir la patología y/o sintomatología, por ejemplo, reducir la unión y presentación de péptidos antigénicos por moléculas del MHC de clase II, reducir la activación de los linfocitos T y linfocitos B,

reducción de la respuesta humoral y respuesta mediada por células y, según sea apropiado para la respuesta inmune particular, reducción de la inflamación, congestión, dolor, necrosis, reducción en la pérdida de la eficacia de un agente biológico).

- 5 Los compuestos de esta invención se pueden preparar mediante los métodos representados en los esquemas de reacción mostrados a continuación. Estos esquemas son meramente ilustrativos de algunos métodos mediante los cuales se pueden sintetizar los compuestos de esta invención.

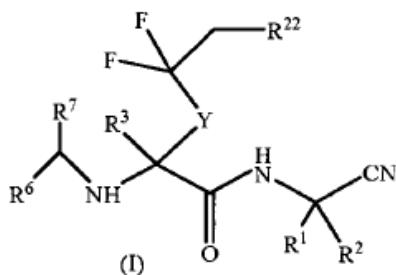
Los materiales de partida y reactivos utilizados en la preparación de estos compuestos están disponibles en
 10 proveedores comerciales tales como, por ejemplo, Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, Wis.), Bachem (Torrance, Calif.), o Sigma (St. Louis, Mo.), o se preparan mediante métodos conocidos por los expertos en la materia siguiendo los procedimientos establecidos en referencias tales como Reagents for Organic Synthesis de Fieser y Fieser, Volúmenes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Chemistry of Carbon Compounds, de Rodd, Volúmenes 1-5 y
 15 Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volúmenes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), Advanced Organic Chemistry de March, (John Wiley and Sons, cuarta Edición) y Comprehensive Organic Transformations de Larock (VCH Publishers Inc., 1989).

Los materiales de partida y los productos intermedios de la reacción se pueden aislar y purificar si así se desea usando técnicas convencionales, incluyendo pero no limitado a filtración, destilación, cristalización, y cromatografía.
 20 Esos materiales se pueden caracterizar utilizando medios convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.

A menos que se especifique lo contrario, las reacciones descritas en el presente documento tienen lugar a presión atmosférica en un intervalo de temperaturas de -78 °C a 150 °C, más preferentemente de 0 °C a 125 °C, y lo más
 25 preferentemente a temperatura ambiente (o normal), por ejemplo, a 20 °C.

En las reacciones descritas a continuación, puede ser necesario proteger los grupos funcionales reactivos, por ejemplo, los grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxi, cuando se desea que estos se encuentren en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Se pueden utilizar grupos protectores
 30 convencionales de acuerdo con la práctica habitual, por ejemplo, véase T.W. Greene y P.G.M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1999.

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar procediendo como en el Esquema de Reacción 1 a continuación, donde la Fórmula I es



35

en la que:

40

R¹ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, o alcoxialquilo;

R² es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, ciano, o -alquilen-XR⁹ (en la que X es -O-, -NR¹⁰-, -CONR¹¹-, -S(O)_{n1}-, -NR¹²CO-, -CO-, o -C(O)O-, en la que n1 es 0-2 y R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² son
 45 independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo); en el que el anillo aromático o alicíclico en R² está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres R^a seleccionados independientemente entre alquilo, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, haloalcoxi, halo, carboxi,

alcoxicarbonilo, amino, amino monosustituido, amino disustituido, nitro, ariloxi, benciloxi, acilo, o arilsulfonilo, y además en el que el anillo aromático o alicíclico en R^a está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, halo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxi, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi o alcoxicarbonilo; o

5

R^1 y R^2 tomados junto con el átomo de carbono al que tanto R^1 como R^2 están unidos forman

(i) cicloalquileo opcionalmente sustituido con uno o dos R^b seleccionados independientemente entre alquilo, halo, alquilamino, dialquilamino, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, alcoxicarbonilo, o ariloxicarbonilo;

10

(ii) un anillo heterociclilalquileo de cuatro átomos; o

(iii) heterociclilalquileo opcionalmente sustituido con uno a cuatro R^c seleccionados independientemente entre alquilo, haloalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alcoxialquioxialquilo, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, aminoalquilo, acilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, $-S(O)_{n2}R^{14}$, $-alquileo-S(O)_{n2}R^{15}$, $-COOR^{16}$, $-alquileo-COOR^{17}$, $-CONR^{18}R^{19}$, o $-alquileo-CONR^{20}R^{21}$ (en las que $n2$ es 0-2 y R^{14} - R^{18} y R^{20} son independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, o heterociclilo y R^{19} y R^{21} son independientemente hidrógeno o alquilo); en el que el anillo aromático o alicíclico en los grupos unidos a cicloalquileo o heterociclilalquileo está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, ariloxicarbonilo, alcoxi, hidroxi, haloalcoxi, halo, carboxi, alcoxicarbonilo, amino, amino monosustituido, amino disustituido, o acilo;

25 R^3 es hidrógeno o alquilo;

R^6 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, o $-alquileo-X^2-R^{25}$ (en la que X^2 es $-NR^{26}$, $-O-$, $-S(O)_{n4}-$, $-CO-$, $-COO-$, $-OCO-$, $-NR^{26}CO-$, $-CONR^{26}$, $-NR^{26}SO_2-$, $-SO_2NR^{26}$, $-NR^{26}COO-$, $-OCONR^{26}$, $-NR^{26}CONR^{27}$, o $-NR^{26}SO_2NR^{27}$, en las que R^{26} y R^{27} son independientemente hidrógeno, alquilo, o acilo, $n4$ es 0-2, y R^{25} es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo), en el que dicha cadena alquileo en R^6 está opcionalmente sustituida con uno a seis halo y los anillos aromáticos o alicíclicos en R^6 están opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres R^e seleccionados independientemente entre alquilo, halo, hidroxi, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, oxo, ciano, nitro, acilo, arilo, aralquilo, ariloxi, aralquilo, arilsulfonilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heteroariloxi, heteroaralquilo, heteroarilsulfonilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, o aminoalquilo, y además en el que el anillo aromático o alicíclico en R^e está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^f seleccionados independientemente entre alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, halo, hidroxi, carboxi, ciano, nitro, arilo o cicloalquilo;

40

R^7 es haloalquilo o haloalcoxi, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con alcoxi o alcoxialquilo;

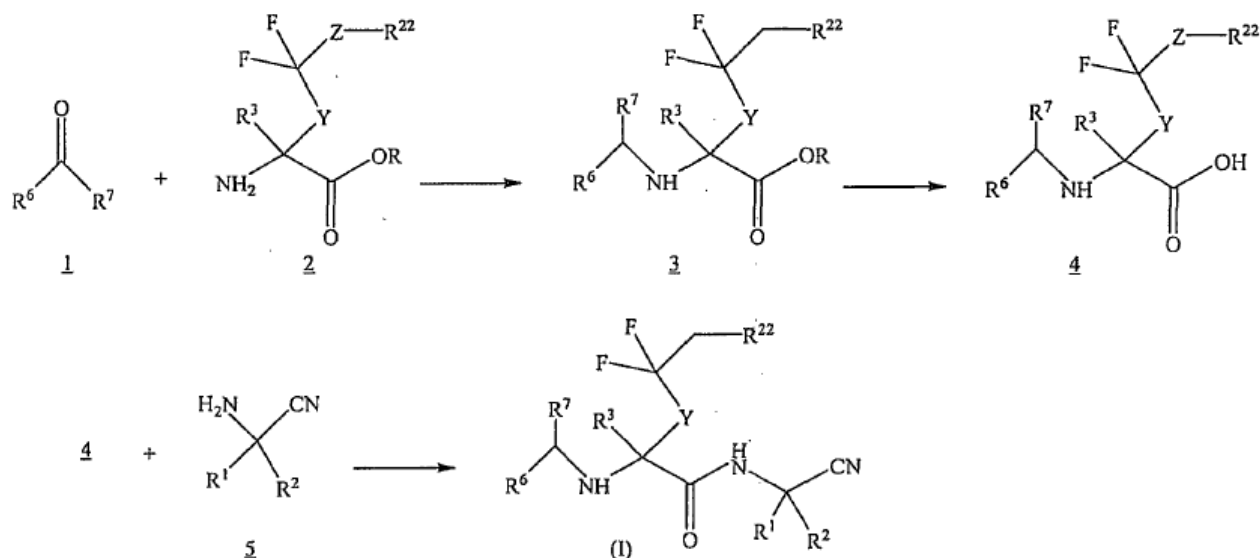
R^{22} es hidrógeno, flúor, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, o heterociclilalquilo, en el que el anillo aromático o alicíclico en R^{22} está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres R^d seleccionados independientemente entre alquilo, haloalquilo, alcoxi, hidroxi, haloalcoxi, halo, nitro, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, amino, amino monosustituido, amino disustituido, o acilo; e

45

Y es $-alquileo-$ o $-alquileo-O-$, en el que el grupo alquileo está opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de flúor.

50

Esquema de reacción 1



La reacción de una cetona de fórmula 1 con un α -amino éster de fórmula 2 en la que R es un grupo protector de carboxi, preferentemente un grupo alquilo, preferentemente metilo, en condiciones de reacción de aminación reductora proporcionan un compuesto de fórmula 3. La reacción se lleva a cabo en presencia de un agente deshidratante adecuado tal como TiCl_4 , sulfato de magnesio, trifluoroacetato de isopropilo, en presencia de una base tal como diisopropiletilamina, o piridina, y en un disolvente orgánico adecuado tal como cloruro de metileno para dar una imina. La imina se reduce con un agente reductor adecuado tal como borohidruro sódico, o cianoborohidruro sódico, en un disolvente orgánico adecuado tal como metanol o etanol.

A continuación el compuesto 4 se hace reaccionar con un α -aminoacetonitrilo de fórmula 5 para dar un compuesto de Fórmula (I). La reacción normalmente se lleva a cabo en presencia de un agente de acoplamiento adecuado (tal como por ejemplo, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitrispirrolidinofosfonio (PyBOP[®]), hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N',N',N'-tetrametil-uronio (EBTU), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,3,3-tetrametil-uronio (HATU), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (BDC), o 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC)), opcionalmente en presencia de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT), y una base tal como N,N-diisopropiletilamina, trietilamina, N-metilmorfolina. La reacción normalmente se lleva a cabo de 20 a 30 °C, preferentemente a 25 °C, y normalmente requiere de 2 a 24 h para completarse. Son disolventes de reacción adecuados los disolventes orgánicos inertes tales como disolventes orgánicos halogenados (por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo), acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, disolventes etéreos tales como tetrahidrofurano, dioxano.

De manera alternativa, la etapa de acoplamiento anterior se puede llevar a cabo en primer lugar convirtiendo 4 en un derivado de ácido activo tal como éster de succinimida y a continuación haciéndolo reaccionar con una amina de fórmula 5. La reacción normalmente requiere de 2 a 3 h para completarse. Las condiciones utilizadas en esta reacción dependen de la naturaleza del derivado de ácido activo. Por ejemplo, si se trata de un derivado cloruro de ácido de 4, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base adecuada (por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina). Son disolventes de reacción adecuados los disolventes orgánicos polares tales como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, diclorometano, o cualquiera de sus mezclas adecuadas.

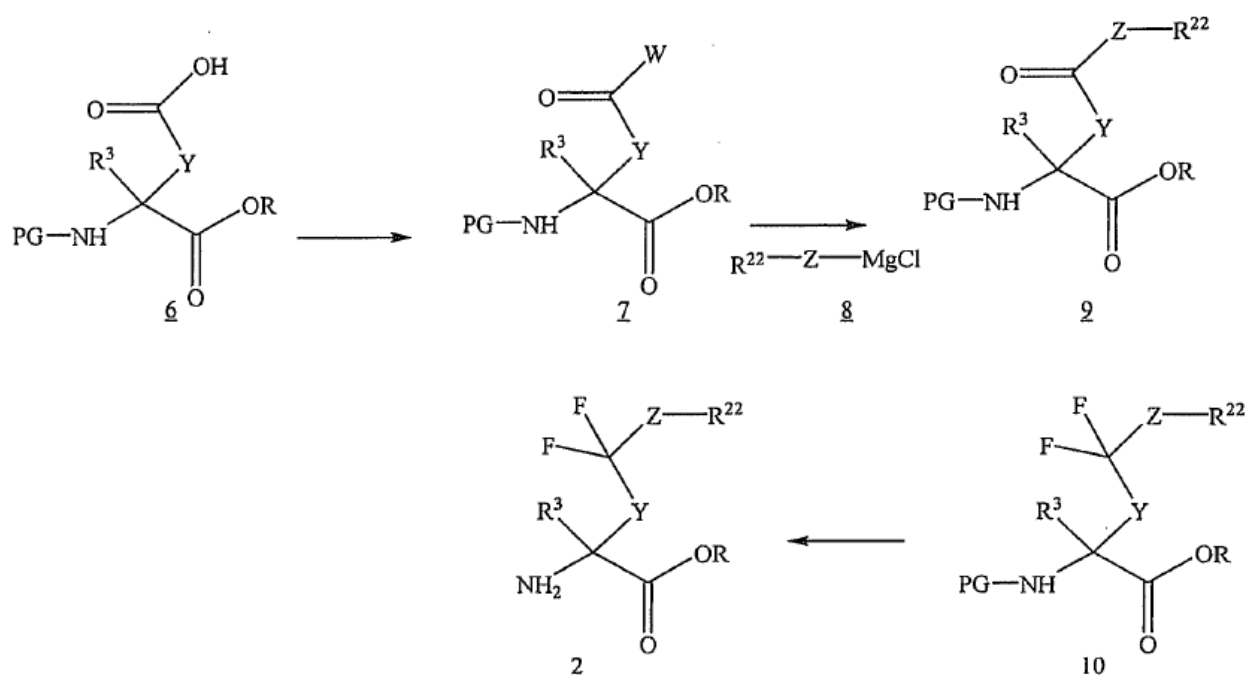
El método anterior también se puede utilizar para preparar compuestos de Fórmula (I) en la que R^8 es distinto de hidrógeno utilizando el procedimiento descrito en el método (i) anterior, mediante la sustitución de R^6COH con una cetona de fórmula $\text{R}^7\text{R}^6\text{CO}$ y a continuación el tratamiento del aminal cíclico resultante con $\text{R}^8\text{Li}/\text{R}^8\text{MgX}$, seguido de oxidación para dar el ácido libre. A continuación el ácido libre se condensa con 5 en las condiciones descritas anteriormente para dar el compuesto (I).

Será evidente para el experto en la materia, que los compuestos de Fórmula (I) también se pueden preparar condensando en primer lugar 5 con el aminoácido N-protégido de fórmula 2 en la que R es hidrógeno, seguido por la eliminación del grupo protector de amino y la reacción del compuesto amino libre con un compuesto de fórmula 1

como se describe en el Esquema 1 anterior. Los grupos protectores de aminoácidos y las condiciones de reacción adecuados para ponerlos y eliminarlos se pueden encontrar en Greene, T.W.; y Wuts, P.G.M.; *Protecting Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Inc. 1999.

- 5 Los compuestos de fórmula 1 tal como 2,2,2-trifluorometilacetofenona y 2,2,2-trifluorometil-4-fenilfeniletanona están disponibles en el mercado. Otros se pueden preparar mediante métodos muy conocidos en la técnica. Los α -amino ésteres de fórmula 2 pueden estar disponibles en el mercado o se pueden preparar mediante métodos muy conocidos en la técnica. Por ejemplo, los compuestos de fórmula 2 se pueden preparar como se muestra a continuación en el Método (i).

10

Método (i)

15

Un α -amino éster de fórmula 6, en la que PG es un grupo protector (tal como, por ejemplo, Boc), se halogena (fórmula 7, W = Br, Cl o I) y a continuación se hace reaccionar con un cloruro de magnesio sustituido de fórmula 8 para dar el amino éster sustituido de fórmula 9, que a su vez se somete a difluoración por reacción con una fuente de átomos de flúor, tales como por ejemplo trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST) o Deoxofluor. El difluorocompuesto resultante de fórmula 10 a continuación se desprotege para dar el α -amino éster de fórmula 2 o una de sus sales.

20

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

- 25 Un compuesto de Fórmula (I) en la que R^6 es un anillo aromático sustituido con halo se puede hacer reaccionar con ácido borónico en condiciones de reacción de acoplamiento de Suzuki apropiadas catalizada por paladio para proporcionar un compuesto correspondiente de Fórmula (I) en la que R^6 además está sustituido con un anillo de arilo o heteroarilo.
- 30 Un compuesto de Fórmula (I) que contiene un grupo hidroxilo se puede preparar por desalquilación/bencilación de un sustituyente alcoxi/benciloxi: los que contienen un grupo ácido, por hidrólisis de un grupo éster; y los que contienen un grupo ciano, por desplazamiento de un átomo de bromo a los compuestos correspondientes de Fórmula (I). Un compuesto de Fórmula (I) que contiene un grupo halo tal como cloro se puede convertir en un compuesto correspondiente de Fórmula (I) que contiene un metilio mediante tratamiento con tiometóxido sódico. El grupo

metilitio se puede oxidar al metilsulfonilo usando un agente oxidante adecuado, tal como OXONE[®]. Un compuesto de Fórmula (I) que contiene un grupo ciano se puede convertir en un compuesto correspondiente que contiene carboxi por hidrólisis del grupo ciano. El grupo carboxi, a su vez, se puede convertir en un grupo éster.

- 5 Un compuesto de Fórmula (I) se puede preparar como sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable haciendo reaccionar la forma de base libre del compuesto con un ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable. De manera alternativa, una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) se puede preparar haciendo reaccionar la forma de ácido libre del compuesto con una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable. Ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados para la preparación de
- 10 las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I) se exponen en la sección de definiciones en el presente documento. De manera alternativa, las formas salinas de los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar usando sales de los materiales de partida o intermedios.

- Las formas de ácido o de base libres de los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar a partir de la sal de
- 15 adición de base correspondiente o de sal de adición de ácido. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I) en una forma salina de adición de ácido se puede convertir en la base libre correspondiente por tratamiento con una base adecuada (por ejemplo, solución de hidróxido de amonio, o hidróxido sódico). Un compuesto de Fórmula (I) en una forma salina de adición de base se puede convertir en el ácido libre correspondiente por tratamiento con un ácido adecuado (por ejemplo, ácido clorhídrico, etc.).

- 20 Los N-óxidos de los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar mediante métodos conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, los N-óxidos se pueden preparar por tratamiento de una forma no oxidada del compuesto de Fórmula (I) con un agente oxidante (por ejemplo, ácido trifluoroperacético, ácido permaleico, ácido perbenzoico, ácido peracético, ácido meta-cloroperoxibenzoico) en un disolvente orgánico inerte adecuado (por ejemplo, un
- 25 hidrocarburo halogenado tal como diclorometano) a 0 °C aproximadamente. De manera alternativa, los N-óxidos de los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar a partir del N-óxido de un material de partida apropiado.

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

- Los derivados de profármacos de los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar mediante métodos conocidos por los expertos en la materia (por ejemplo, para más detalles véase Saulnier y col. (1994), Bioorganic and Medicinal
- 35 Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985). Por ejemplo, los profármacos apropiados se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto no derivado de Fórmula (I) con un agente de carbamitación adecuado (por ejemplo, 1,1-aciloxialquilcarbonocloridato, o para-nitrofenilcarbonato).

- Los derivados protegidos de los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar por medios conocidos por los
- 40 expertos en la materia. Una descripción detallada de las técnicas aplicables para la generación de grupos protectores y su eliminación se puede encontrar en T.W. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, tercera edición, John Wiley & Sons, Inc. 1999.

- Los compuestos de la presente invención se pueden preparar o formarse convenientemente durante el proceso de la
- 45 invención como solvatos (por ejemplo hidratos). Los hidratos de los compuestos de la presente invención se pueden preparar convenientemente por recristalización en una mezcla de disolvente acuoso/orgánico, usando disolventes orgánicos tales como dioxina, tetrahidrofurano o metanol.

- Los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar como sus estereoisómeros individuales haciendo reaccionar una
- 50 mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoisoméricos, separando los diastereómeros y recuperando el enantiómero ópticamente puro. Aunque la resolución de enantiómeros se puede llevar a cabo utilizando derivados diastereoisómeros covalentes de los compuestos de Fórmula (I), se prefieren los complejos disociables (por ejemplo, sales diastereoisoméricas cristalinas). Los diastereómeros tienen propiedades físicas distintas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de
- 55 ebullición, solubilidades, reactividad, etc.) y se pueden separar fácilmente aprovechando estas diferencias. Los diastereómeros se pueden separar por cromatografía o, preferentemente, mediante técnicas de separación/resolución basadas en diferencias en la solubilidad. El enantiómero ópticamente puro se recupera entonces, junto con el agente de resolución, por cualquier medio práctico que no produzca la racemización. Una descripción más detallada de las técnicas aplicables a la resolución de estereoisómeros de compuestos a partir de

su mezcla racémica se puede encontrar en Jean Jacques Andre Collet, Samuel H. Wilen, Enantiomers, Racemates and Resolutions, John Wiley & Sons, Inc. (1981).

En la práctica de esta invención se usan varios procesos para la generación o purificación de agentes biológicos. Los métodos para la preparación de agentes biológicos son muy conocidos en la técnica como se describe a continuación.

Se preparan anticuerpos monoclonales usando técnicas convencionales, muy conocidas en la materia, tales como el método de Kohler y Milstein, Nature 1975, 256: 495, o una modificación del mismo, tal como se describe por Buck y col. 1982, In Vitro 18: 377. Normalmente, un ratón o rata se inmuniza con el derivado de MenB PS conjugado a un portador de proteínas, se estimula y se extrae el bazo (y opcionalmente varios ganglios linfáticos grandes) y se disocia en células individuales. Si se desea, las células del bazo se pueden seleccionar (después de la eliminación de las células no específicamente adherentes) aplicando una suspensión celular a una placa o pocillo recubierto con el antígeno. Los linfocitos B, que expresan la inmunoglobulina unida a membrana específica para el antígeno, se unirán a la placa, y al lavar no serán arrastrados con el resto de la suspensión. Los linfocitos B resultantes, o todas las células de bazo disociadas, a continuación son inducidas a fusionarse con células de mieloma para formar hibridomas. Líneas de mieloma murino representativas para su uso en las hibridaciones incluyen las disponibles en la American Type Culture Collection (ATCC).

Se pueden formar anticuerpos quiméricos compuestos de secuencias humanas y no humanas de aminoácidos a partir de las moléculas de anticuerpo monoclonal de ratón para reducir su inmunogenicidad en seres humanos (Winter y col. Nature 1991 349:293; Lobuglio y col. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 1989 86:4220; Shaw y col. J. Immunol. 1987 138:4534; y Brown y col. Cancer Res. 1987 47:3577; Riechmann y col. Nature 1988 332:323; Verhoeyen y col. Science 1988 239:1534; y Jones y col. Nature 1986 321:522; publicación EP No. 519.596, publicada el 23 de diciembre de 1992; y la Publicación de Patente del Reino Unido No. GB 2276169, publicada el 21 de septiembre de 1994).

Se pueden producir fragmentos de moléculas de anticuerpo, por ejemplo, las moléculas F(ab')₂, Fv y sFv, que pueden exhibir propiedades de unión inmunológicas de la molécula de anticuerpo monoclonal parental usando técnicas conocidas. Inbar y col. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 1972 69:2659; Hochman y col. Biochem. 1976 15:2706; Ehrlich y col. Biochem. 1980 19:4091; Huston y col. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 1988 85(16):5879; y Patentes de Estados Unidos No. 5.091.513 y 5.132.405, y Patente de Estados Unidos No. 4.946.778.

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

Las secuencias codificantes para las porciones de las cadenas pesada y ligera de las moléculas Fab seleccionadas de la biblioteca de presentación en fagos se pueden aislar o sintetizar, y clonarse en cualquier vector o replicón adecuado para su expresión. Se puede utilizar cualquier sistema de expresión adecuado, incluyendo, por ejemplo, bacterias, levaduras, insectos, anfibios y sistemas de mamíferos. Los sistemas de expresión en bacterias incluyen los descritos en Chang y col. Nature 1978 275:615, Goeddel y col. Nature 1979 281:544, Goeddel y col. Nucleic Acids Res. 1980 8:4057, solicitud europea No. EP 36.776, Patente de Estados Unidos No. 4.551.433, deBoer y col. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1983 80:21-25, y Siebenlist y col. Cell 1980 20:269.

Los sistemas de expresión en levaduras incluyen los descritos en Hinnen y col. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1978 75:1929, Ito y col. J. Bacteriol. 1983 153:163, Kurtz y col. Mol. Cell. Biol. 1986 6:142, Kunze y col. J. Basic Microbiol. 1985 25:141, Gleeson y col. J. Gen. Microbiol. 1986 132:3459, Roggenkamp y col. Mol. Gen. Genet. 1986 202:302, Das y col. J. Bacteriol. 1984 158:1165, De Louvencourt y col. J. Bacteriol. 1983 154:737, Van den Berg y col. Bio/Technology 1990 8:135, Kunze y col. J. Basic Microbiol. 1985 25:141, Cregg y col. Mol. Cell. Biol. 1985 5:3376, Patentes de Estados Unidos Nos. 4.837.148 y 4.929.555, Beach y col. Nature 1981 300:706, Davidow y col. Curr. Genet. 1985 10:380, Gaillardin y col. Curr. Genet. 1985 10:49, Ballance y col. Biochem. Biophys. Res. Common. 1983 112:284-289, Tilburn y col., Gene 1983 26:205-221, Yelton y col. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1984 81:1470-1474, Kelly y col. EMBO J. 1985 4:475479; solicitud europea No. EP 244.234, y la publicación internacional No. WO 91/00357.

La expresión de genes heterólogos en insectos se puede conseguir como se describe en la Patente de Estados Unidos No. 4.745.051, Solicitudes Europeas Nos. EP 127.839 y EP 155.476, Vlak y col. J. Gen. Virol. 1988 69:765-

- 776, Miller y col. Ann. Rev. Microbiol. 1988 42:177, Carbonell y col. Gene 1988 73:409, Maeda y col. Nature 1985 315:592-594, Lebacqz-Verheyden y col. Mol. Cell. Biol. 1988 8:3129, Smith y col. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1985 82:8404, Miyajima y col. Gene 1987 58:273, y Martin y col. DNA 1988 7:99. Se describen numerosas cepas de baculovirus y sus variantes y las correspondientes células hospedadoras permisivas para insectos en Luckow y col. 5 Bio/Technology 1988 6:47-55, Miller y col. GENETIC ENGINEERING, Setlow, J. K. y col. eds., Vol. 8, Plenum Publishing, pp. 1986 277-279, y Maeda y col. Nature 1985 315:592-594.

La expresión en mamíferos se puede llevar a cabo como se describe en Dijkema y col. EMBO J. 1985 4:761, Gorman y col. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1982 79:6777, Boshart y col. Cell 1985 41:521, y en la Patente de Estados 10 Unidos No. 4.399.216. Otras características de expresión de mamíferos se pueden facilitar como se describe en Ham y col. Meth. Enz. 1979 58:44, Barnes y col. Anal. Biochem. 1980 102:255, Patentes de Estados Unidos Nos. 4.767.704, 4.657.866, 4.927.762, 4.560.655 y Patente de Estados Unidos reeditada No. RE 30.985, y en las publicaciones internacionales Nos. WO 90/103430, WO 87/00195. La producción de vectores adenovíricos recombinantes se describe en la Patente de Estados Unidos No. 6.485.958. La toxina botulínica de tipo A se puede 15 obtener estableciendo y haciendo crecer cultivos de *Clostridium botulinum* en un fermentador y recogiendo y purificando la mezcla fermentada de acuerdo con procedimientos conocidos. Se puede utilizar cualquiera de los métodos de producción de proteínas descritos anteriormente para proporcionar el agente biológico que se beneficie de la presente invención.

- 20 Los compuestos de la invención son inhibidores selectivos de las cisteína proteasas tales como la catepsina S, K, B, y/o F, y, en particular, la catepsina S, y en consecuencia son útiles para tratar enfermedades en las que la actividad de la cisteína proteasa contribuye a la patología y/o sintomatología de la enfermedad. Por ejemplo, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de trastornos autoinmunes, incluyendo, pero no limitados a, diabetes de aparición juvenil, psoriasis, esclerosis múltiple, pénfigo vulgar, enfermedad de Graves, miastenia grave, lupus 25 eritematoso sistémico, artritis reumatoide y tiroiditis de Hashimoto; trastornos alérgicos, incluyendo, pero no limitado a, asma; y respuestas inmunes alógenas, incluyendo, pero no limitado a, trasplantes de órganos o injertos de tejido y endometriosis; y dolor.

La catepsina S también está implicada en trastornos relacionados con una elastólisis excesiva, como la enfermedad 30 pulmonar obstructiva crónica (por ejemplo, enfisema), bronquiolitis, elastólisis excesiva de las vías aéreas en asma y bronquitis, pneumonitis y enfermedades cardiovasculares como la ruptura de la placa y ateroma. La catepsina S está implicada en la formación de fibrillas y, por lo tanto, los inhibidores de la catepsina S son útiles en el tratamiento de la amiloidosis sistémica.

- 35 Las actividades inhibitoras de la cisteína proteasa de los compuestos de la invención se pueden determinar mediante métodos conocidos por los expertos en la materia. Son conocidos ensayos *in vitro* adecuados para medir la actividad proteasa y su inhibición por compuestos de ensayo. Normalmente, el ensayo mide la hidrólisis inducida por la proteasa de un sustrato a base de péptidos.

- 40 Los detalles de los ensayos para medir la actividad inhibidora de la proteasa se exponen en los Ejemplos Biológicos 1-5, más adelante.

En general, los compuestos de la invención se administrarán en cantidades terapéuticamente eficaces mediante cualquiera de los modos habituales y aceptables conocidos en la técnica, ya sea solos o en combinación con uno o 45 más agentes terapéuticos. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede variar ampliamente dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto usado y otros factores. Por ejemplo, las cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de la invención pueden variar de 10 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g/kg}$) por día a 100 miligramos por kilogramo de peso corporal (mg/kg) por día, normalmente de 100 $\mu\text{g/kg/día}$ a 10 mg/kg/día . Por lo tanto, una cantidad terapéuticamente eficaz 50 para un paciente humano de 80 kg puede variar de 1 mg/día a 8 g/día , normalmente de 1 mg/día a 800 mg/día . En general, un experto en la materia, que actúe basándose en el conocimiento personal y la descripción de este documento, será capaz de determinar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención para tratar una enfermedad dada.

- 55 Los compuestos de la invención se pueden administrar como composiciones farmacéuticas por una de las siguientes vías: oral, sistémica (por ejemplo, transdérmica, intranasal o por supositorio) o parenteral (por ejemplo, intramuscular, intravenosa o subcutánea). Las composiciones pueden adoptar la forma de comprimidos, píldoras, cápsulas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, soluciones, suspensiones, elixires, aerosoles o cualquier otra composición apropiada y, en general, están compuestas de un compuesto de la invención en

combinación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los excipientes aceptables son no tóxicos, ayudan a la administración y no afectan adversamente al beneficio terapéutico del principio activo. Ese excipiente puede ser cualquier sólido, líquido, semisólido o, en el caso de una composición en aerosol, un excipiente gaseoso que generalmente está disponible para el experto en la materia.

5

Excipientes farmacéuticos sólidos incluyen almidón, celulosa, talco, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, yeso, gel de sílice, estearato de magnesio, estearato sódico, monoestearato de glicerol, cloruro sódico, o leche descremada en polvo. Los excipientes líquidos y semisólidos se pueden seleccionar entre agua, etanol, glicerol, propilenglicol y varios aceites, incluyendo los del petróleo, de origen animal, vegetal o sintético (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo). Los vehículos líquidos preferidos, en particular para soluciones inyectables, incluyen agua, solución salina, dextrosa acuosa y glicoles.

10

La cantidad de un compuesto de la invención en la composición puede variar ampliamente dependiendo del tipo de formulación, el tamaño de la dosis unitaria, el tipo de excipientes y otros factores conocidos por los expertos en materia de ciencias farmacéuticas. En general, una composición de un compuesto de la invención para tratar una enfermedad dada comprenderá del 0,01 % en peso al 10 % en peso, preferentemente del 0,3 % en peso al 1 % en peso, de principio activo, siendo el resto el excipiente o excipientes. Preferentemente, la composición farmacéutica se administra en una única forma de dosificación unitaria para el tratamiento continuo o en una única forma de dosificación unitaria *ad libitum* cuando se requiere específicamente el alivio de los síntomas. Las formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de la invención se describen en los Ejemplos de Formulación siguientes.

15

20

Ejemplos de síntesis

25

La presente invención se ejemplifica adicionalmente mediante los siguientes ejemplos que ilustran la preparación de compuestos de la invención y sus intermedios.

Ejemplo de síntesis 1

30

Síntesis de clorhidrato de 1-aminociclopropanocarbonitrilo



35

Una mezcla de benzofenona imina (25 g, 0,138 mol, Aldrich) y clorhidrato de aminoacetonitrilo (25 g, 0,270 mol, Lancaster) en diclorometano (1000 ml) se agitó en un matraz Erlenmeyer de 2 l bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante cinco días. La mezcla de reacción se filtró para eliminar el cloruro de amonio precipitado y el filtrado se evaporó hasta sequedad al vacío. El residuo resultante se disolvió en éter (400 ml) y se lavó con agua (200 ml) y salmuera. Después de secar sobre sulfato de magnesio, la solución se evaporó para dar (benzhidrilitidenamino)acetonitrilo (47,89 g).

40

Una solución de hidróxido sódico (91 g, 2,275 mol) en agua (91 ml) en un matraz de 2 l se enfrió en hielo bajo nitrógeno y a continuación se trató con cloruro de benciltrietilamonio (2,0 g, 0,0088 mol, Aldrich) y (benzhidrilitidenamino)acetonitrilo (47,89 g) en tolueno (100 ml). Se añadió 1,2-dibromoetano (23 ml, 122,4 mmol, Aldrich) gota a gota, durante 25 min, a la mezcla de reacción con agitación mecánica y enfriamiento para mantener la temperatura interna próxima a 10 °C. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 24 horas a temperatura ambiente y a continuación se vertió en agua con hielo y se extrajo con tolueno. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y a continuación se trataron con MgSO₄ y Norite. Después de filtrar, se eliminó el tolueno por evaporación rotatoria para dar un aceite (67 g). El residuo se disolvió en hexano hirviendo (400 ml), se trató con Norite y se filtró en caliente y se dejó enfriar. Se separó un aceite oscuro, que se eliminó por pipeta (~2 ml).

45

50

El raspado indujo la cristalización en la solución restante, que se enfrió en hielo durante 2 hr. Se recogieron cristales de color amarillo claro por filtración y se lavaron con hexano frío para dar 1-(benzhidrilitidenamino)-ciclopropanocarbonitrilo (30,56 g).

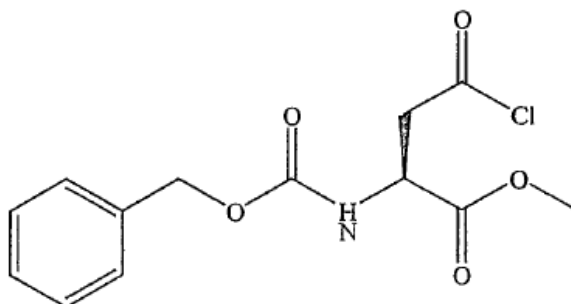
Una mezcla de 1-(benzhidrilidenamino)ciclopropanocarbonitrilo (30,56 g, 0,124 mol) en HCl concentrado (12 ml) en agua (100 ml) y éter (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 hr. La capa etérea se descartó y la capa acuosa se lavó con éter. La capa acuosa se liofilizó para dar el compuesto del título como un polvo de color canela (13,51 g).

5

Ejemplo de síntesis 2

Síntesis de 2(S)-2-benciloxycarbonilamino-3-clorocarbonilpropionato de metilo

10

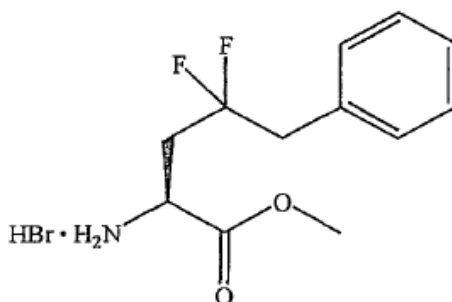


Véase, Synth. Comm. 1993, 23 (18): 2511-2526. Se disolvió N-carbobenzoxi-L-aspartato de 2-metilo (5 g, 17,7 mmol) en 30 ml de THF seco y se agitó bajo N₂ a 0 °C. Se añadió cloruro de tionilo (10,5 g, 88,5 mmol, 5 eq.) a la solución mediante una jeringa a 0 °C, y la solución se calentó a reflujo durante una hora. El disolvente se eliminó al vacío y el producto se cristalizó con cloruro de metileno/hexano para dar el éster metílico del ácido 2(S)-2-benciloxycarbonilamino-3-clorocarbonilpropiónico. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,48 (dd, 1H, J = 18,5 Hz, J = 3,7 Hz), 3,56 (dd, 1H, J = 18,5 Hz, J = 3,7 Hz), 3,74 (s, 3H), 4,58 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 5,72 (d, 1H), 7,30-7,35 (m, 5H) ppm.

20

Ejemplo de síntesis 3

Síntesis de bromhidrato de 2(S)-2-amino-4,4-difluoro-5-fenilpentanoato de metilo



25

A una suspensión de complejo de bromuro cobre (I)-sulfuro de dimetilo (2,6 g, 12,72 mmol, 1,2 eq.) en THF seco se le añadió una solución de bromuro de litio (2,2 g, 25,44 mmol, 2,4 eq.) en THF seco. La mezcla se agitó a temperatura ambiente (TA) durante 20 min, y a continuación se enfrió a -78 °C. Se añadió una solución de cloruro de bencilmagnesio (13 ml, 12,72 mmol, 1,2 eq.) seguido de una solución de éster metílico del ácido 2(S)-2-benciloxycarbonilamino-3-clorocarbonilpropiónico (3,16 g, 10,6 mmol, 1 eq.) en THF seco. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min y a continuación se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentraron al vacío. El residuo se purificó por columna ultrarrápida (1:1 acetato de etilo:hexano) para dar 2 g de éster metílico del ácido 2(S)-2-benciloxycarbonilamino-4-oxo-5-fenilpentanoico.

35

Una mezcla del éster metílico del ácido 2(S)-2-benciloxycarbonilamino-4-oxo-5-fenilpentanoico (2 g) y trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST) (5 g) se agitó a TA durante tres días. A continuación, la mezcla se diluyó con diclorometano (100 ml) y se añadió cuidadosamente a una solución de NaOH 0,5 N (150 ml). La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentraron al vacío. El residuo se purificó por columna ultrarrápida (1:4-1:3 acetato de etilo:hexano) para dar el éster metílico del ácido 2(S)-2-benciloxycarbonilamino-4,4-difluoro-5-fenilpentanoico.

Una mezcla de éster metílico del ácido 2(S)-2-benciloxycarbonilamino-4,4-difluoro-5-fenilpentanoico (188 mg, 0,5 mmol) y bromuro de hidrógeno (2 ml) se agitó a TA durante dos horas, tras las cuales el disolvente se eliminó para dar la sal de HBr del éster metílico del ácido aminopentanoico del título.

Ejemplo de síntesis 4

15 Síntesis de otras sales de HBr del éster metílico de aminoácidos

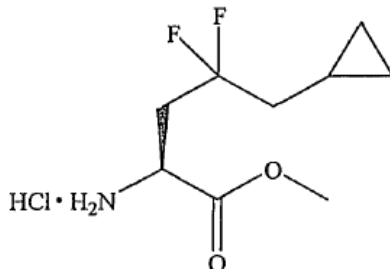
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3 anterior, el éster metílico del ácido 2-benciloxycarbonilamino-3-clorocarbonilpropiónico se hace reaccionar con los materiales de partida apropiados de cloruro de magnesio sustituido para preparar las sales de HBr de los siguientes ésteres metílicos de aminoácidos:

20 éster metílico del ácido 2((S)-2-amino-4,4-difluoro-4-fenilbutanoico

éster metílico del ácido 2((S)-2-amino-4,4-difluoro-6-metilheptanoico

25 Ejemplo de síntesis 5

Síntesis de clorhidrato de 2(S)-2-amino-4,4-difluoro-5-ciclopropilpentanoato de metilo



30

Se calentó polvo de cinc (785 mg, 12 mmol) al vacío durante 5 minutos y a continuación se dejó enfriar a TA. El matraz se purgó con N₂ seco (2X). Se añadieron al matraz fenol seco (12 ml) y DMA seca (0,8 ml) y la mezcla se calentó a 50 °C aproximadamente con agitación vigorosa. Se añadió 1,2-dibromoetano (14 µl) y a continuación la mezcla se dejó enfriar a TA y se agitó durante 30 minutos, tras los cuales se añadió TMSCl. La mezcla se agitó a TA durante otros 30 minutos, tras los cuales se añadió éster metílico del ácido 2-benciloxycarbonilamino-3-yodopropiónico (981 mg, 3 mmol). Después de 90 minutos aproximadamente, se añadieron catalizador de paladio y cloruro de ciclopropilmetilcarbonilo (3 mmol) y la reacción se agitó durante otros 45 minutos, para dar 520 mg de éster metílico del ácido 2(S)-2-benciloxycarbonilamino-4-oxo-5-ciclopropilpentanoico.

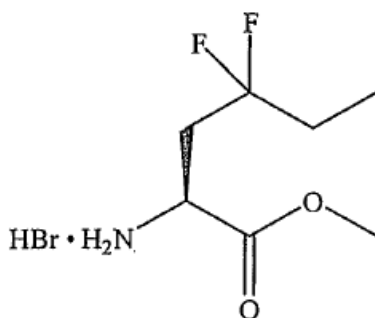
40 Una mezcla de éster metílico del ácido 2(S)-2-benciloxycarbonilamino-4-oxo-5-ciclopropilpentanoico (285 mg, 1 mmol) y DAST (0,92 ml, 5 mmol) se agitó a TA en un tubo sellado durante 48 h. A continuación, la mezcla se diluyó con cloruro de metileno y se inactivó con una solución saturada NaHCO₃ (9,2 µl), después de lo cual se repartió entre CH₂Cl₂ y NaHCO₃ saturado. Los extractos de CH₂Cl₂ se secaron y se concentraron al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (1:4 hexano:etanol) para dar 100 mg del éster metílico del ácido 2(S)-2-benciloxycarbonilamino-4,4-difluoro-5-ciclopropilpentanoico como un aceite incoloro.

Se agitó una solución de éster metílico del ácido 2(S)-2-benciloxycarbonilamino-4,4-difluoro-5-ciclopropilpentanoico (570 mg, 1,87 mmol) en dioxano/HCl 4 N (9 ml, 37 mmol) a TA durante dos horas, tras las cuales se eliminó el disolvente por evaporación rotatoria para dar 450 mg de la sal de HCl del éster metílico del ácido aminopentanoico

del título, como un sólido beige.

Ejemplo de síntesis 6

5 Síntesis de bromhidrato de 2(S)-2-amino-4,4-difluorohexanoato de metilo



10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo de síntesis 3, se preparó el éster metílico del ácido 2(S)-2-benciloxycarbonilamino-4-oxohexanoico a partir de cloruro de etilmagnesio (6 ml, 12 mmol) y éster metílico del ácido 2(S)-2-benciloxycarbonilamino-3-clorocarbonilpropiónico (3 g, 10 mmol).

15 Se combinaron éster metílico del ácido 2(S)-2-benciloxycarbonilamino-4-oxohexanoico (0,6 g, 2,04 mmol, 1 eq.) y Deoxifluor (50 % en tolueno (Agros); 2,8 g, 1,7 mmol, 5 eq.) en un contenedor Nalgene y se añadió etanol (30 µl). La mezcla se agitó a TA durante toda la noche, seguido de calentamiento a 35 °C durante 45 minutos, para dar éster metílico del ácido 2(S)-2-benciloxycarbonilamino-4,4-difluorohexanoico. Véase, Synthesis 2002, 17: 2561-2578.

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo de síntesis 3, una mezcla del éster metílico de ácido 2(S)-2-benciloxycarbonilamino-4,4-difluorohexanoico y bromuro de hidrógeno se hicieron reaccionar juntos para dar la sal de HBr de éster metílico del ácido aminohexanoico del título.

Ejemplo de síntesis 7

Síntesis de otras sales de HBr de éster metílico de aminoácidos

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6 anterior, el éster metílico del ácido 2-benciloxycarbonilamino-3-clorocarbonilpropiónico se hace reaccionar con los materiales de partida apropiados de cloruro de magnesio sustituido para preparar las sales de HBr de los siguientes ésteres metílicos de aminoácidos:

30 éster metílico del ácido 2((S)-2-amino-4,4-difluorooctanoico

éster metílico del ácido 2((S)-2-amino-4,4-difluoroheptanoico

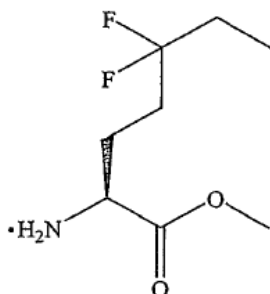
éster metílico del ácido 2((S)-2-amino-4,4-difluoro-4-ciclopentilbutanoico

35

éster metílico del ácido 2((S)-2-amino-4,4-difluoro-4-ciclohexilbutanoico

Ejemplo de síntesis 8

40 Síntesis de 2(S)-2-amino-5,5-difluoroheptanoato de metilo



Una mezcla de N-carbobenzoxi-L-glutamato de 2-terc-butilo (3,03 g, 10 mmol) y HCl de metoximetilamina (1,17 g, 12 mmol) en HOBt (1,62 g, 12 mmol), EDC (2,3 g, 12 mmol) y NMM (3,3 ml, 30 mmol) se agitó a TA durante 2 h. La
 5 reacción se lavó con HCl 1 N, NaHCO₃ y NaCl saturado y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó para dar 3,67 g del éster terc-butilico del ácido 2(S)-2-benciloxycarbonylamino-4-(N-metoxi-N-metilaminocarbonyl)-butanoico, como un aceite incoloro. Véase, Syn. Lett. 2003, 10: 1411-1414.

El éster de ácido butanoico anterior (1,38 g, 4 mmol) se disolvió en THF y se enfrió a -40 °C, después de lo cual se
 10 añadió cloruro de etilmagnesio (5 ml, 10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -40 °C durante 1 hr. A continuación, se añadió HCl 1 N, y el producto en bruto se extrajo con EtOAc y se purificó por columna ultrarrápida (20 % de EtOAc-hexano) para dar el éster terc-butilico del ácido 2(S)-2-benciloxycarbonylamino-5-oxoheptanoico.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo de síntesis 5, el éster terc-butilico del ácido 2(S)-2-benciloxycarbonylamino-5-
 15 oxoheptanoico (1 g) y Deoxifluor (5 ml) se hicieron reaccionar juntos en etanol para dar el éster terc-butilico del ácido 2(S)-2-benciloxycarbonylamino-5,5-difluoroheptanoico.

El éster terc-butilico del ácido 2(S)-2-benciloxycarbonylamino-5,5-difluoroheptanoico (1 mmol) y TFA (5 ml) se
 20 agitaron juntos a temperatura ambiente durante 1 hr. El disolvente se eliminó y se añadió éter dietílico para precipitar el sólido, que a continuación se filtró para dar ácido 2(S)-2-amino-5,5-difluoroheptanoico.

El ácido aminoheptanoico anterior (1 mmol) se disolvió en metanol (5 ml) y benceno (5 ml), después de lo cual se
 añadió TMS-diazometano (2,0 M en hexano; 3 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 10 minutos. El disolvente se
 25 eliminó y se añadió HCl en dioxano, después de lo cual el disolvente se volvió a eliminar. Se añadió éter dietílico para precipitar el sólido, que a continuación se filtró para dar el éster metílico del ácido 2(S)-2-amino-5,5-difluoroheptanoico.

Ejemplo de síntesis 9

30 Síntesis de otros ésteres metílicos de aminoácidos

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8 anterior, se prepararon los siguientes ésteres metílicos de aminoácidos a partir de los materiales de partida apropiados:

35 éster metílico del ácido 2((S)-2-amino-5,5-difluoro-5-ciclopropilpentanoico

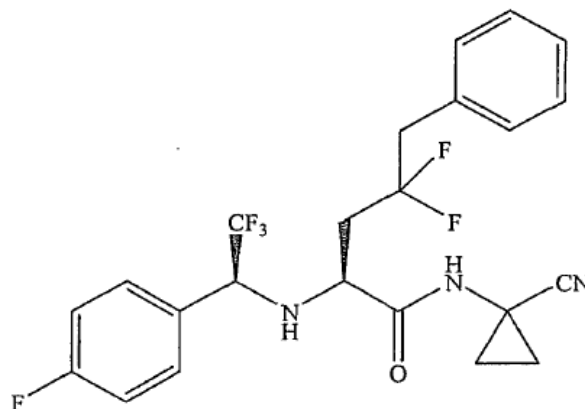
éster metílico del ácido 2((S)-2-amino-5,5-difluoro-5-fenilpentanoico

éster metílico del ácido 2((S)-2-amino-5,5-difluoro-6-fenilpexanoico

40

Ejemplo de síntesis 10 de acuerdo con la invención

Síntesis de N-(1-cianociclopropil)-4,4-difluoro-5-fenil-2(S)-[2,2,2-trifluoro-1(S)-(4-fluorofenil)etilamino]pentamida



La sal de HBr de 2(S)-2-amino-4,4-difluoro-5-fenilpentanoato de metilo (2,44 mmol, 1 eq.) se disolvió en metanol seco. Se añadieron trifluorometil 4-fluorofenil cetona (2,44 mmol, 1 eq.) y carbonato de potasio (4,88 mmol, 2 eq.), y la mezcla se calentó a 50 °C durante toda la noche.

Al producto de la reacción (formación de imina) de condensación resultante se le añadió, a -30 °C, una suspensión de $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ (ca. 1,1 eq.) [que se preparó a partir de NaBH_4 (1 eq.) y ZnCl_2 (1 M en éter dietílico; 2 eq.)], y la mezcla se dejó calentar a TA durante toda la noche. La reacción se inactivó con HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo, se secó y se concentró para dar el producto en bruto, ácido 4,4-difluoro-5-fenil-2(S)-[2,2,2-trifluoro-1(S)-(4-fluorofenil)etilamino]pentanoico.

Una mezcla del ácido pentanoico anterior (1 mmol), clorhidrato de 1-aminociclopropanocarbonitrilo (1,2 mmol), HATU (1,2 mmol) y NMM (4,0 mmol), en DMF, se agitó a TA durante 2 h. A continuación, se añadieron cloruro de amonio saturado y acetato de etilo, y la reacción se agitó durante 20 minutos más a TA, tras los cuales el producto se extrajo con acetato de etilo, se purificó con columna ultrarrápida (30-35 % de acetato de etilo-hexano), y se cristalizó con DCM-hexano para dar N-(1-cianociclopropil)-4,4-difluoro-5-fenil-2(S)-[2,2,2-trifluoro-1(S)-(4-fluorofenil)etilamino]pentamida como un cristal blanco.

20 Ejemplo de síntesis 11

Síntesis de amidas ácidas de la invención

De la misma manera que en el Ejemplo de síntesis 10, se prepararon las siguientes amidas a partir de la reacción de clorhidrato de 1-aminociclopropanocarbonitrilo con el ácido carboxílico apropiado derivado del éster de ácido correspondiente:

N-(1-cianociclopropil)-4,4-difluoro-4-fenil-2(S)-[2,2,2-trifluoro-1(S)-(4-fluorofenil)etilamino]butamida

30 N-(1-cianociclopropil)-4,4-difluoro-5-ciclopropil-2(S)-[2,2,2-trifluoro-1(S)-(4-fluorofenil)etilamino]pentamida

N-(1-cianociclopropil)-4,4-difluoro-4-ciclopropil-2(S)-[2,2,2-trifluoro-1(S)-(4-fluorofenil)etilamino]butamida

35 N-(1-cianociclopropil)-4,4-difluoro-4-ciclohexil-2(S)-[2,2,2-trifluoro-1(S)-(4-fluorofenil)etilamino]butamida

N-(1-cianociclopropil)-5,5-difluoro-5-ciclopropil-2(S)-[2,2,2-trifluoro-1(S)-(4-fluorofenil)etilamino]pentamida

N-(1-cianociclopropil)-5,5-difluoro-5-fenil-2(S)-[2,2,2-trifluoro-1(S)-(4-fluorofenil)etilamino]pentamida

40 N-(1-cianociclopropil)-5,5-difluoro-6-fenil-2(S)-[2,2,2-trifluoro-1(S)-(4-fluorofenil)etilamino]hexamida

Ejemplos biológicos

Ejemplo Biológico 1

Ensayo de la catepsina B

Se prepararon soluciones de compuestos de ensayo a concentraciones variables en 10 µl de dimetilsulfóxido (DMSO) y a continuación se diluyeron en tampón de ensayo (40 µl, que comprende: ácido N,N-bis(2-hidroxietil)-2-aminoetanosulfónico (BES), 50 mM (pH 6); monolaurato de polioxietilensorbitán, 0,05 %; y ditioneitol (DTT), 2,5 mM). Se añadió catepsina B humana (0,025 pmoles en 25 µl de tampón de ensayo) a las diluciones. Las soluciones de ensayo se mezclaron durante 5-10 segundos en un agitador de placas, se cubrieron y se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió Z-FR-AMC (20 nmoles en 25 µl de tampón de ensayo) a las soluciones de ensayo y la hidrólisis se siguió espectrofotométricamente a (λ 460 nm) durante 5 minutos. Las constantes de inhibición aparentes (K_i) se calcularon a partir de las curvas de progreso de la enzima usando modelos matemáticos convencionales.

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

Ejemplo Biológico 2

Ensayo de la catepsina K

Se prepararon soluciones de compuestos de ensayo a concentraciones variables en 10 µl de dimetilsulfóxido (DMSO) y a continuación se diluyeron en tampón de ensayo (40 µl, que comprende: MES, 50 mM (pH 5,5); EDTA, 2,5 mM; y DTT, 2,5 mM). Se añadió catepsina K humana (0,0906 pmoles en 25 µl de tampón de ensayo) a las diluciones. Las soluciones de ensayo se mezclaron durante 5-10 segundos en un agitador de placas, se cubrieron y se incubaron durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió Z-Phe-Arg-AMC (4 nmoles en 25 µl de tampón de ensayo) a las soluciones de ensayo y la hidrólisis se siguió espectrofotométricamente a (λ 460 nm) durante 5 minutos. Se calcularon las constantes de inhibición aparentes (K_i) a partir de las curvas de progreso de la enzima usando modelos matemáticos convencionales.

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

Ejemplo biológico 3

Ensayo de la catepsina L

Se prepararon soluciones de compuestos de ensayo a concentraciones variables en 10 µl de dimetilsulfóxido (DMSO) y a continuación se diluyeron en tampón de ensayo (40 µl, que comprende: MES, 50 mM (pH 5,5); EDTA, 2,5 mM; y DTT, 2,5 mM). Se añadió catepsina L humana (0,05 pmoles en 25 µl de tampón de ensayo) a las diluciones. Las soluciones de ensayo se mezclaron durante 5-10 segundos en un agitador de placas, se cubrieron y se incubaron durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió Z-Phe-Arg-AMC (1 nmoles en 25 µl de tampón de ensayo) a las soluciones de ensayo y la hidrólisis se siguió espectrofotométricamente a (λ 460 nm) durante 5 minutos. Se calcularon las constantes de inhibición aparentes (K_i) a partir de las curvas de progreso de la enzima usando modelos matemáticos convencionales.

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

Ejemplo biológico 4

Ensayo de la catepsina S

Se prepararon soluciones de compuestos de ensayo a concentraciones variables en 10 µl de dimetilsulfóxido (DMSO) y a continuación se diluyeron en tampón de ensayo (40 µl, que comprende: MES, 50 mM (pH 6,5); EDTA, 2,5 mM; y NaCl, 100 mM); β -mercaptoetanol 2,5 mM; y BSA, 0,00 %. Se añadió catepsina S humana (0,05 pmoles en 25 µl de tampón de ensayo) a las diluciones. Las soluciones de ensayo se mezclaron durante 5-10 segundos en un agitador de placas, se cubrieron y se incubaron durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió Z-Val-Val-Arg-AMC (4 nmoles en 25 µl de tampón de ensayo que contiene el 10 % de DMSO) a las soluciones de ensayo y la hidrólisis se siguió espectrofotométricamente (a λ 460 nm) durante 5 minutos. Se calcularon las constantes de

inhibición aparentes (K_i) a partir de las curvas de progreso de la enzima usando modelos matemáticos convencionales.

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

Ejemplo biológico 5

Ensayo de la catepsina F

- 10 Se prepararon soluciones de compuestos de ensayo a concentraciones variables en 10 μ l de dimetilsulfóxido (DMSO) y a continuación se diluyeron en tampón de ensayo (40 μ l, que comprende: MES, 50 mM (pH 6,5); EDTA, 2,5 mM; y NaCl, 100 mM); DTT, 2,5 mM; y BSA, 0,01 %. Se añadió catepsina F humana (0,1 pmoles en 25 μ l de tampón de ensayo) a las diluciones. Las soluciones de ensayo se mezclaron durante 5-10 segundos en un agitador
- 15 de placas, se cubrieron y se incubaron durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió Z-Phe-Arg-AMC (2 nmoles en 25 μ l de tampón de ensayo que contiene el 10 % de DMSO) a las soluciones de ensayo y la hidrólisis se siguió espectrofotométricamente (a λ 460 nm) durante 5 minutos. Se calcularon las constantes de inhibición aparentes (K_i) a partir de las curvas de progreso de la enzima usando modelos matemáticos convencionales.
- 20 Los compuestos de la invención se sometieron a ensayo mediante el ensayo descrito anteriormente y se observó que presentan actividad inhibidora de la catepsina F.

Ejemplos de formulación farmacéutica

- 25 Formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de Fórmula (I):

Ejemplo de Formulación 1

Formulación oral:

- | | | |
|----|------------------------------|-------------------|
| 30 | Compuesto de Fórmula (I) | 10-100 mg |
| | Monohidrato de ácido cítrico | 105 mg |
| | Hidróxido sódico | 18 mg |
| | Aromatizante | |
| | Agua | c.s. hasta 100 ml |

Ejemplo de Formulación 2

Formulación intravenosa:

- | | | |
|----|------------------------------|-----------------------------|
| 40 | Compuesto de Fórmula (I) | 0,1 a 10 mg |
| | Dextrosa monohidratada | c.s. para hacerla isotónica |
| | Monohidrato de ácido cítrico | 1,05 mg |
| | Hidróxido sódico | 0,18 mg |
| | Agua para inyección | c.s. hasta 1,0 ml |

Ejemplo de Formulación 3

Formulación en comprimidos:

- | | | |
|----|--------------------------|------|
| 50 | Compuesto de Fórmula (I) | 1 % |
| | Celulosa microcristalina | 73 % |
| | Ácido esteárico | 25 % |
| | Sílice coloidal | 1 % |

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es:

5 N-(1-cianociclopropil)-4,4-difluoro-5-fenil-2(S)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-(4-fluorofenil)etilamino)pentanamida;

N-(1-cianociclopropil)-4,4-difluoro-4-fenil-2(S)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-(4-fluorofenil)etilamino)butanamida;

N-(1-cianociclopropil)-4,4-difluoro-5-ciclopropil-2(S)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-(4-fluorofenil)etilamino)pentanamida;

10 N-(1-cianociclopropil)-4,4-difluoro-4-ciclopropil-2(S)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-(4-fluorofenil)etilamino)butanamida;

N-(1-cianociclopropil)-4,4-difluoro-4-ciclohexil-2(S)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-(4-fluorofenil)etilamino)butanamida;

15 N-(1-cianociclopropil)-5,5-difluoro-5-ciclopropil-2(S)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-(4-fluorofenil)etilamino)pentanamida;

N-(1-cianociclopropil)-5,5-difluoro-5-fenil-2(S)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-(4-fluorofenil)etilamino)pentanamida; y

20 N-(1-cianociclopropil)-5,5-difluoro-6-fenil-2(S)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-(4-fluorofenil)etilamino)hexanamida; o

una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, que es N-(1-cianociclopropil)-4,4-difluoro-5-ciclopropil-2(S)-(2,2,2-trifluoro-1(S)-(4-fluorofenil)etilamino)pentanamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 3. Un compuesto según la reivindicación 1 o 2 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en un método para tratar una enfermedad en un animal mediada por la catepsina S.

4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 o 2 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en mezcla con uno o más excipientes adecuados.

5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4 para su uso en un método para tratar una enfermedad en un animal mediada por la catepsina S.

35 6. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 5 en la que la enfermedad se selecciona del grupo constituido por artritis reumatoide, esclerosis múltiple, miastenia grave, psoriasis, pénfigo vulgar, enfermedad de Graves, lupus eritematoso sistémico, asma y dolor.

7. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 o 2 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento para el tratamiento en un animal de una enfermedad mediada por la catepsina S.

8. Uso según la reivindicación 7 en el que la enfermedad se selecciona del grupo constituido por artritis reumatoide, esclerosis múltiple, miastenia grave, psoriasis, pénfigo vulgar, enfermedad de Graves, lupus eritematoso sistémico, asma y dolor.