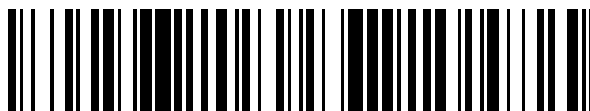


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 573 698**

51 Int. Cl.:

C07D 209/32	(2006.01)	A61P 11/00	(2006.01)
C07D 209/42	(2006.01)	A61P 29/00	(2006.01)
C07D 417/12	(2006.01)		
C07D 409/14	(2006.01)		
C07D 409/12	(2006.01)		
C07D 209/14	(2006.01)		
A61K 31/4045	(2006.01)		
A61K 31/4184	(2006.01)		
A61P 11/06	(2006.01)		
A61P 19/02	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2010 E 10798434 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.03.2016 EP 2513054**

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

30 Prioridad:

18.12.2009 US 287911 P

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

09.06.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**LAWSON, EDWARD C.;
GHOSH, SHYAMALI;
DESJARLAIS, RENEE L.;
HLASTA, DENNIS J. y
SCHUBERT, CARSTEN**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 573 698 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 bicíclicos útiles como inhibidores de DPP-1**Descripción**

5 CAMPO DE LA INVENCION

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

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por el desarrollo progresivo de la limitación del flujo aéreo irreversible. EPOC consiste en la bronquitis obstructiva crónica, con obstrucción de las vías respiratorias pequeñas y enfisema, con la ampliación de los espacios de aire y la destrucción del parénquima pulmonar, pérdida de la elasticidad pulmonar, y el cierre de las vías aéreas pequeñas. En pacientes EPOC, hubo un aumento del número de neutrófilos, linfocitos citotóxicos I 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 destrucción de la pared alveolar. Se ha demostrado que la elastasa de neutrófilos; catepsina G y la proteinasa 3 puede producir el enfisema y la hipersecreción de moco en animales de laboratorio. Granzimas A & B son las proteasas neutras de serina que se expresan exclusivamente en los gránulos de citotóxicos T activadas linfocitos. En EPOC, el balance de proteasa-antiproteasa parece estar inclinado en favor de una mayor proteólisis debido a proteasas derivadas del aumento de los neutrófilos polimorfonucleares (PMN), catepsinas y la metaloproteasas de matriz (MMPs). Por lo tanto, un fármaco que inhibe la totalidad o la mayor parte de las proteasas relevantes mencionadas anteriormente se espera que sea eficaz en el tratamiento de la EPOC.

Peptidasa de dipeptidil¹ (DPP-1, catepsina C) es un miembro de la familia de la proteasa de tipo cisteína lisosomal papaína, que también incluye la catepsina B, K, H, L, O, y S. DPP-¹ (MW 200kd) se compone de un dímero de cadenas pesadas y ligeras vinculadas al disulfuro, tanto de un solo precursor de la proteína. DPP-1 ADN es altamente expresado en los tejidos, tales como el pulmón, bazo, riñón e hígado; en células inflamatorias tales como PMN, linfocitos citotóxicos T, macrófagos alveolares y mastocitos. La función biológica de DPP-1 es convertir proenzimas inactivas en enzima activa mediante la eliminación de un dipéptido a partir de N-terminal. Las proenzimas que se activan por DPP-1 son proteasas PMN derivadas, granzimas A & B, quimasa y 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 racional para la EPOC. Indicaciones terapéuticas adicionales para un inhibidor de DPP-1 son asma, rinitis, y artritis reumatoide.

Sigue habiendo la necesidad de inhibidores de DPP-1 para el tratamiento de trastornos mediados por DPP-1 y afecciones mediadas, incluyendo pero no limitado a artritis reumatoide, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sepsis, enfermedad del intestino irritable, fibrosis quística, y aneurisma aórtico abdominal.

WO 2009/074829 A1 revela compuestos para su uso como inhibidores de peptidasa dipeptidil I (DPPI).

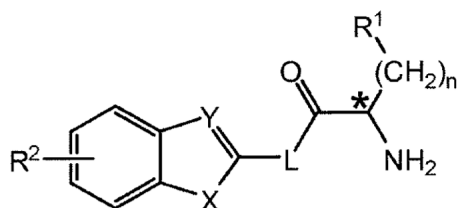
WO 2009/129371 A1 revela 1-ciano-3-pirrolidinil-benzenosulfonamidas para su uso como inhibidores de peptidasa dipeptidil I (DPPI).

WO 2006/094003 A1 revela compuestos para su uso como inhibidores de peptidasa dipeptidil I (DPPI).

WO 2004/106289 A1 revela compuestos de monoacil semicarbácida para su uso como inhibidores de peptidasa dipeptidil I (DPPI).

SUMARIO DE LA INVENCION

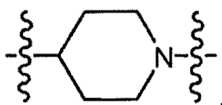
La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I¹)



65 Donde

R¹ se selecciona del grupo que consiste en C₁₋₄alquilo, -C(O)-NH₂, C₃₋₆cicloalquilo, fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros; en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y C₁₋₄alquilo; n es un número entero de 0 a 1;

L se selecciona del grupo que consiste en



-CH₂CH₂-N(CH₃)-, -CH₂CH₂-N(CH₂CH₃)- y -CH₂CH₂CH₂-NRA-; en el que RA se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo; (Y en el que el grupo sustituyente L se encuentra incorporado en el compuesto de fórmula I^L como dibujado; más particularmente, el grupo sustituyente L se incorpora en el compuesto de fórmula I^L que tal que el átomo de N del grupo sustituyente L está unido al C(O)-del compuesto de fórmula I^L)

Y se selecciona del grupo que consiste en N y CH;

X se selecciona del grupo que consiste en N (R^B), O y S; en el que R^B se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₄alquilo;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, -CO₂H, -C(O)-NR^CR^D, -Q, -O-Q y -C(O)-NH-Q;

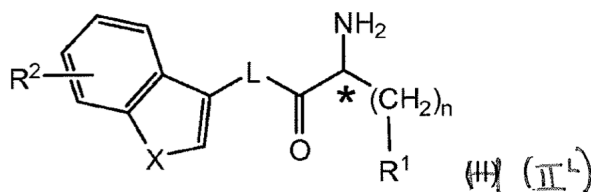
en la que R^C y R^D se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄alquilo; alternativamente, R^C y R^D se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar una estructura de anillo seleccionado del grupo que consiste en piperidina-¹-ilo, piperazina-¹-ilo, pirolidina-¹-ilo, morfolina-⁴-ilo, ^{1,2,3,4} tetrahydroquinolina-¹-il y ^{1,2,3,4} tetrahydroisoquinolina-²-il;

donde Q se selecciona del grupo que consiste en arilo, aralquilo, heterociclilo, benzo [d][1,3] dioxililo y benzo 2,3 dihidro [b][1,4] dioxinilo;

en el que el arilo o heterociclilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilo halogenado, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alcoxi halogenado, -CO₂H, -C(O)-NR^ER^F, -SO₂-NR^ER^F y fenilo; en el que R^E y R^F se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₄alquilo;

y en el que el heterociclilo contiene uno o más heteroátomos S, dicho heterociclilo puede estar además opcionalmente sustituido en dichos uno o más heteroátomos S con uno a dos grupos oxo; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención se dirige además a compuestos de fórmula (II^L)



donde

R¹ se selecciona del grupo que consiste en C₁₋₄alquilo, -C(O)-NH₂, C₃₋₆cicloalquilo, fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros; en el que el heteroarilo es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y C₁₋₄alquilo; n es un número entero de 0 a 1;

L se selecciona del grupo que consiste de -CH₂CH₂-N(CH₃)-, -CH₂CH₂-N(CH₂CH₃)- y CH₂CH₂CH₂NR_A; en el que R_A se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo; y en el que el grupo sustituyente L se incorpora en el compuesto de fórmula (II_L) como dibujado; más particularmente, el grupo sustituyente L se incorpora en el compuesto de fórmula (II_L) tal que el átomo de N del grupo sustituyente L está unido al C(O) del compuesto de fórmula (II_L)

X se selecciona del grupo que consiste en N(R_B), O y S; en el que R_B se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₄alquilo;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, -CO₂H, -C(O)-NR^CR^D, -Q -O-Q y -C(O)-NH-Q;

en el que R^C y R^D se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋

alquilo; alternatively, R^C and R^D are taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form a ring structure selected from the group consisting of piperidine-1-yl, piperazine-1-yl, pyrrolidine-1-yl, morpholine-4-yl, 1,2,3,4-tetrahydroquinoline-1-yl and 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-yl;

in which Q is selected from the group consisting of aryl, aralkyl, heterocyclyl, benzo [d] [1,3] dioxolyl and 2,3-dihydro-benzo [b] [1,4] dioxinyl;

in which the aryl or heterocyclyl, whether alone or as part of a substituent group, is optionally substituted with one or more substituents selected independently of the group which consists of halogen, cyano, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkyl halogenated, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkoxy halogenated, -CO₂H, -C(O)NR^ER^F, -SO₂NR^ER^F and phenyl; in which R^E and R^F are selected independently of each other from the group which consists of hydrogen and C₁₋₄alkyl; and in which the heterocyclyl contains one or more heteroatoms S, said heterocyclyl may also optionally be substituted in said one or more heteroatoms S with one or two oxo groups;

and pharmaceutically acceptable salts of the same.

The present description provides processes for the preparation of compounds of formula (I) and/or compounds of formula (II). The present description provides a prepared product in accordance with the procedure described in the present document.

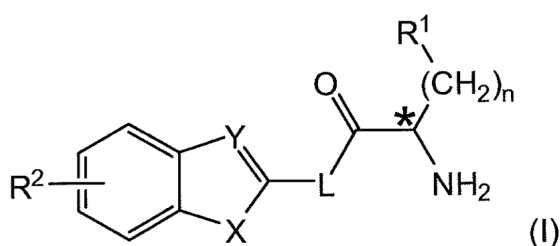
Illustrative of the invention is a pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable vehicle and the prepared product in accordance with the process described in the present document. An illustration of the invention is a pharmaceutical composition made by mixing the prepared product in accordance with the process described in this document and a pharmaceutically acceptable vehicle, which illustrates the invention as a procedure for preparing a pharmaceutical composition comprising mixing the prepared product in accordance with the process described in this document and a pharmaceutically acceptable vehicle.

As an example of the invention there are methods of treatment of a disorder mediated by DPP-1 (cathepsin C) (for example, a disorder selected from the group consisting of rheumatoid arthritis, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, sepsis, irritable bowel disease, fibrosis, and aortic abdominal aneurysm) in a subject in need thereof which comprises administering to the subject a quantity therapeutically effective of said compounds or pharmaceutical compositions described previously.

Another example of the invention is the use of any of the compounds described in this document in the preparation of a drug to treat: (a) rheumatoid arthritis, (b) asthma, (c) chronic obstructive pulmonary disease, (d) sepsis, (e) irritable bowel disease, (f) fibrosis, or (g) aortic abdominal aneurysm, in a subject in need thereof.

In another example, the present invention is directed to a compound as described here for its use in a method for the treatment of a disorder selected from the group consisting of rheumatoid arthritis, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, sepsis, irritable bowel disease, fibrosis, and aortic abdominal aneurysm, in a subject in need thereof.

The present invention is also directed to a pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable vehicle and a compound of formula (I)

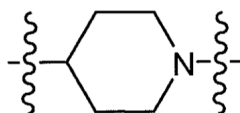


where

R¹ is selected from the group consisting of C₁₋₄alkyl, -C(O)-NH₂, C₃₋₆cycloalkyl, phenyl and heteroaryl of 5 to 6 members; in which the heteroaryl is optionally substituted with one or more substituents independently selected from halogen and C₁₋₄alkyl;

n is an integer from 0 to 1;

L is selected from the group consisting of



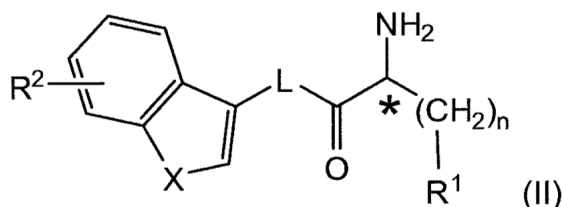
CH₂CH₂NR_A- and CH₂CH₂CH₂NR_A-; in which R_A is selected from the group consisting of hydrogen, methyl and ethyl;

Y se selecciona del grupo que consiste en N y CH;

X se selecciona del grupo que consiste en N(R_B), O y S; en el que R_B se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₄alquilo;

- 5 R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, CO₂H, -C(O)-NR^CR^D, -Q, -O-Q y -C(O)-NH-Q;
 en el que R^C y R^D se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₄alquilo; alternatively, R^C y R^D se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar
 10 una estructura de anillo seleccionado del grupo que consiste en piperidina-1-ilo, piperazina-1-ilo, pirolidina-1-ilo, moR^Folina-4-ilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolina-1-ilo y 1,2,3,4 tetrahydroisoquinolina-2-ilo;
 en la que Q se selecciona del grupo que consiste en arilo, aralquilo, heterociclilo, benzo [d] [1,3] dioxolilo y 2,3 dihidro-benzo [b] [1,4] dioxinilo;
 en el que el arilo o heterociclilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente
 15 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilo halogenado, C¹⁻⁴alcoxi, C₁₋₄alcoxi halogenado, -CO₂H, -C(O)-NR^ER^F, SO₂NR^ER^F y fenilo; en el que R^E y R^F se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₄alquilo;
 y en el que el heterociclilo contiene uno o más heteroátomos S, dicho heterociclilo puede estar además
 20 opcionalmente sustituido en dicho uno o más heteroátomos S con uno a dos grupos oxo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

o un compuesto de fórmula (II)

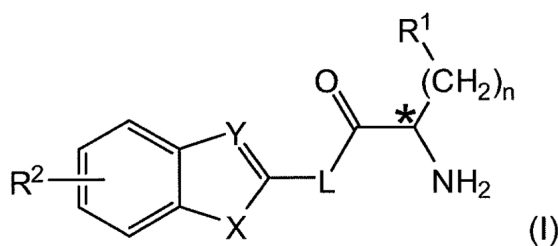


donde

- 35 R¹ se selecciona del grupo que consiste en C₁₋₄alquilo, -C(O)-NH₂, C₃₋₆cicloalquilo, fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros; en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y C₁₋₄alquilo;
 n es un número entero de 0 a 1;
- 40 L se selecciona del grupo que consiste en CH₂CH₂-NR_A y CH₂CH₂CH₂NR_A; en el que R_A se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo;
 X se selecciona del grupo que consiste en N(R_B), O y S; en el que R_B es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₄alquilo;
- 45 R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, CO₂H, -C(O)NR^CR^D, -Q, -O-Q y -C(O)NH-Q;
 en la que R^C y R^D se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₄alquilo; alternatively, R^C y R^D se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar
 50 una estructura de anillo seleccionado del grupo que consiste en piperidina-1-ilo, piperazina-1-ilo, pirolidina-1-ilo, moR^Folina-4-ilo, 1,2,3,4 tetrahydroquinolina-1-ilo y 1,2,3,4 tetrahydroisoquinolina-2-ilo;
 en la que Q se selecciona del grupo que consiste en arilo, aralquilo, heterociclilo, benzo [d] [1,3] dioxolilo y 2,3-dihidro-benzo[b][1,4] dioxinilo;
 en la que el arilo o heterociclilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente
 55 sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo halogenado, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alcoxi halogenado, CO₂H, -C(O)NR^ER^F, -SO₂-NR^ER^F y fenilo; en el que R^E y R^F se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₄alquilo;
 y en el que el heterociclilo contiene uno o más heteroátomos S, dicho heterociclilo puede estar además
 60 opcionalmente sustituido sobre dicho uno o más heteroátomos S con uno a dos grupos oxo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

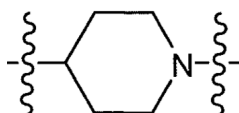
La presente invención también está dirigida a un proceso para la fabricación de una composición farmacéutica que comprende la mezcla de un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (I)

65



10 donde

15 en la que R^1 se selecciona del grupo que consiste en C_{1-4} alquilo, $-C(O)-NH_2$, C_{3-6} cicloalquilo, fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros; en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno y C_{1-4} alquilo; n es un número entero de 0 a 1; L se selecciona del grupo que consiste en



25 $-CH_2CH_2NR_A$ y $CH_2CH_2CH_2NR_A$; en el que R_A se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo;

Y se selecciona del grupo que consiste en N y CH ;

X se selecciona del grupo que consiste en $N(R_B)$, O y S ; en la que R_B es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y C_{1-4} alquilo;

30 R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, $-CO_2H$, $-C(O)-NR^C R^D$, $-Q$, $-O-Q$ y $-C(O)-NH-Q$;

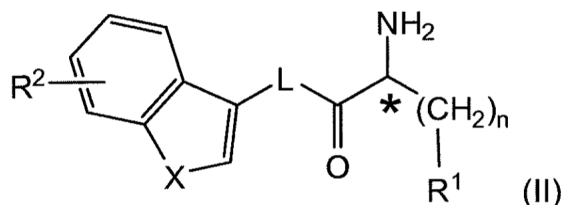
35 en la que R^C y R^D se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y C_{1-4} alquilo; alternativamente, R^C y R^D se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar una estructura de anillo seleccionado del grupo que consiste en piperidina-1-ilo, piperazina-1-ilo, pirolidina-1-ilo, moR^F olina 4-ilo, 1,2,3,4 tetrahydroquinolina-1-ilo y 1,2,3,4 tetrahydroisoquinolina-2-ilo;

en la que Q se selecciona del grupo que consiste en arilo, aralquilo, heterociclilo, benzo [d] [1,3] dioxolilo y 2,3-dihidro-benzo [b] [1,4] dioxinilo;

40 en el que el arilo o heterociclilo, si atone o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilo halogenado, C_{1-4} alcoxi, C^{1-4} alcoxi halogenado, CO_2H , $-C(O)-NR^E R^F$, $-SO_2-NR^E R^F$ y fenilo; en el que R^E y R^F se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y C_{1-4} alquilo;

45 y en el que el heterociclilo contiene uno o más heteroátomos S , dicho heterociclilo puede estar además opcionalmente sustituido en dicho uno o más heteroátomos S con uno a dos grupos oxo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

o un compuesto de fórmula (II)



55 donde

60 R^1 se selecciona del grupo que consiste en C_{1-4} alquilo, $-C(O)-NH_2$, C_{3-6} cicloalquilo, fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros; en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y C_{1-4} alquilo;

n es un número entero de 0 a 1;

L se selecciona del grupo que consiste en $CH_2CH_2NR_A$ y $-CH_2CH_2CH_2-NR_A$; en la que R_A se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo;

65 X se selecciona del grupo que consiste en $N(R_B)$, O y S ; en el que R_B es seleccionado del grupo que consiste

en hidrógeno y C₁₋₄alquilo;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, -CO₂H, -C(O)-NR^CR^D, -Q, -O-Q y -C(O)-NH-Q;

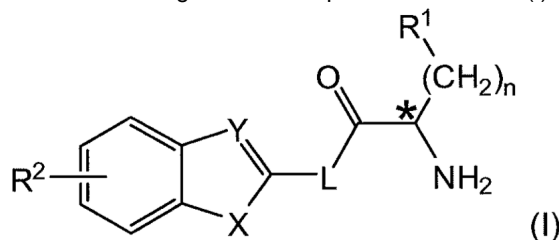
en el que R^C y R^D se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₄alquilo; alternativamente, R^C y R^D se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar una estructura de anillo seleccionado del grupo que consiste en piperidina-1-ilo, piperazina-1-ilo, pirolidina-1-ilo, morpholin-4-ilo, 1,2,3,4 tetrahydroquinolina-1-ilo y 1,2,3,4 tetrahydroisoquinolina-2-ilo;

en la que Q se selecciona del grupo que consiste en arilo, aralquilo, heterociclilo, benzo [d] [1,3] dioxolilo y 2,3 dihidrobenzo [b] [1,4] dioxinilo;

en el que el arilo o heterociclilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilo halogenado, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alcoxi halogenado, -CO₂H, -C(O)-NR^ER^F, SO₂NR^ER^F y fenilo; en el que R^E y R^F se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₄alquilo;

y en el que el heterociclilo contiene uno o más heteroátomos S, dicho heterociclilo puede estar además opcionalmente sustituido en dichos uno o más heteroátomos con uno a dos grupos oxo; o una sal farmacéuticamente aceptable

La presente invención también está dirigida a un compuesto de fórmula (I)

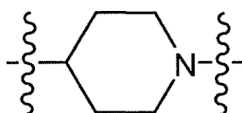


donde

R¹ se selecciona del grupo que consiste en C₁₋₄alquilo, -C(O)-NH₂, C₃₋₆cicloalquilo, fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros; en el que el heteroarilo es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y C₁₋₄alquilo;

n es un número entero de 0 a 1;

L se selecciona del grupo que consiste en



CH₂CH₂NR_A y CH₂CH₂CH₂-NR_A; en el que R_A se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo;

Y se selecciona del grupo que consiste en N y CH;

X se selecciona del grupo que consiste en N(R_B), O y S; en el que R_B se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₄alquilo;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, CO₂H, -C(O)NR^CR^D, Q, -O-Q y -C(O)NH-Q;

en la que R^C y R^D se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₄alquilo; Alternativamente, R^C y R^D se toman juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar una estructura de anillo seleccionado del grupo que consiste en piperidina-1-ilo, piperazina-1-ilo, pirolidina-1-ilo, morpholin-4-ilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolina-1-ilo y 1,2,3,4 tetrahydroisoquinolina-2-ilo;

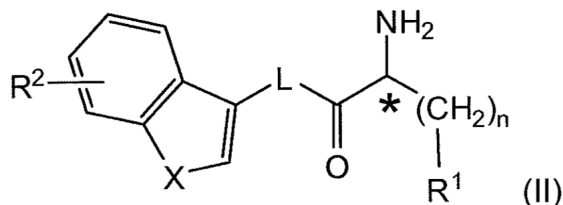
en la que Q se selecciona del grupo que consiste en arilo, aralquilo, heterociclilo, benzo [d] [1,3] dioxolilo y 2,3 dihidro benzo [b] [1,4] dioxinilo;

en el que el arilo o heterociclilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilo halogenado, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alcoxi halogenado, -CO₂H, -C(O)-NR^ER^F, -SO₂-NR^ER^F y fenilo; en el que R^E y R^F se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₄alquilo;

y en el que el heterociclilo contiene uno o más heteroátomos S, dicho heterociclilo puede estar opcionalmente

sustituido adicionalmente en dichos uno o más heteroátomos S con uno a dos grupos oxo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

o un compuesto de fórmula (II)



donde

10 R^1 se selecciona del grupo que consiste en $C^{1-4}alkyl^1$, $-C(O)-NH_2$, C_{3-6} cicloalquilo, fenilo y 5 a 6 miembros heteroarilo; en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y C_{1-4} alquilo; n es un número entero de 0 a 1;

15 L se selecciona del grupo que consiste en CH_2CH_2NRA y $CH_2CH_2CH_2-NRa-$; en el que Ra se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo;

X se selecciona del grupo que consiste en N (Rb), O y S; en el que Rb es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y C_{1-4} alquilo;

20 R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, CO_2H , $-C(O)-NR^C R^D$, $-Q$, $-O-Q$ y $-C(O)-NH-Q$;

en la que R^C y R^D se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y C_{1-4} alquilo; alternatively, R^C y R^D se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar una estructura de anillo seleccionado del grupo que consiste en piperidina-1-ilo, piperazina-1-ilo, piroldina-1-ilo, moR^F olina-4-ilo, 1,2,3,4 tetrahydroquinolina-1-ilo y 1,2,3,4 tetrahydroisoquinolina-2-ilo;

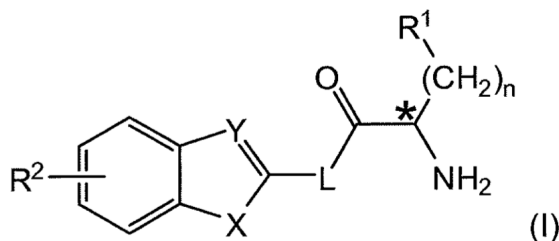
25 en la que Q se selecciona del grupo que consiste en arilo, aralquilo, heterociclilo, benzo [d] [1,3] dioxolilo y 2,3 dihidro-benzo [b] [1,4] dioxinilo;

en el que el arilo o heterociclilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilo halogenado, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcoxi halogenado, CO_2H , $-C(O)-NR^E R^F$, $-SO_2-NR^E R^F$ y fenilo; en el que R^E y R^F se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y C_{1-4} alquilo;

30 y en el que el heterociclilo contiene uno o más heteroátomos S, dicho heterociclilo puede estar además opcionalmente sustituido en dichos uno o más heteroátomos S con uno a dos grupos oxo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

35 para uso en un método de tratamiento de un trastorno mediado por DPP-1, opcionalmente en el que el trastorno mediado por DPP-1 se selecciona del grupo que consiste en artritis reumatoide, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sepsis, irritable enfermedad intestinal, fibrosis quística, y aneurisma aórtico abdominal.

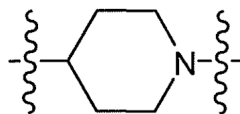
40 La presente invención también está dirigida a un compuesto de fórmula (I)



50 en el que

55 R_1 se selecciona del grupo que consiste en C_{1-4} alquilo, $-C(O)-NH_2$, C_{3-6} cicloalquilo, fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros; en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y C_{1-4} alquilo; n es un número entero de 0 a 1;

L se selecciona del grupo que consiste en



-CH₂CH₂NRa- y CH₂CH₂CH₂-NRa-; en el que Ra se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo;

Y se selecciona del grupo que consiste en N y CH;

X se selecciona del grupo que consiste en N (Rb), O y S; en el que Rb se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₄alquilo;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, -CO₂H, -C(O)-NR^CR^D, -Q, -O-Q y -C(O)-NH-Q;

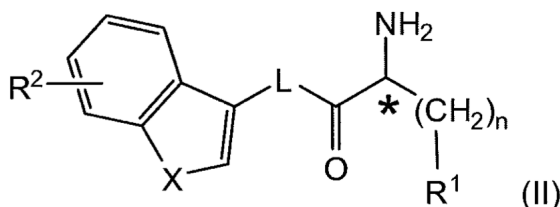
en la que R^C y R^D se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₄alquilo; alternatively, R^C y R^D se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar una estructura de anillo seleccionado del grupo que consiste en piperidina-1-ilo, piperazina-1-ilo, piroldina-1-ilo, moR^Folina-4-ilo, 1,2,3,4 tetrahydroquinolina-1-ilo y 1,2,3,4 tetrahydroisoquinolina-2-ilo;

en donde Q se selecciona de entre el grupo que consiste en arilo, aralquilo, heterociclilo, benzo [d] [1,3] dioxolilo y 2,3 dihidro-benzo [b] [1,4] dioxinilo;

en el que el arilo o heterociclilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilo halogenado, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alcoxi halogenado, CO₂H, -C(O)-NR^ER^F, -SO₂NR^ER^F y fenilo; en el que R^E y R^F se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₄alquilo;

y en el que el heterociclilo contiene uno o más heteroátomos S, dicho heterociclilo puede estar además opcionalmente sustituido en dichos uno o más heteroátomos S con uno a dos grupos oxo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

o un compuesto de fórmula (II)



donde

R₁ se selecciona del grupo que consiste en C₁₋₄alquilo, -C(O)-NH₂, C₃₋₆cicloalquilo, fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros; en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y C₁₋₄alquilo;

n es un número entero de 0 a 1;

L se selecciona del grupo que consiste en -CH₂CH₂NRa y CH₂CH₂CH₂-NRa-; en el que Ra se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo;

X se selecciona del grupo que consiste en N(Rb), O y S; en el que Rb se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₄alquilo;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, CO₂H, C(O)-NR^CR^D, -Q, -O-Q y -C(O)-NH-Q;

en la que R^C y R^D se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₄alquilo; alternatively, R^C y R^D se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar una estructura de anillo seleccionado del grupo que consiste en piperidina-1-ilo, piperazina-1-ilo, piroldina-1-ilo, moR^Folina-4-ilo, 1,2,3,4 tetrahydroquinolina-1-ilo y 1,2,3,4 tetrahydroisoquinolina-2-ilo;

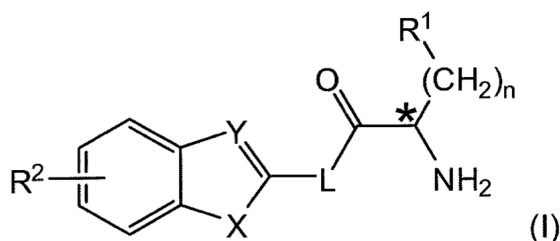
en la que Q se selecciona del grupo que consiste en arilo, aralquilo, heterociclilo, benzo [d] [1,3] dioxolilo y 2,3 dihidrobenzo [b] [1,4] dioxinilo;

en el que el arilo o heterociclilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo, halogenados C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alcoxi halogenado, CO₂H, C(O)NR^ER^F, SO₂NR^ER^F y fenilo; en el que R^E y R^F se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₄alquilo;

y en el que el heterociclilo contiene uno o más heteroátomos S, dicho heterociclilo puede estar además

opcionalmente sustituido en dicho uno o más heteroátomos S con uno a dos grupos oxo;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o una composición que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; para su uso en un método de tratamiento de la artritis reumatoide, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sepsis, enfermedad del intestino irritable, fibrosis quística, o aneurisma aórtico abdominal en un sujeto.

La presente invención proporciona además el uso de un compuesto de fórmula (I)

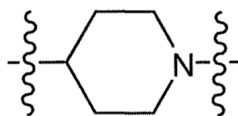


donde

R₁ se selecciona del grupo que consiste en C¹⁻⁴alquilo, -C(O)-NH₂,

C₃₋₆cicloalquilo, fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros; en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y C₁₋₄alquilo; n es un número entero de 0 a 1;

L se selecciona del grupo que consiste en



-CH₂CH₂-NR_a- y CH₂CH₂CH₂ NR_a-; en el que R_a se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo;

Y se selecciona del grupo que consiste en N y CH;

X se selecciona del grupo que consiste en N (R_b), O y S; en el que R_b se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₄alquilo;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, -CO₂H, -C(O)-NR^CR^D, -Q, -O-Q y -C(O)-NH-Q;

donde R^C y R^D se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₄alquilo; alternativamente, R^C y R^D se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar una estructura de anillo seleccionado del grupo que consiste en piperidina-1-ilo, piperazina-1-ilo, pirolidina-1-ilo, moR^Folina-4-ilo, 1,2,3,4 tetrahydroquinolina-1-ilo y 1,2,3,4 tetrahydroisoquinolina-2-ilo;

en la que Q se selecciona del grupo que consiste en arilo, aralquilo, heterociclilo, benzo [d] [1,3] dioxolilo y 2,3 dihidrobenzo [b] [1,4] dioxinilo;

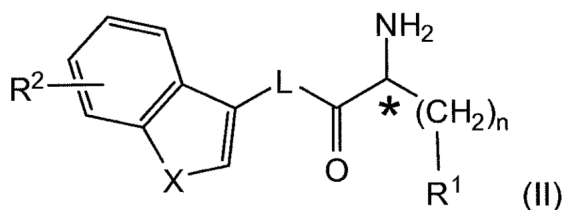
en el que el arilo o heterociclilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo, halogenado C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, halogenado C₁₋₄alcoxi, CO₂H, -C(O)-NR^ER^F, SO₂-NR^ER^F y fenilo; en el que R^E y R^F se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₄alquilo;

y en el que el heterociclilo contiene uno o más heteroátomos S, dicho heterociclilo puede estar además opcionalmente sustituido en dichos uno o más heteroátomos S con uno a dos grupos oxo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

o un compuesto de fórmula (II)

donde

5 L



R^1 se selecciona del grupo que consiste en C_{1-4} alquilo, $-C(O)-NH_2$, C_{3-6} cicloalquilo, fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros; en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y C_{1-4} alquilo; n es un número entero de 0 a 1;

L se selecciona del grupo que consiste en $CH_2CH_2N Ra$ y $CH_2CH_2CH_2 N Ra$; en el que Ra se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo; X se selecciona del grupo que consiste en $N(Rb)$, O y S ; en el que Rb es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y C_{1-4} alquilo;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, $-CO_2H$, $-C(O)-NR^C R^D$, $-Q$, $-O-Q$ y $-C(O)-NH-Q$;

en la que R^C y R^D se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y C_{1-4} alquilo; alternativamente, R^C y R^D se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar una estructura de anillo seleccionado de entre el grupo que consiste en piperidina-1-ilo, piperazina-1-ilo, pirolidina-1-ilo, morfolina-4-ilo, 1,2,3,4 tetrahidroquinolina-1-ilo y 1,2,3,4 tetrahidroisoquinolina-2-ilo;

en la que Q se selecciona del grupo que consiste en arilo, aralquilo, heterociclilo, benzo [d] [1,3] dioxolilo y 2,3 dihidro benzo [b] [1,4] dioxinilo; en el que el arilo o heterociclilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, ciano, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilo halogenado, C^{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcoxi halogenados, CO_2H , $-C(O)-NR^E R^F$, $SO_2NR^E R^F$ y fenilo; en el que R^E y R^F se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y C_{1-4} alquilo;

y en el que el heterociclilo contiene uno o más heteroátomos S , dicho heterociclilo puede estar además opcionalmente sustituido en dichos uno o más heteroátomos S con uno a dos grupos oxo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar: (a) artritis reumatoide, (b) asma, (c) enfermedad pulmonar obstructiva crónica, (d) sepsis, (e) la enfermedad del intestino irritable, (f) fibrosis quística, o (g) aneurisma aórtico abdominal en un sujeto en necesidad del mismo.

La presente descripción proporciona procedimientos para la preparación de los compuestos de fórmula (I) y / o los compuestos de la fórmula (II). La presente descripción proporciona además un producto preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en esta.

Ejemplos ilustrativos de la invención es una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y el producto preparado de acuerdo con el proceso descrito en el presente documento. Una ilustración de la invención es un producto farmacéutico de una composición hecha mezclando el producto preparado de acuerdo con el proceso descrito en este documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Ilustrando la invención es un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar el producto preparado de acuerdo con el proceso descrito en este documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Como ejemplo de la invención son cualquiera de los compuestos a las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente para el uso

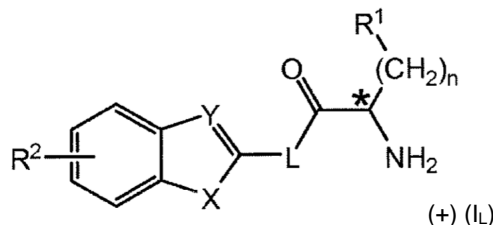
en métodos de tratamiento de un trastorno mediado por DPP-1 (catepsina C) (por ejemplo, un trastorno seleccionado del grupo que consiste en la artritis reumatoide, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sepsis, enfermedad del intestino irritable, fibrosis quística, y aneurisma aórtico abdominal)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

Otro ejemplo de la invención es el uso de cualquiera de los compuestos descritos en este documento en la preparación de un medicamento para tratar: (a) artritis reumatoide, (b) asma, (c) enfermedad pulmonar obstructiva crónica, (d) sepsis, (e) enfermedad del intestino irritable, (f) fibrosis quística, o (g) aneurisma aórtico abdominal, en un sujeto en necesidad del mismo.

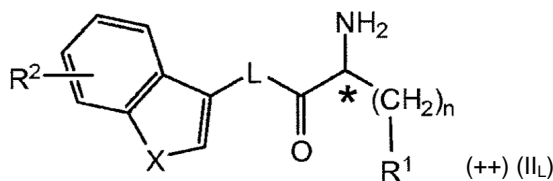
En otro ejemplo, la presente invención se refiere a un compuesto como se describe en el presente documento para su uso en un método para tratar un trastorno seleccionado del grupo que consiste en artritis reumatoide, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sepsis, enfermedad de intestino irritable,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

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (+) (I_L)



en la que R₁, R₂, X, Y, L y n son como se define aquí, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. La presente invención es además dirigida a compuestos de fórmula (++) (II_L)



en la que R₁, R₂, X, Y, L y n son como se define aquí, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos de fórmula (+) (I_L) y fórmula (++) (II_L) de la presente invención son inhibidores de la DPP-1, útiles en el tratamiento de trastornos, enfermedades y condiciones mediadas por DPP-1 (catepsina C), incluyendo, pero no limitado a, artritis reumatoide, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sepsis, enfermedad del intestino irritable, fibrosis quística, y aneurisma aórtico abdominal.

Un experto en la técnica reconocerá que algunas de las variables (por ejemplo, R₁, R₂, X, L y n, etc.) aparecen en los compuestos de fórmula (I)/(I_L) y compuestos de fórmula (II)/(II_L). Un experto en la técnica reconocerá adicionalmente que en el que un sustituyente particular se selecciona para una variable dada para un compuesto de fórmula (I)/(I_L) dicha selección no se dirige a limitar el alcance de dicha variable para los compuestos de fórmula (II)/(II_L). Del mismo modo, la selección de un sustituyente particular para una variable dada para un compuesto de fórmula (II)/(II_L) no pretende limitar el alcance de dicha variable para compuestos de fórmula (I)/(I_L).

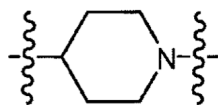
En una realización de la presente invención, R₁ se selecciona del grupo que consiste en C₁₋₄alquilo, -C(O)-NH₂, C³⁻⁶cicloalquilo y 5 a 6 miembros heteroarilo; en el que el heteroarilo de 5 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno y C₁₋₄alquilo. En otra realización de la presente invención, R₁ se selecciona del grupo que consiste en C₁₋₄alquilo, -C(O)-NH₂, C₄₋₆cicloalquilo y 5-6 heteroarilo miembros; en el que el heteroarilo de 5 a 6 miembros está opcionalmente 5 sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno y C₁₋₄alquilo.

En otra realización de la presente invención, R₁ se selecciona del grupo que consiste en etilo, ciclobutilo, tien-2-ilo, tien-3-ilo, 2-bromo-tien-2-ilo, 5-cloro-tien-2-ilo, tiazol-2-ilo, 4-metiltiazol-2-ilo, pirazol-1-ilo, fur-2-ilo, 1-metil-imidazol-4-ilo y amino-carbonilo. En otra realización de la presente invención, R₁ se selecciona del grupo que consiste en etilo, tien-2-ilo, tiazol-2-ilo, fur-2-ilo y 1-metil-4-imidazol-ilo. En otra realización de la presente invención, R₁ se selecciona del grupo que consiste en acetato, tien-2-ilo, tiazol-2-ilo y fur-2-ilo. En otra realización de la presente invención, R₁ se selecciona del grupo que consiste en etilo, tien-2-ilo y tiazol-2-ilo.

En otra realización de la presente invención, R₁ es tien-2-ilo. En otra realización de la presente invención, R₁ es C₁₋₄alquilo. En otra realización de la presente invención, R₁ es C₁₋₂alquilo. En otra realización de la presente invención, R₁ es etilo.

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

En una realización de la presente invención, L es



5

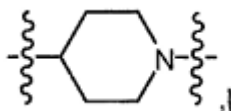
En otra realización de la presente invención, compuestos de fórmula (I_L) y (II_L) se proporcionan donde L se selecciona del grupo que consiste en -CH₂CH₂-N(CH₃)-, -CH₂CH₂-N(CH₂CH₃)- y CH₂CH₂CH₂-N(Ra)-; en el que Ra se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo. En otra realización de la presente invención, L es -CH₂CH₂CH₂-N(Ra)-; en el que Ra se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo. En otra realización de la presente invención, compuestos de fórmula (I_L) y (II_L) se proporcionan donde L es -CH₂CH₂-N(CH₃)-, o -CH₂CH₂-N(-CH₂CH₃)-; en el que Ra se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo. En otra realización de la presente invención, L es -CH₂CH₂CH₂-N(Ra)-. En otra realización de la presente invención, L es -CH₂CH₂CH₂-NH-.

10

15

En una realización de la presente invención, compuestos de fórmula (I_L) se proporcionan, donde L se selecciona del grupo que consiste en

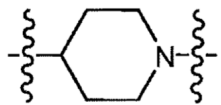
20



25

-CH₂CH₂-N(CH₃)-, -CH₂CH₂-N(CH₂CH₃)-; donde Ra se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo. En otra realización de la presente invención, compuestos de fórmula (I_L) se proporcionan, donde L se selecciona del grupo que consiste en

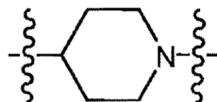
30



35

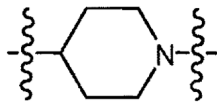
-CH₂CH₂CH₂-NH-, -CH₂CH₂CH₂-N(CH₃)- y CH₂CH₂CH₂-N(CH₂CH₃). En otra forma de realización de la presente invención, compuestos de fórmula (I_L) se proporcionan, donde L se selecciona del grupo que consiste en

40



-CH₂CH₂CH₂-NH-, y -CH₂CH₂CH₂-N(CH₂CH₃)-. En otra realización de la presente invención, L se selecciona del grupo que consiste de

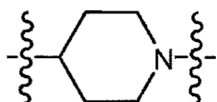
45



50

-CH₂CH₂CH₂-NH- y -CH₂CH₂CH₂-N(CH₂CH₃). En otra realización de la presente invención, L se selecciona del grupo que consiste en

55



60

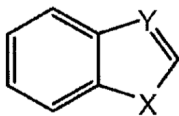
y CH₂CH₂CH₂-NH-.

En una realización de la presente invención, Ra se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo. En otra realización de la presente invención, Ra es hidrógeno.

65

En una realización de la presente invención,

5



se selecciona del grupo que consiste en indolilo, 1-metil-indolil, benzofurilo, benzotienilo y bencimidazolilo.

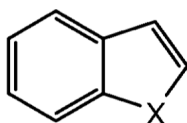
10 En una realización de la presente invención, Y se selecciona entre el grupo que consiste de N y CH; y X se selecciona del grupo que consiste en N(Rb), O y S; siempre que cuando X sea O o S, entonces Y sea CH.

En una realización de la presente invención Y es N. En otra realización de la presente invención, Y es CH. En una realización de la presente invención X es O. En otra forma de realización de la presente invención, X es S. En otra realización de la presente invención, X es NRb. En otra realización de la presente invención, Rb se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo y t-butilo. En otra realización de la presente invención, Rb se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo. En otra realización de la presente invención, Rb se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo. En otra realización de la presente invención, Rb es hidrógeno.

20 En una realización de la presente invención, Y se selecciona del grupo que consiste en N y CH; y X se selecciona del grupo que consiste en N(Rb), O y S; en el que Rb se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₂alquilo. En otra realización de la presente invención, Y se selecciona del grupo que consiste en CH y N; y X se selecciona del grupo que consiste en NH, N(CH₃) y O; a condición de que cuando X sea O, entonces Y es CH.

25 En otra realización de la presente invención, Y se selecciona del grupo que consiste en CH y N; y X se selecciona del grupo que consiste en NH y O; a condición de que cuando X sea O, entonces Y sea CH. En otra realización de la presente invención, Y es CH; y X es NH.

30 En una realización de la presente invención,



35 se selecciona del grupo que consiste en indolilo y benzotienilo. En otra forma de realización de la presente invención, X se selecciona del grupo que consiste en N(Rb) y S; en el que Rb se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₂alquilo. En otra realización de la presente invención, X se selecciona del grupo que consiste en S y NH.

40 En una realización de la presente invención, R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, -CO₂H, -C(O)-NR^CR^D, fenilo, -O-fenilo, heterociclilo, y -C(O)-NH-Q; en la que R^C y R^D son cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₄alquilo; alternativamente, R^C y R^D se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar una estructura de anillo seleccionado del grupo que consiste en piperidina-1-ilo, pirolidina-1-ilo, 1,2,3,4 tetrahydroquinolina-1-ilo y 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolina-2-ilo;

45 En la que Q se selecciona del grupo que consiste en arilo, aralquilo, heterociclilo, benzo [d] [1,3] dioxolilo y 2,3 dihidro benzo [b] [1,4] dioxinilo; en el que el arilo o heterociclilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilo fluorado, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alcoxi fluorado, -CO₂H, C(O)NR^ER^F, -SO₂-NR^ER^F y fenilo; en el que R^E y R^F se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₂alquilo; y en el que el heterociclilo contiene uno o más heteroátomos S, dicho heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente en dichos uno o más heteroátomos S con uno a dos grupos oxo.

55 En otra realización de la presente invención, R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, carboxi, fenilo, -O-fenilo, -C(O)-NR^CR^D y -C(O)-NH Q; en la que R^C y R^D se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₂alquilo; alternativamente, R^C y R^D se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar una estructura de anillo seleccionado del grupo que consiste en 1,2,3,4- tetrahydroquinolina-1-ilo y 1,2,3,4- tetrahydroisoquinolina-2-ilo;

60 en la que Q se selecciona del grupo que consiste en fenilo, naftilo, -C₁₋₂alquilo-fenil, heterociclilo, benzo [d] [1,3] dioxolilo y 2,3 dihydro-benzo [b] [1,4] dioxinilo; en el que el fenilo o heterociclilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo, fluorado C₁₋₂alquilo, C₁₋₄alcoxi, fluorado C₁₋₂, CO₂H, -C(O)-NH₂, SO₂NH₂ y fenilo; y en el que el heterociclilo contiene uno o más heteroátomos S, dicho heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente en dicho uno o más heteroátomos S con uno a dos grupos oxo.

65

En otra realización de la presente invención, R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, 5-bromo, 5-(carboxi), 5-(nitro), 5-(fenilo), 5-(4-fluorofenil), 5-(4-metoxi-fenil 4), 5-(3,4-dimetoxi-fenil), 5-(3,5-dimetoxi-fenilo), 5-(3-ciano-fenilo), 5-(3-carboxi-fenil), 5-(4-carboxi-fenilo), 5-(4-trifluorometil-fenil), 5-(4-trifluorometoxi-fenilo), 5-(3,5-di(trifluorometil)-fenilo), 5-(2(aminocarbonil)-fenil), 5-(3-(aminocarbonil)-fenilo), 5-(4-(aminocarbonil)-fenil), 5-(3-(aminosulfonil)-fenil), 5-(fenoxi), 5-(3,4-dimetoxi-fenoxi), 6-(dietilamino-carbonilo), 5-(fenil-amino-carbonilo), 5-(3-clorofenil-amino-carbonilo), 5-(4-clorofenil-amino-carbonil), 5-(2-fluorofenil-amino-carbonilo), 5-(3-fluorofenil-amino-carbonilo), 5-(4-fluorofenil-amino-carbonilo), 5-(3-metilfenil-amino-carbonilo), 5-(4-metilfenil-amino-carbonilo), 5-(2-isopropilfenil-amino-carbonil), 5-(4-isopropilfenil-amino-carbonilo), 5-(4-t-amino-carbonilo butil fenilo), 5-(2-metoxifenil-amino-carbonilo), 5-(3-metoxifenil-amino-carbonilo), 5-(4-metoxifenil-amino-carbonilo), 5-(3,4-difluorofenil-amino-carbonil), 5-(3,4-diclorofenil-amino-carbonilo), 5-(3,4-dimetilfenil-amino-carbonilo), 5-(2,6-dimetilfenil-amino-carbonilo), 5-(3,4-dimetoxifenilo-amino-carbonilo), 5-(3,5-dimetoxifenil-amino-carbonilo), 5-(naft-1-il-amino-carbonilo), 5-(bencil-amino-carbonilo), 5-([1,2,4]triazol-3-il-amino-carbonil), 5-(pirid-3-il-amino-carbonilo), 5-(quinolina-3-ilo-amino-carbonilo), 5-(quinolina-5-ilo-amino-carbonilo), 5-(quinolina-6-ilo-amino-carbonilo), 5-(quinolina-8-ilo-amino-carbonil), 5-(isoquinolina-5-ilo-amino-carbonilo), 5-(isoquinolina-8-ilo-amino-carbonilo), 5-(benzotiazol-6-ilo-amino-carbonilo), 5-(bencimidazol-4-ilo-amino-carbonilo), 5-(bencimidazol-5-ilo-amino-carbonilo), 5-(1-metilbencimidazol-4-ilo-amino-carbonilo), 5-(pirazol-3-ilo-amino-carbonilo), 5-(5-fenilo-pirazol-3-ilo-amino-carbonil), 5-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ilo-amino-carbonilo), 5-(1,1-dioxo-benzotiofen-6-ilo-amino-carbonilo), 5-(1,2,3,4-tetrahydro quinolina-1-ilo-amino-carbonil), 5-(1,2,3,4-tetrahydro-quinolina-1-ilo-carbonilo), 5-(1,2,3,4 tetrahydroisoquinolina-2-ilo-carbonilo), 5-(pirid-3-ilo), 5-(pirid-4-ilo), 5-(6-metoxi-pirid-3-ilo), 5-(2,3 dihidro-benzo [b] [1,4] dioxin-6-ilo) y 5-(benzo [d] [1,3] dioxol-5-ilo).

En otra realización de la presente invención, R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, 5-bromo, 5-(fenilo), 5-(4-fluorofenil), 5-(4-fenil-metoxi), 5-(3,4 dimetoxi-fenil), 5-(3,5-dimetoxi-fenil), 5-(3-ciano-fenilo), 5-(3-carboxi-fenil), 5-(4-carboxi-fenil), 5-(4-trifluorometil-fenil), 5-(4-trifluorometoxi-fenil), 5-(3,5-di(trifluorometil)-fenilo), 5-(2(aminocarbonil)-fenil), 5-(3-(aminocarbonil)-fenil), 5-(4-(aminocarbonil)-fenil), 5-(3-(aminosulfonil)-fenil), 5-(fenoxi), 5-(3,4-dimetoxi-fenoxi), 5-(fenilo-amino-carbonil), 5-(3-clorofenil-amino-carbonilo), 5-(4-clorofenil-amino-carbonilo), 5-(2-fluorofenil-amino-carbonilo), 5-(3-fluorofenil-amino-carbonilo), 5-(4-fluorofenil-amino-carbonilo), 5-(3-metilfenilo-amino-carbonilo), 5-(4-metilfenilo-amino-carbonilo), 5-(2-isopropilfenilo-amino-carbonilo), 5-(4-isopropilfenil-amino-carbonilo), 5-(4-tbutilfenilo-amino-carbonilo), 5-(2-metoxifenilo-amino-carbonilo), 5-(3,5-metoxifenil-amino-carbonilo), 5-(4-metoxifenil-amino-carbonilo), 5-(3,4-difluorofenil-amino-carbonilo), 5-(3,4-diclorofenil-amino-carbonilo), 5-(3,4-dimetilfenilo-amino-carbonilo), 5-(2,6-dimetilfenilo-amino-carbonilo), 5-(3,4-dimetoxifenilo-amino-carbonilo), 5-(3,5-dimetoxifenil-amino-carbonil), 5-(naft-1-ilo-amino-carbonilo), 5-(pirid-3-ilo-amino-carbonilo), 5-(quinolina-3-ilo-amino-carbonilo), 5-(quinolina-5-ilo-amino-carbonilo), 5-(quinolina-6-ilo-amino-carbonil), 5-(quinolina-8-ilo-amino-carbonil), 5-(isoquinolina-5-ilo-amino-carbonil), 5-(isoquinolina-8-ilo-amino-carbonilo), 5-(benzotiazol-6-ilo-amino-carbonilo), 5-(bencimidazol-4-ilo-amino-carbonilo), 5-(bencimidazol-5-ilo-amino-carbonil), 5-(1-metil-benzotiazol-4-ilo-amino-carbonil), 5-(pirazol-3-ilo-amino-carbonilo), 5-(5-fenilo-pirazol-3-ilo-amino-carbonil), 5-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ilo-amino-carbonilo), 5-(1,1-dioxo-benzotiofen-6-ilo-amino-carbonil), 5-(1,2,3,4 tetrahydro-1-ilo-quinolina-amino-carbonilo), 5-(1,2,3,4-tetrahydro-quinolina-1-ilo-carbonilo), 5-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-2-ilo-carbonilo), 5-(pirid-3-ilo), 5-(pirid-4-ilo), 5-(6-metoxi-pirid-3-ilo), 5-(2,3-dihidro-benzo[b][1,4]-dioxina-6-ilo) y 5-(benzo [d] [1,3]-dioxol-5-ilo).

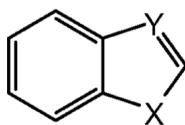
En otra realización de la presente invención, R² se selecciona del grupo que consiste en 5-bromo, 5-(fenilo), 5-(4-fluorofenil), 5-(4-metoxi-fenilo), 5-(3,4-dimetoxi-fenilo), 5-(3,5-dimetoxi-fenil), 5-(3-ciano-fenilo), 5-(3-carboxi-fenil), 5-(4-carboxi-fenil), 5-(4-trifluorometil-fenilo), 5-(4-trifluorometoxi-fenilo), 5-(3,5-di(trifluorometil)-fenilo), 5-(3-(aminocarbonil)-fenil), 5-(4(aminocarbonil) fenil), 5-(3(aminosulfonil)-fenil), 5-(fenoxi), 5-(3,4-dimetoxi-fenoxi), 5-(3-clorofenil-amino-carbonil), 5-(4 clorofenil-amino-carbonilo), 5-(amino-carbonil-3-fluorofenil), 5-(3 metil-fenil-amino-carbonilo), 5-(4-isopropilfenilo-amino-carbonilo), 5-(4-t-butilfenilo-amino-carbonilo), 5-(3-metoxifenil-amino-carbonilo), 5-(4-metoxifenil-amino-carbonilo), 5-(3,4 difluorofenil-amino-carbonilo), 5-(3,4-diclorofenil-amino-carbonilo), 5-(3,4-dimetilfenil-amino-carbonilo), 5-(2,6-dimetilfenil-amino-carbonilo), 5-(3,4-dimetoxifenilo-amino-carbonilo), 5-(naft-1-ilo-amino-carbonil), 5-(quinolina-3-ilo-amino-carbonil), 5-(quinolina-5-ilo-amino-carbonilo), 5-(quinolina-6-ilo-amino-carbonilo), 5-(quinolina-8-ilo-amino-carbonilo), 5-(isoquinolina-5-ilo-amino-carbonilo), 5-(isoquinolina-8-ilo-amino-carbonilo), 5-(benzotiazol-6-ilo-amino-carbonilo), 5-(bencimidazol-4-ilo-amino-carbonilo), 5-(bencimidazol-5-ilo-amino-carbonil), 5-(1-metil-benzotiazol-4-ilo-amino-carbonil), 5-(pirazol-3-ilo-amino-carbonilo), 5-(5-fenilo-pirazol-3-ilo-amino-carbonil), 5-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ilo-amino-carbonilo), 5-(1,1-dioxo-benzotiofen-6-ilo-amino-carbonil), 5-(1,2,3,4 tetrahydro-1-ilo-quinolina-amino-carbonilo), 5-(1,2,3,4-tetrahydro-quinolina-1-ilo-carbonilo), 5-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-2-ilo-carbonilo), 5-(pirid-3-ilo), 5-(pirid-4-ilo), 5-(6-metoxi-pirid-3-ilo), 5-(2,3-dihidro-benzo[b][1,4]-dioxina-6-ilo) y 5-(benzo [d] [1,3]-dioxol-5-ilo).

En otra realización de la presente invención, R² se selecciona del grupo que consiste en 5-(4-metoxi-fenilo), 5-(3,4-dimetoxi-fenil), 5-(3,5-dimetoxi-fenilo), 5-(fenil-3-ciano), 5-(4-carboxi-fenilo), 5-(3-(aminocarbonilo)-fenil), 5-(fenoxi), 5-(3,4-dimetoxi-fenoxi), 5-(3-metoxifenilo-amino-carbonilo), 5-(4-metoxifenil-amino-carbonilo), 5-(2,6-dimetilfenilo-amino-carbonil), 5-(3,4-dimetoxifenil-amino-carbonilo), 5-(quinolina-3-ilo-amino-carbonilo), 5-(quinolina-5-ilo-amino-carbonilo), 5-(quinolina-6-ilo-amino-carbonilo), 5-(isoquinolina-5-ilo-amino-carbonilo), 5-(isoquinolina-8-ilo-amino-carbonilo), 5-(benzotiazol-6-ilo-amino-carbonilo), 5-(pirid-3-ilo), 5-(pirid-4-ilo), 5-(6-metoxi-pirid-3-ilo), 5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-ilo) y 5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo).

En otra realización de la presente invención, R² se selecciona del grupo que consiste en 5-(3,4 dimetoxifenil) y 5-(3,4 dimetoxifenil-amino-carbonilo). En otra realización de la presente invención, R² es ≥ 0 hidrógeno.

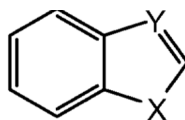
En una realización de la presente invención, el grupo R² está unido en la posición 5 ó 6 del núcleo de .

5



En otra realización, el grupo R^2 está unido en la posición 5 del núcleo de

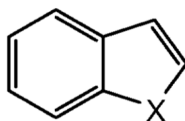
10



En una realización de la presente invención, el grupo R^2 está unido en la posición 5 ó 6 del núcleo de .

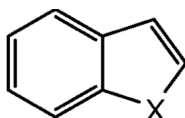
15

20



En otra realización, el grupo R^2 está unido en la posición del núcleo

30



En una realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I_L) en la que el centro estereo denotado con el símbolo "*" está presente en la configuración (R). Preferiblemente, el compuesto de fórmula está presente en las configuraciones (R) en un exceso enantiomérico de mayor o igual a aproximadamente 80%, más preferiblemente, a un exceso enantiomérico de mayor o igual a aproximadamente 90%, aún más preferiblemente, en un exceso enantiomérico de mayor o igual a aproximadamente 95%, aún más preferiblemente, en un exceso enantiomérico de mayor o igual a aproximadamente el 98%, lo más preferiblemente, a un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente 99%.

35

En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula en la que el centro estereo que se denota con el símbolo "*" está presente en la configuración (S). Preferiblemente, el compuesto de fórmula está presente en las configuraciones (S) en un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente 80%, más preferiblemente, en un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente 90%, más preferiblemente aún, en un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente 95%, aún más preferiblemente, en un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente 98%, más preferiblemente, a un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente 99%.

40

45

En una realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula en la que el centro estereo denotado con el símbolo "*" está presente en la configuración (R). Preferiblemente, el compuesto de fórmula está presente en las configuraciones (R) en un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente 80%, más preferiblemente, en un exceso enantiomérico de mayor o igual a aproximadamente 90%, más preferiblemente aún, a un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente 95%, aún más preferiblemente, en un exceso enantiomérico de mayor o igual a aproximadamente 98%, más preferiblemente, a un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente 99%.

50

En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula en la que el centro estereo denotado con el símbolo "*" está presente en la configuración (S). Preferiblemente, el compuesto de fórmula está presente en las configuraciones (S) en un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente 80%, más preferiblemente, en un exceso enantiomérico de mayor o igual a aproximadamente 90%, más preferiblemente aún, al un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente 95%, aún más preferiblemente, en un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente 98%, más preferiblemente, a un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente 99%.

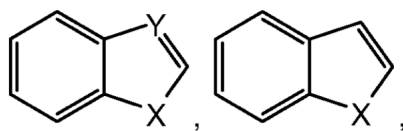
55

Las realizaciones adicionales de la presente invención, incluyen aquellos en las que 5 los sustituyentes seleccionados para una o más de las variables definidas en el presente documento (es decir,

60

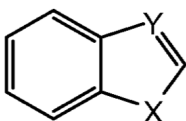
65

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

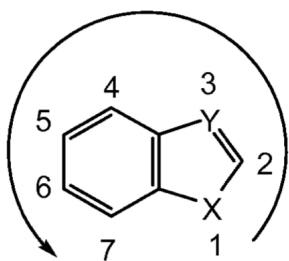


R¹, R², L, X, Y y n) se seleccionan independientemente para ser cualquier sustituyente individual o de cualquier subconjunto de sustituyentes seleccionados entre la lista completa como se define aquí. En otra realización de la presente invención es cualquier compuesto sencillo o subgrupo de compuestos seleccionados de los compuestos representativos indicados en las Tablas 1 a 4 a continuación.

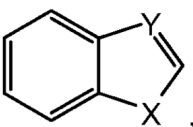
Los compuestos representativos de fórmula (I) de la presente invención son como se enumeran en las Tablas I a 3 a continuación. Un experto en la técnica reconocerá que en la recitación de la posición de unión del grupo sustituyente R² al núcleo



de los compuestos de fórmula (I) (incluidos en las Tablas I a 3 más adelante), la posición del grupo sustituyente R² se indicará de acuerdo con el esquema de numeración siguiente:



Un experto en la técnica reconocerá adicionalmente que en las Tablas 1 a 3 que siguen en el presente documento, en la columna titulada "R²", la recitación de -(grupo sustituido) denotará la posición en la que el grupo R² está unido a



seguido de la identificación del grupo sustituyente dentro de los paréntesis. Por ejemplo, la notación 5-(3,4 dimetoxifenilo) se denota a grupo 3,4-dimetoxi-fenilo unido en la posición 5 del núcleo

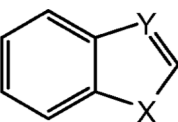
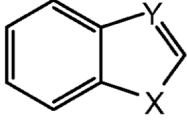
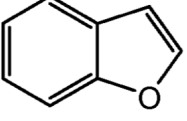
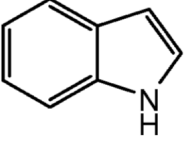
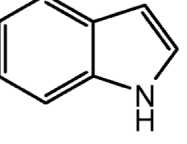
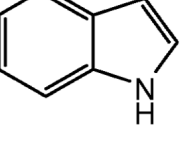
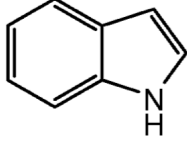
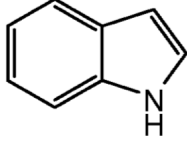
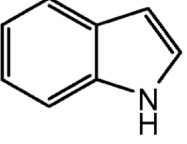
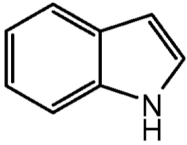
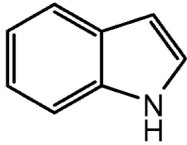
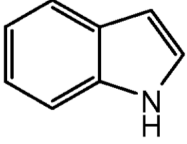
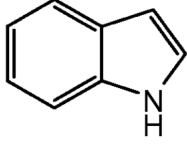
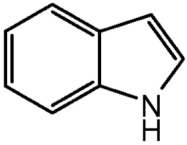
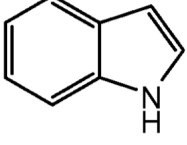
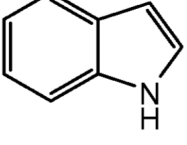
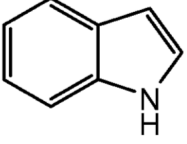
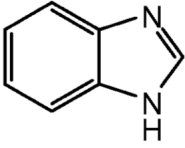
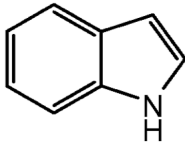
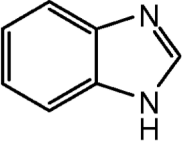
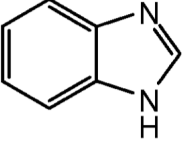
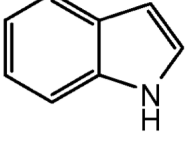
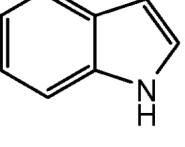
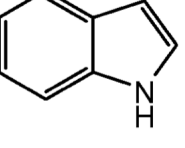
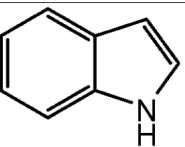


Tabla 1: Los compuestos representativos de fórmula (I)

ID Nº.	R ²		*	n	R ¹
1	hidrógeno		S	1	tien-2-ilo
2	5-(3,4-dimetoxi-fenilo)		S	1	tien-2-ilo
3	5-(2,3-dihidro-fenilo)-benzo[b] [1,4]dioxina-6-ilo)		S	1	tien-2-ilo
4	5-(4-metoxi-fenilo)		S	1	tien-2-ilo
5	5-(3-(amino-carbonil)-fenilo)		S	1	tien-2-ilo
6	5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo)		S	1	tien-2-ilo
7	5 - ((3,4-dimetoxi-fenilo)-amino-carbonil)		S	1	tien-2-ilo

5	8	5-(3-(amino-carbonil)-fenilo)		S	1	tiazol-2-ilo
10	9	5-(3,4-dimetoxi-fenilo)		S	0	etilo
15	10	5-(3,4-dimetoxi-fenilo)		S	1	5-bromo-tien-2-ilo
20	11	5-(3,4-dimetoxi-fenilo)		S	1	pirazol-1-ilo
25	12	5-(3,4-dimetoxi-fenilo)		S	1	ciclobutilo
30	13	5-(3,4-dimetoxi-fenilo)		S	1	fur-2-ilo
35	14	5-(3,4-dimetoxi-fenilo)		S	1	1-metilo-imidazol-4-ilo
40	15	5-(3,4-dimetoxi-fenilo)		S	1	tien-3-ilo

65

5	16	5-bromo		S	1	tien-2-ilo
10	17	5-((3,4-dimetoksi-fenilo)-amino-carbonil)		S	1	tien-2-ilo
15	18	5-(3,4-dimetoksi-fenilo)		S	1	tien-2-ilo
20	19	5-(3-(amino-carbonil)-fenilo)		S	1	tien-2-ilo
25	20	5-(3-ciano-fenilo)		S	1	tien-2-ilo
30	21	5-(3-carboxi-fenilo)		S	1	tien-2-ilo
35	22	5-(3,4-dimetoksi-fenilo)		S	1	4-metilo-tiazol-2-ilo
40	23	5-(pirid-3-ilo)		S	1	tien-2-ilo
45						
50						
55						
60						

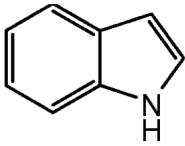
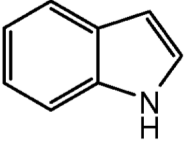
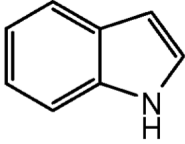
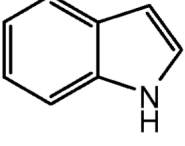
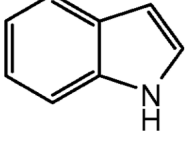
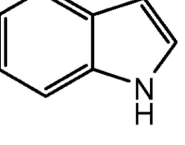
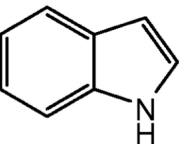
5	24	5-(3,4-dimetoxi-fenilo)		S	1	5-cloro-tien-2-ilo
10	25	5-(6-metoxi-pirid-3-ilo)		S	1	tien-2-ilo
15	26	5-(pirid-4-ilo)		S	1	tien-2-ilo
20	27	5-(4-carboxi-fenilo)		S	1	tien-2-ilo
25	28	5-(3,4-dimetoxi-fenilo)		R/S	0	tien-2-ilo
30	29	5-(3,4-dimetoxi-fenilo)		R/S	0	fur-2-ilo
35	30	5-(3,4-dimetoxi-fenilo)		R/S	0	tien-3-ilo
40						
45						
50						
55						
60						
65						

Tabla 2: Los compuestos representativos de fórmula (I)

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

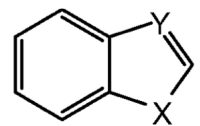
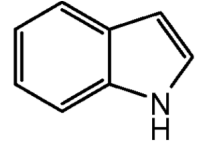
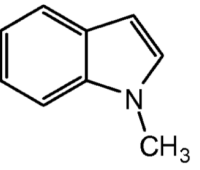
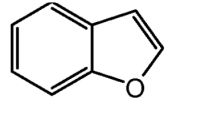
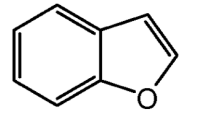
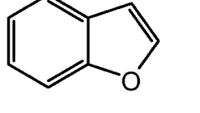
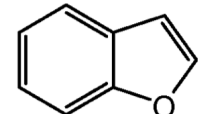
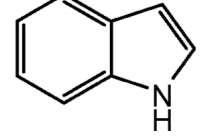
55

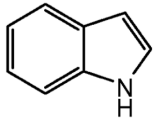
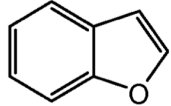
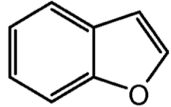
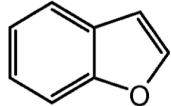
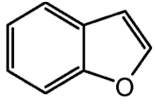
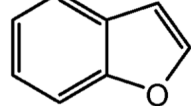
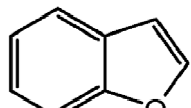
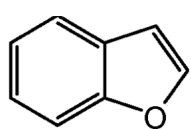
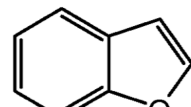
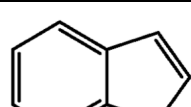
60

65

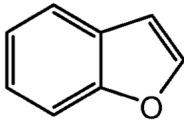
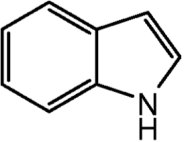
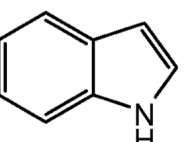
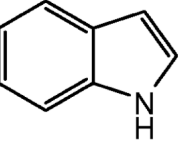
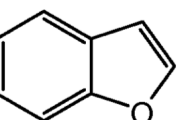
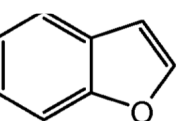
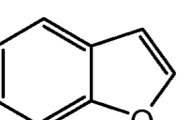
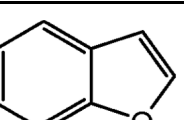
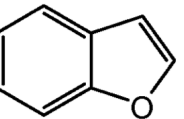
ID Nº.	R ²		*	n	R ¹
35	hidrógeno		S	1	tien-2-ilo
36	5-(3,4-dimetoxi-fenilo-amino-carbonil)		S	0	etilo
37	hidrógeno		S	1	tien-2-ilo
38	hidrógeno		S	0	etilo
39	hidrógeno		S	0	etilo

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

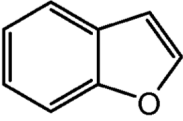
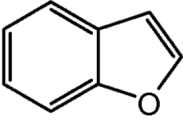
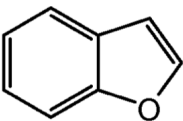
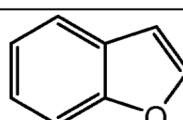
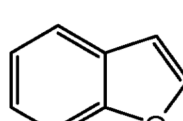
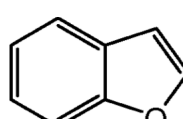
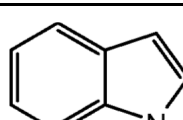
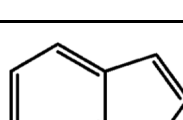
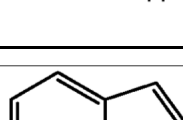
ID N°.	R ²		*	n	R ¹
40	hidrógeno		S	1	tien-2-ilo
41	hidrógeno		S	0	etilo
42	hidrógeno		S	1	tien-2-ilo
45	5(fenilo)		S	0	etilo
46	6-(dietilamino-carbonil)		S	0	etilo
47	5-(carboxi)		S	0	etilo
48	5- (1,2,4-triazol-3-ilo-amino-carbonil)		S	0	etilo

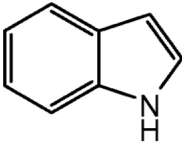
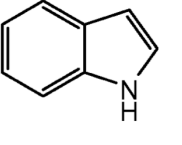
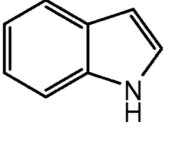
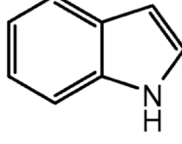
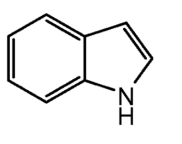
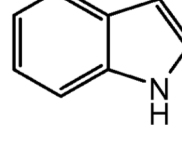
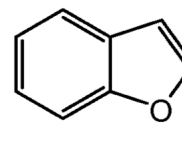
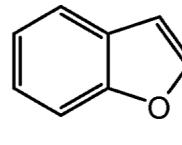
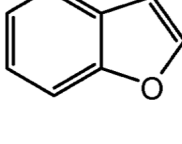
5	49	5-(nitro)		S	0	etilo
10	50	5-(3,4-dimetoxi-fenilo-amino-carbonil)		S	0	etilo
15	51	5-(fenilo-amino-carbonil)		S	0	etilo
20	52	5-(pirid-3-ilo-amino-carbonil)		S	0	etilo
25	53	5-(bencilo-amino-carbonil)		S	0	etilo
30	54	5-(naft-1-ilo-amino-carbonil)		S	0	etilo
35	55	5-(quinolina-5-ilo-amino-carbonil)		S	0	etilo
40	56	hidrógeno		S	1	tien-2-ilo
45	57	5-(benzotiazol-6-ilo-amino-carbonil)		S	0	etilo
50	58	5-(3,4-dimetoxi-fenilo-amino-carbonil)		S	0	etilo

65

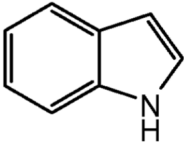
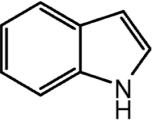
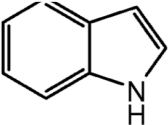
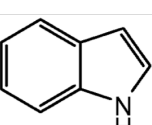
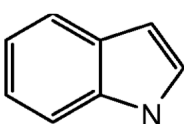
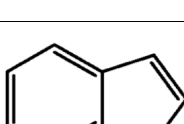
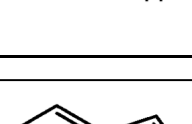
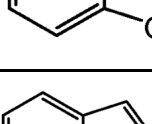
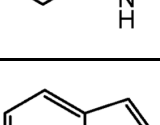
5	59	5-(1-metil-benzimidazol-4-ilo-amino-carbonil)		S	0	etilo
10	61	5-(pirazol-3-ilo-amino-carbonil)		S	0	etilo
15	62	5-(5-fenilo-pirazol-3-ilo-amino-carbonil)		S	0	etilo
20	63	5-(1H-fenilo-pirazol-3-ilo-amino-carbonil)		S	0	etilo
25	64	5-(quinolina-3-ilo-amino-carbonil)		S	0	etilo
30	65	5-(isoquinolina-5-ilo-amino-carbonil)		S	0	etilo
35	66	5-(isoquinolina-8-ilo-amino-carbonil)		S	0	etilo
40	67	5-(quinolina-6-ilo-amino-carbonil)		S	0	etilo
45	68	5-(isoquinolina-8-ilo-amino-carbonil)		S	0	etilo

65

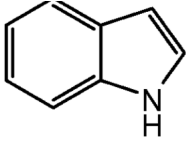
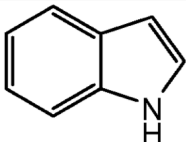
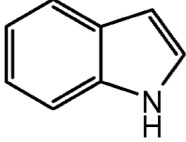
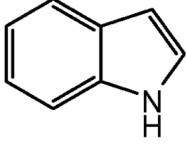
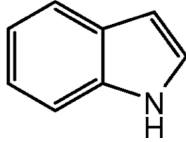
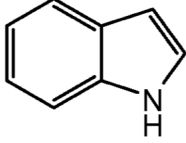
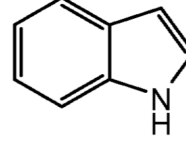
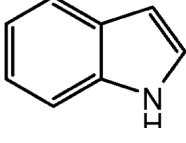
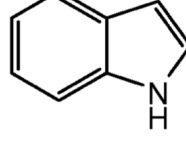
5	69	5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-ilo)		S	0	etilo
10	70	5-(benzo[d][1,3]dioxina-5-ilo)		S	0	etilo
15	71	5-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-1-ilo-carbonilo)		S	0	etilo
20	72	5-(benzimidazol-5-ilo-amino-carbonilo)		S	0	etilo
25	73	5-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-4-ilo-amino-carbonilo)		S	0	etilo
30	74	5-(carboxi)		S	0	etilo
35	75	5-(4-metil-fenilo-amino-carbonilo)		S	0	etilo
40	76	5-(4-cloro-fenilo-amino-carbonilo)		S	0	etilo
45	77	5-(4-metoxi-fenilo-amino-carbonilo)		S	0	etilo
50						
55						
60						

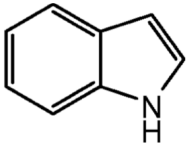
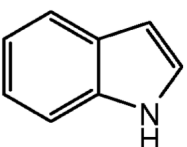
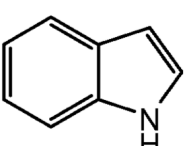
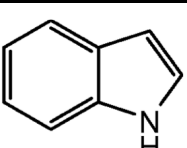
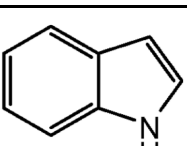
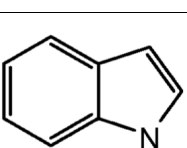
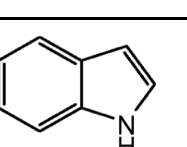
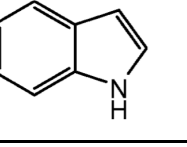
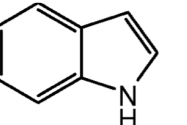
5	78	5-(4-t-butilo-fenilo-amino-carbonilo)		S	0	etilo
10	79	5-(4-t-butilo-fenilo-amino-carbonilo)		S	0	etilo
15	80	5-(4-isopropilo-fenilo-amino-carbonilo)		S	0	etilo
20	81	5-(3,4-difluoro-fenilo-amino-carbonilo)		S	0	etilo
25	82	5-(3,4-dicloro-fenilo-amino-carbonilo)		S	0	etilo
30	83	5-(3,4-dimetilo-fenilo-amino-carbonilo)		S	0	etilo
35	84	5-(1,2,3,4-tetrahidro-isolquinolina-2-ilo-carbonilo)		S	0	etilo
40	85	5-(benzimidazol-4-ilo-amino-carbonilo)		S	0	etilo
45	86	5-(1,1-dioxo-benzotiofen-6-ilo-amino-carbonilo)		S	0	etilo

65

5	87	5-(2-fluorofenilo-amino-carbonilo)		S	0	etilo
10	88	5-(2-metoxi-fenilo-amino-carbonilo)		S	0	etilo
15	89	5-(2-isopropilo-fenilo-amino-carbonilo)		S	0	etilo
20	90	5-(3-fluorofenilo-amino-carbonilo)		S	0	etilo
25	91	5-(3-clorofenilo-amino-carbonilo)		S	0	etilo
30	92	5-(3-metoxifenilo-amino-carbonilo)		S	0	etilo
35	93	5-(3,5-metilofenilo-amino-carbonilo)		S	0	etilo
40	94	5-(3,5-dimetoxi-fenilo-amino-carbonilo)		S	0	etilo
45	95	5-(2,6-dimetilo-fenilo-amino-carbonilo)		S	0	etilo
50						
55						
60						
65						

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

96	5-(3,5-dimetoxi-fenilo)		S	0	etilo
97	5-(3,4-dimetoxi-fenilo-amino-carbonilo)		S	1	tien-2ilo
98	5-(fenilo-oxi)		S	0	etilo
99	5-(3,4-dimetoxi-fenilo-oxi)		S	0	etilo
100	5-(fenilo)		S	0	etilo
101	5-(4-fluorofenilo)		S	0	etilo
102	5-(4-trifluorometil-fenilo)		S	0	etilo
103	5-(3-(amino-carbonil)-fenilo)		S	0	etilo
104	5-(4-metoxi-fenilo)		S	0	etilo

5	105	5-(4-(trifluoro-metoxi)-fenilo)		S	0	etilo
10	106	5-(3,4-(dimetoxi-fenilo-amino-carbonilo)		S	1	etilo tien-2ilo
15	108	5-(3,4-(dimetoxi-fenilo-amino-carbonilo)		S	0	etilo
20	109	5-(3,5-(trifluorometilo)-fenilo)		S	0	etilo
25	110	5-(3,4-(dimetoxi-fenilo-amino-carbonilo)		S	0	etilo
30	111	5-(4-(amino-carbonilo)-fenilo)		S	0	etilo
35	112	5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo)		S	0	etilo
40	113	5-(3-(aminosulfonilo)-fenilo)		S	0	etilo
45	114	5-(pirid-4-ilo)		S	0	etilo
50						
55						
60						
65						

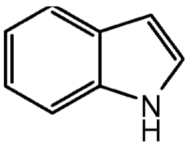
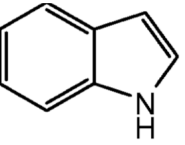
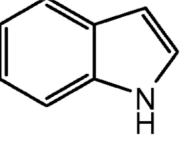
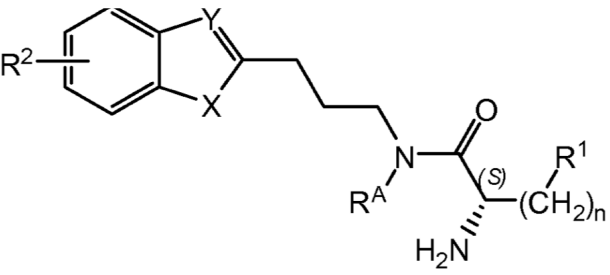
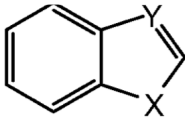
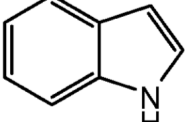
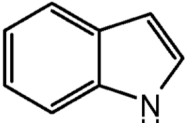
5	115	5-(3,4-(dimetoxi-fenilo-amino-carbonilo)		S	1	amino-carbonilo
10	116	5-(2-(amino-carbonilo)-fenilo)		S	0	etilo
15	117	5-(3,4-(dimetoxi-fenilo-amino-carbonilo)		S	1	tien-2-ilo
20						
25						

Tabla 3: Los compuestos representativos de fórmula (I)

30						
35						
40	ID Nº.	R²		R¹	n	R¹
45	107	5-(3,4-dimetoxi-fenilo-amino-carbonil)		metilo	0	etilo
50						
55	118	5-(3,4-dimetoxi-fenilo-amino-carbonil)		etilo	0	tien-2-ilo
60						

Los compuestos representativos de fórmula (II) de la presente invención son como se enumera en la Tabla 4, a continuación.

Tabla 4: Compuestos representativos de fórmula (II)

ID N°.	R²		*	n	R¹
43	hidrógeno		S	0	etilo
44	hidrógeno		S	0	etilo

5 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I_L) cuya IC₅₀, medida de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo Biológico 1, es menor o igual a aproximadamente 10 μM, preferiblemente menos o igual a aproximadamente 5,0 μM, más preferiblemente menos o igual a aproximadamente 1,0 μM, más preferiblemente menos o igual a aproximadamente 0,5 μM, más preferiblemente menos o igual a 0,1 μM.

10 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (II_L) cuya IC₅₀, medida de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo Biológico 1, es menor o igual a aproximadamente 10 μM, preferiblemente menos o igual a aproximadamente 5,0 μM, preferiblemente menos o igual a aproximadamente 1,0 μM, más preferiblemente menos o igual a aproximadamente 0,5 μM más preferiblemente igual a aproximadamente 0,1 μM.

Como se usa en este documento, "halógeno" significará cloro, bromo, flúor y yodo.

15 Tal como se utiliza aquí, el término "alquilo", utilizado solo o como parte de un grupo sustituyente, incluirá composiciones de cadenas de carbono lineales y ramificadas de uno a seis átomos de carbono. Por ejemplo, los radicales de alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, y similares. El prefijo "C_{x-y}" en la que X e Y son números enteros, cuando se utiliza con alquilo significará una composición de cadena de carbono de entre X e Y átomos de carbono. por ejemplo, el término "C₁₋₄alquilo" significará una
20 composición de cadena de carbonos lineales o ramificados de 1 a 4 átomos de carbono.

25 Un experto en la técnica reconocerán que los términos "-(alquilo)" y "(C₁₋₄alquilo)" denotará cualquier cadena de alquilo o de carbono C₁₋₄alquilo como se define aquí, en el que dicha cadena de alquilo o C₁₋₄alquilo es divalente y está unido adicionalmente a través de dos puntos de fijación, preferentemente a través de dos átomos de carbono terminales.

30 Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "halogenado C₁₋₄alquilo" significará cualquier grupo C₁₋₄alquilo como se ha definido anteriormente sustituido con al menos un átomo de halógeno, preferiblemente sustituido con al menos un átomo de flúor. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a -CF₃, -CCl₃, CH₂-CF₃, -CH₂CCl₃, -CF₂-CF₂-CF₂-CF₃, y similares. Del mismo modo, como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "C₁₋₄alquilo fluorado" significará cualquier grupo C₁₋₄alquilo como se define anteriormente sustituido con al menos un átomo de flúor. Ejemplos adecuados incluyen pero no se limitan a -CF₃, -CH₂-CF₃, -CF₂-CF₂-CF₂-CF₃, y similares. Preferiblemente, el alquilo halogenado o fluorado es -CF₃.

35 Tal como se utiliza aquí, el término "alcoxi" utilizado solo o como parte de un grupo sustituyente, denotará un radical de éter de oxígeno de cualquiera de las anteriores composiciones de cadena de carbono descritos lineales y

ramificadas de uno a seis átomos de carbono. Por ejemplo, los radicales alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, t-butoxi, n-pentoxi, y similares. El prefijo "**C_{x-y}**" en la que X e Y son números enteros, cuando se utiliza con alcoxi significa una radical de oxígeno de cualquier composición de cadena de carbono que se ha descrito anteriormente de entre X e Y átomos de carbono. Por ejemplo, el término "**C₁₋₄alquilo**" se refiere a un radical de éter de oxígeno de cualquier composición de cadena de carbono lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos adecuados incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y t-butoxi.

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "**halogenado C₁₋₄alcoxi**" significará cualquier grupo C₁₋₄alcoxi como se define anteriormente sustituido con al menos un átomo de halógeno, preferiblemente sustituido con al menos un átomo de flúor. Ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a -OCF₃, -OCCl₃, -OCH₂CF₃, -OCH₂CCl₃, -OCF₂-CF₂-CF₂-CF₃, y similares. Del mismo modo, como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "**C₁₋₄alcoxi fluorado**" significará cualquier grupo C₁₋₄alcoxi como se define anteriormente sustituido con al menos un átomo de flúor. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a -OCF₃, -OCH₂CF₃, -OCF₂-CF₂-CF₂-CF₃, y similares. Preferiblemente, el alcoxi halogenado o fluorado es -OCF₃.

Tal como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, "**arilo**" se refiere a grupos aromáticos carbocíclicos no sustituidos tales como fenilo, naftilo, y similares. Tal como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, "**aralquilo**" significará cualquier grupo C₁₋₄alquilo sustituido con un grupo arilo tal como fenilo, naftilo y similares. Por ejemplo, bencilo, feniletilo, fenilo-n-propilo, naft-1-ilmetilo, y similares.

Tal como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, el término "**C₃₋₆cicloalquilo**" deberá significar cualquier sistema de anillo de 3 a 6 miembros saturado, monocíclico y estable, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, "**heteroarilo de 5 a 6 miembros**" denotará cualquier estructura de anillo de cinco o seis miembros aromático monocíclico, 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 puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo de tal manera que el resultado es 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, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, y similares. Los grupos de heteroarilo preferidos incluyen, pero no se limitan a, tienilo, tiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo y triazolilo.

Tal como se utiliza aquí, el término "**heterociclilo**" denotará cualquier estructura de anillo aromático de cinco a siete miembros monocíclico, saturado, parcialmente insaturado o 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; o cualquier sistema de anillos bicíclico aromático de nueve a diez miembros saturado, parcialmente insaturado, parcialmente aromático (incluyendo benzo fusionado) o que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S, que contiene opcionalmente uno a cuatro heteroátomos adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N y S. El grupo heterociclilo puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo tal que el resultado es una estructura estable. Ejemplos de grupos heterociclilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, tienilo, tiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, triazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzotiofenilo, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, pirrolinilo, pirolidinilo, dioxalanilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, dioxanilo, morfolinilo, ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, tritiano, indolinilo, cromenilo, 3,4-metiloenedioxifenilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 1,2,3,4 tetrahidroquinolinaailo, 1,2,3,4 tetrahidroisoquinolinaailo, y similares. grupos de heterociclilo preferidos incluyen, pero no se limitan a, tienilo, tiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, triazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzotiofenilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirolidinilo, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, 1,2,3,4-tetrahydro-quinolinilo y 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolinilo.

Cuando un grupo particular está "**sustituido**" (por ejemplo, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, etc.), ese grupo puede tener uno o más sustituyentes, preferiblemente de uno a cinco sustituyentes, más preferiblemente de uno a tres sustituyentes, más preferiblemente de uno a dos sustituyentes, seleccionado independientemente de la lista de sustituyentes.

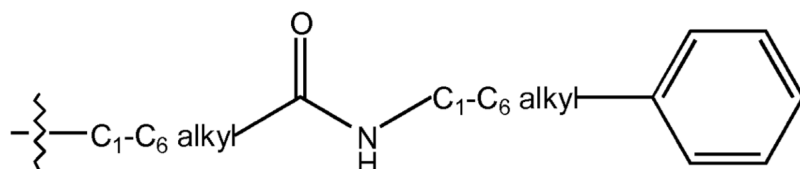
Con referencia a los sustituyentes, el término "**independientemente**" significa que cuando más de uno de tales sustituyentes es posible, tales sustituyentes pueden ser el mismo o diferentes unos de otros.

En la presente memoria, la notación "*" denotará la presencia de un centro estereogénico. Cuando los compuestos de acuerdo con esta invención tienen al menos un **centro quiral**, pueden existir por consiguiente como enantiómeros. Donde los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Es de entenderse que todos estos isómeros y mezclas de los mismos están abarcados dentro del

alcanse de la presente invención. Preferiblemente, en el que el compuesto está presente como un enantiómero, el enantiómero está presente en un exceso enantiomérico de mayor o igual a aproximadamente 80%, más preferiblemente, en un exceso enantiomérico de mayor o igual a aproximadamente 90%, aún más preferiblemente, en un exceso enantiomérico de mayor o igual a aproximadamente 95%, más preferiblemente aún, en un exceso enantiomérico de mayor o igual a aproximadamente 98%, más preferiblemente, a un exceso enantiomérico de mayor o igual a aproximadamente 99%. Del mismo modo, en el que el compuesto está presente como un diastereómero, el diastereómero está presente a un exceso diastereomérico de mayor o igual a aproximadamente 80%, más preferiblemente, a un exceso diastereomérico de mayor o igual a aproximadamente 90%, más preferiblemente aún, un exceso diastereomérico de mayor o igual a aproximadamente 95%, aún más preferiblemente, a un exceso diastereomérico de mayor o igual a aproximadamente 98%, más preferiblemente, a un exceso diastereomérico de mayor o igual a aproximadamente 99%.

Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de la presente invención pueden existir como polimorfos y como tales se pretende que se incluyan 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 dichos solvatos también están destinadas a ser abarcadas dentro del alcance de esta invención.

Bajo la nomenclatura estándar usada en toda esta descripción, la parte terminal de la cadena lateral designada se describe primero, seguido de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Así, por ejemplo, un sustituyente "feniloC₁C₆alquiloaminocarboniloC₁C₆alquilo" se refiere a un grupo de la fórmula



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

30	Boc o BOC	=	<i>tert</i> -butoxicarbonil
	BOP-Cl	=	Benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)phosphonium cloruro de hexafluorofosfato
35	Cbz o CBz	=	Benciloxi-carbonilo-
	COPD	=	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
	DCM	=	Diclorometano
	DIPEA o DIEA	=	Diisopropiletilamina
	DMAP	=	4-N, N-Dimetilaminopiridina
40	DMF	=	N, N-Dimetilformamida
	DMSO	=	Dimetilsulfóxido
	DPP-1	=	Dipeptidil Peptidasa-1 (Catepsina C)
	DTT	=	Ditiotreitol
	EDC o EDCI	=	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida
45	EtOAc	=	Acetato de Etilo
	GR-AMC	=	Glicina-Arginina-amino-4-metil-coumaina
	GSH	=	Glutatión
	HATU	=	O-(7-Azabenzotriazol-1-ilo) -N, N, N', N''-Tetrametil Uronio Hexafluorofosfato
	HBTU	=	O-(1H-benzotriazol-1-il) -N, N, N', N''-Tetrametiluronio Hexafluorofosfato
50	HEPES	=	4-(2-hidroxi-etil)-1-Ácido sulfónico de etano de piperizina
	HOBT o HOBt	=	1-Hidroxibenzotriazol
	HPLC	=	Cromatografía Líquida de Alta Presión
	MeCN	=	Acetonitrilo
	MeOH	=	Metanol
55	MOM	=	Metoximetil
	MTBE	=	Metil <i>tert</i> -butil éter
	NMP	=	N-metil-2-pirolidinaona
	Pd(OAc) ₂ Cl ₂	=	Acetato de paladio dicloruro
	Pd/C	=	Paladio sobre Carbono (catalizador)
60	Pd(dppf)Cl ₂	=	Dicloro [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio (II)
	Pd(dppp)Cl ₂	=	Bis(difenilfosfino)propano paladio (II) cloruro
	Pd(PhCN) ₂ Cl ₂	=	Diclorobis(benzonitrilo)paladio (II)
	Pd(PPh#3#) ₄	=	Tetraquitrifenilfosfina de paladio (0)
	Pd(PPh#3#) ₂ Cl ₂	=	Bis(trifenilfosfina)paladio (II) cloruro
65	PPh#3#	=	Trifenilfosfina
	P(o-tolilo) ₃	=	Tri- <i>o</i> -tolilfosfina

5	TEA	=	Trietilamina
	TFA	=	Ácido trifluoroacético
	THF	=	Tetrahidrofurano
	THP	=	Tetrahidropiraniil
	TMS	=	Trimetilsililo

Como se usa en el presente documento el término en "**forma aislada**", a menos que se indique lo contrario, significará que el compuesto está presente en una forma que es independiente de cualquier mezcla sólida con otro compuesto(s), el sistema de disolvente o medio biológico. En una realización, el compuesto de fórmula (I) se prepara como una forma aislada. En otra realización, el compuesto de fórmula (II) se prepara como una forma aislada.

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "**compuesto sustancialmente puro**" se entenderá que el porcentaje en moles de impurezas en el compuesto aislado es menor que aproximadamente 5 por ciento en moles, preferiblemente menos de aproximadamente 2 por ciento en moles, más preferiblemente, menos de aproximadamente 0,5 por ciento en moles, lo más preferiblemente, menos de aproximadamente 0,1 por ciento en moles. En una realización, el compuesto de fórmula (I) está presente como un compuesto sustancialmente puro. En otra realización, el compuesto de la fórmula (II) está presente como un compuesto sustancialmente puro.

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "**sustancialmente libre de una forma de sal correspondiente**" cuando se utiliza para describir el compuesto de fórmula (I) se entenderá que por ciento en moles de la forma (s) sal correspondiente en la base aislada de fórmula (I) es menor que aproximadamente 5 por ciento en moles, preferiblemente menos de aproximadamente 2 por ciento en moles, más preferiblemente, menos de aproximadamente 0,5 por ciento en moles, más preferiblemente menos de aproximadamente 0,1 por ciento en moles. En una realización, el compuesto de fórmula (I) está presente en una forma que está sustancialmente libre de forma de sal correspondiente (s). En otra realización, el compuesto de fórmula (II) está presente en una forma que está sustancialmente libre de la forma de sal correspondiente (s).

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, los términos "**tratar**", "**tratamiento**" y similares, incluyen la gestión y cuidado de un sujeto o paciente (preferiblemente mamífero, más preferiblemente un ser humano) con el propósito 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, condición o trastorno.

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, en el término "**prevención**" se incluyen (a) reducción de la frecuencia de uno o más síntomas; (b) la reducción en la gravedad de uno o más síntomas; (c) el retraso o la evitación de la aparición de síntomas adicionales; y/o (d) el retraso o la evitación del desarrollo de la enfermedad o condición.

Un experto en la técnica reconocerá que donde la presente invención está dirigida a compuestos de la invención para su uso en métodos de prevención, un sujeto en necesidad de los mismos (es decir, un sujeto necesitado de prevención) incluirá cualquier sujeto o paciente (preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano) que ha experimentado o mostrado al menos un síntoma del trastorno, enfermedad o afección que debe prevenirse. Además, un sujeto en necesidad del mismo puede ser, además, un sujeto (preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano), que no ha mostrado ningún síntoma del trastorno, enfermedad o afección que debe prevenirse, pero que ha sido considerado por un médico, clínico o de otra profesión médica para estar en riesgo de desarrollar dicho trastorno, enfermedad o afección. Por ejemplo, el sujeto puede ser considerado en riesgo de desarrollar un trastorno, enfermedad o afección (y por tanto en necesidad de prevención o tratamiento preventivo) como consecuencia del historial médico del sujeto, incluyendo, pero no limitado a, la historia familiar, la predisposición, trastornos o condiciones coexistentes (comórbidos), pruebas genéticas, y similares.

El término "**sujeto**" como se usa en el presente documento, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, muy preferiblemente un humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento. Preferiblemente, el sujeto ha experimentado y/o ha sido expuesto al menos a un síntoma de la enfermedad o trastorno a tratar y/o impedido.

El término "**cantidad terapéuticamente eficaz**" como se usa aquí, significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta medicinal o biológica en un sistema tisular, animal o humano que está siendo buscada por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que está siendo tratado.

Tal como se utiliza aquí, el término "**composición**" pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Tal como se utiliza aquí, el término "**trastorno mediado DPP-1**" incluirá cualquier afección, enfermedad o trastorno

que puede ser mediada a través de la inhibición de la actividad DPP-1. Un experto en la técnica reconocerá que los trastornos mediados por DPP-1 incluyen, pero no se limitan a

5 (a) trastornos de las vías respiratorias: incluyendo enfermedades obstructivas de las vías respiratorias incluyendo asma, incluyendo asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca, inducida por el ejercicio, inducida por las drogas (incluyendo la aspirina y NSAID inducido) y asma inducido por polvo, tanto intermitente como persistente y de todos las severidades, y otras causas de las vías respiratorias de hiperreactividad; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); bronquitis, incluyendo bronquitis infecciosa y eosinofílica; enfisema; bronquiectasias; fibrosis quística; sarcoidosis; pulmón de granjero y enfermedades relacionadas; neumonitis hipersensible; fibrosis pulmonar, 10 incluyendo criptogénica alveolitis fibrosante, neumonías intersticiales idiopáticas, fibrosis que complica la terapia antineoplásica e infección crónica, que incluye tuberculosis y aspergilosis y otras infecciones por hongos; complicaciones de trasplante pulmonar; trastornos vasculíticos y trombóticos de la vasculatura pulmonar, e hipertensión pulmonar; actividad antitusiva que incluye tratamiento de tos crónica asociada a enfermedades inflamatorias y secretoras de las vías respiratorias, y tos yatrogénica; rinitis aguda y crónica que incluye rinitis medicamentosa, y rinitis vasomotora; perenne y estacional rinitis alérgica incluyendo rinitis nerviosa (fiebre del heno); poliposis nasal; infección aguda viral incluyendo el resfriado común, e infección debida a virus sincitial respiratorio, gripe, coronavirus (incluyendo SARS) y adenovirus;

20 (b) trastornos de la piel: psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatosis eczematosas, y reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado; fito y fotodermatitis; dermatitis seborreica, dermatitis herpiformis, liquen plano, liquen sclerosus et atrófica, pioderma gangrenoso, sarcoide piel, lupus eritematoso discoide, pénfigo, penfigoide, epidermolisis bullosa, urticaria, angioderma, vasculitis, eritemas tóxicos, eosinopilias cutáneas, alopecia areata, calvicie de patrón masculino, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme; celulitis, tanto infecciosa como no infecciosa; paniculitis; linfomas cutáneos, cáncer de piel no melanoma y otras lesiones 25 displásicas; trastornos inducidos por medicamentos, incluyendo las erupciones de drogas fijas.

30 (c) Trastornos oculares: conjuntivitis, blefaritis, incluyendo conjuntivitis alérgica perenne y vernal; iritis; uveítis anterior y posterior; coroiditis; autoinmune, trastornos degenerativos o inflamatorios que afectan a la retina; optalmatitis incluyendo optalmatitis simpática; sarcoidosis; incluyendo infecciones virales, bacterianas y la fúngales;

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

(e) los trastornos de rechazo de aloinjertos: agudo y crónico, por ejemplo, trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel o córnea o después de la transfusión de sangre; o crónica del injerto contra huésped;

40 (f) trastornos autoinmunes y alérgicas incluyendo artritis reumatoide, síndrome del intestino irritable, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Grave, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, púrpura de trombocitopénica idiopática, fascitis eosinofílica, síndrome hiper-IgE, síndrome de antifosfolípidos y síndrome de Sazary;

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

50 (h) Enfermedades infecciosas: enfermedades virales como las verrugas genitales, verrugas comunes, verrugas plantares, hepatitis B, hepatitis C, virus del herpes simple, el molusco contagioso, viruela, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus del papiloma humano (VPH), citomegalovirus (CMV), virus de la varicela zoster (VZV), rinovirus, adenovirus, coronavirus, influenza, parainfluenza; enfermedades bacterianas tales como tubercuavium, la lepra; otras enfermedades infecciosas tales como enfermedades fúngicas, clamidia, cándida, aspergillus, meningitis criptocócica, carni Pneumocistis, la criptosporidiosis, la histoplasmosis, toxoplasmosis, 55 infección por tripanosoma y leishmaniasis.

60 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la invención para uso en métodos para el tratamiento y/o prevención de un trastorno DDP-1 mediada; en el que el trastorno mediado por DPP-1 se selecciona del grupo que consiste en enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, lesión pulmonar aguda, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, aneurisma abdominal o torácico, artritis reumatoide, osteoartritis, esclerosis múltiple, sepsis y toxoplasmosis.

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

Como se provee más ampliamente en esta descripción por escrito, términos tales como "**reaccionar**" y "**reaccionado**" se usan en el presente documento en referencia a una entidad química que es cualquiera de: (a) la forma realmente recitada 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 nombran.

Un experto en la técnica reconocerá que, cuando no se especifique lo contrario, la etapa(s) de reacción se lleva a cabo en condiciones adecuadas, de acuerdo con métodos conocidos, para proporcionar el producto deseado. Un experto en la técnica reconocerá además que, en la memoria descriptiva y en las reclamaciones como se presenta en este documento, en el que un reactivo o clase/tipo de reactivo (base, por ejemplo, disolvente, etc.) se recita en más de un paso de un proceso, los reactivos individuales se seleccionan independientemente de cada etapa de reacción y pueden ser los mismos o diferentes los unos de los otros, por ejemplo en el que dos pasos de un proceso recitan una base orgánica o inorgánica tal como un reactivo, la base orgánica o inorgánica seleccionada para la primera etapa puede ser la misma o diferente que la base orgánica o inorgánica de la segunda etapa. Además, un experto en la técnica reconocerá que donde una etapa de reacción de la presente invención puede llevarse a cabo en una variedad de disolventes o sistemas de disolventes, dicha etapa de reacción también se puede llevar a cabo en una mezcla de disolventes adecuados o sistemas de disolventes.

Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas en este documento no se califican con el término "aproximadamente". Se entiende que si el término "aproximadamente" se utiliza explícitamente o no, cada cantidad dada en este documento pretende referirse al valor real dado, y también se pretende referirse a la aproximación a dicho valor dado que razonablemente se infiere basa en la experiencia ordinaria en la técnica, incluyendo aproximaciones debido a la experimental y/o condiciones de medición para dicho valor dado.

Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas en el presente documento se citan como un intervalo de aproximadamente cantidad X a aproximadamente cantidad Y. Se entiende que donde una gama se recita, el rango no se limita a los límites superior e inferior citados, sino que incluye toda la gama de alrededor de cantidad X hasta aproximadamente la cantidad Y, o cualquier intervalo en el mismo.

Ejemplos de disolventes adecuados, bases, temperaturas de reacción, y otros parámetros y componentes de la reacción se proporcionan en la descripción detallada que sigue en este documento. Un experto en la técnica reconocerá que la inclusión de dichos ejemplos no se pretende, y no se deben interpretar, como limitantes en modo alguno la invención expuesta en las reclamaciones que siguen a partir de entonces.

Tal como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, el término "**disolvente aprótico**" deberá significar cualquier disolvente que no cede un protón. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a DMF, 1, 4 dioxano, THF, acetonitrilo, piridina, dicloroetano, diclorometano, MTBE, tolueno, acetona, y similares.

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "**grupo saliente**" deberá significar un átomo o grupo cargado o no cargado que sale durante una sustitución o reacción de desplazamiento. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no están limitados a Br, Cl, I, mesilato, tosilato, y similares.

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "**grupo protector de nitrógeno**" significará un grupo que puede estar unido a un átomo de nitrógeno para proteger dicho átomo de nitrógeno de participar en una reacción y que puede ser fácilmente eliminado después de la reacción. Grupos protectores de nitrógeno adecuados incluyen, pero no están limitados a carbamatos grupos de la fórmula -C(O)O-R donde R es por ejemplo metilo, etilo, t-butilo, bencilo, feniletilo, CH₂=CH-CH₂-, y similares; amidas - grupos de la fórmula -C(O)-R 'donde R' es por ejemplo metilo, fenilo, trifluorometilo, y similares; N derivados sulfonilo de grupos de la fórmula -SO₂R" en el que R" es, por ejemplo toliolo, fenilo, trifluorometilo, 2,2,5,7,8 pentametilcroman-6-ilo, 2,3,6 trimetil-4-metoxibenceno, y similares. Otros grupos protectores de nitrógeno adecuados pueden encontrarse en textos tales como T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991.

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "**grupo de protectores de oxígeno**" significará un grupo que puede estar unido a un átomo de oxígeno para proteger dicho átomo de oxígeno de participar en una reacción y que podría ser fácilmente extraído tras la reacción. Grupos protectores de oxígeno adecuados incluyen, pero no se limitan a, acetilo, benzoilo, dicloruro de t-butilo-dimetilsililo, trimetilsililo (TMS), MOM, THP, y similares. Otros grupos protectores de oxígeno adecuados pueden encontrarse en textos tales como T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991.

Un experto en la técnica reconocerá que donde una etapa de reacción de la presente invención puede llevarse a cabo en una variedad de disolventes o sistemas de disolventes, dicha etapa de reacción también se puede llevar a cabo en una mezcla de los disolventes adecuados o sistemas de disolventes.

Cuando los procedimientos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención den lugar a mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden estar separados por técnicas convencionales tales como cromatografía

preparativa. Los compuestos se pueden preparar en forma racémica, o los enantiómeros individuales se pueden preparar ya sea por síntesis enantioespecífica o por resolución. Los compuestos pueden, por ejemplo, resolverse en sus enantiómeros componentes por técnicas estándar, tales como la formación de pares diastereoméricos por la formación de sal con un ácido ópticamente activo, tal como (-)-di-p-toluoil-D-ácido tartárico y/o (+)-di-p-toluoil-L-ácido 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. Alternativamente, los compuestos pueden ser resueltos usando una columna de HPLC quiral.

Además, HPLC quiral contra un estándar se puede utilizar para determinar el porcentaje de exceso enantiomérico (%ee). El exceso enantiomérico puede ser calculado de la siguiente manera

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

donde Rmoles y Smoles son las fracciones molares R y S en la mezcla de tal manera que Rmoles+Smoles = 1. El exceso enantiomérico puede ser alternativamente calculado a partir de las rotaciones específicas del enantiómero deseado y la mezcla preparada como sigue:

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

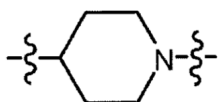
Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales, tales como los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

Para uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a "**sales farmacéuticamente aceptables**" no tóxicas. Otras sales pueden, sin embargo, ser útiles en la preparación de compuestos según esta invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos incluyen sales de adición de ácido que pueden, por ejemplo, formarse mezclando una solución del compuesto con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Además, cuando los compuestos de la invención llevan un resto ácido, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sodio o sales de 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. Así, las sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen, pero no se limitan a, las siguientes: acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicol de odio lilarisan, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, rnesylate, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de metilglucamina amonio N, oleato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato / difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietioduro y valerato.

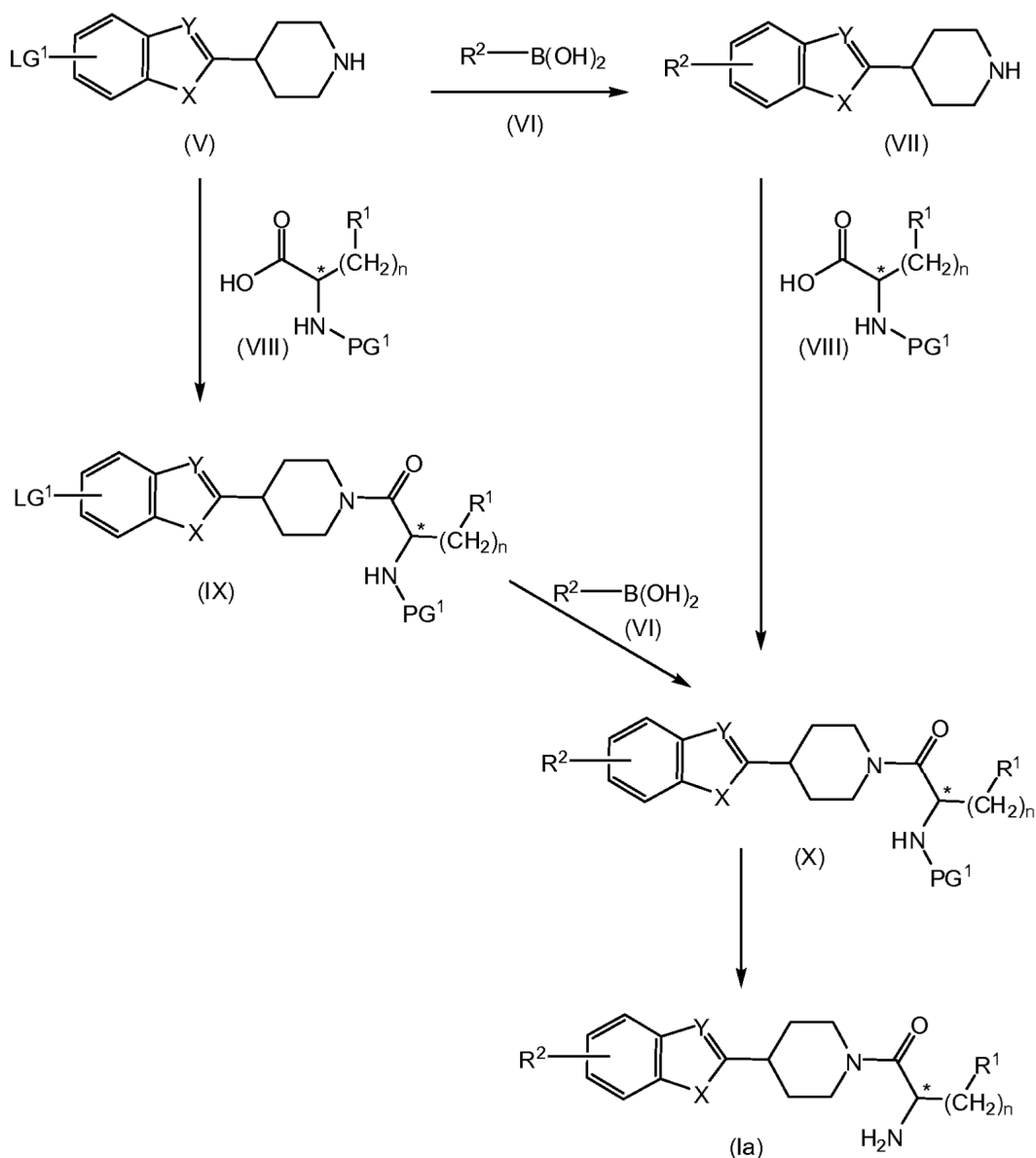
Los ácidos representativos que pueden utilizarse en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: ácidos incluyendo ácido acético, 2,2-ácido dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, L-ácido aspártico,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

Bases representativas que pueden usarse en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, las siguientes: bases incluyendo amoniaco, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamina, diethylarnine, 2-(amino dietilo)-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxietyl) mofolina, piperazinaa, hidróxido de potasio, 1-(2-hidroxietyl)-pirolidina, amina secundaria, hidróxido de sodio, trietanolamina, trometamina e hidróxido de zinc.

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



pueden ser preparados de acuerdo con el proceso descrito en el Esquema 1.



Esquema 1

Consiguientemente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (V), donde LG¹ es un grupo saliente

seleccionado adecuadamente tal como bromo, cloro, yodo, y similares, preferiblemente bromo, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, se hace reaccionar con un ácido borónico adecuadamente sustituido, un compuesto de fórmula (VI), un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, en presencia de un seleccionado adecuadamente catalizadores tales como Pd(PPh#3#)₂Cl₂, Pd(OAc)₂Cl₂, Pd(dppf)Cl₂, Pd(dppp)Cl₂, y similares; en presencia de una base adecuadamente seleccionada, tal como Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, y similares; en un disolvente adecuadamente seleccionado aprótico tal como 1,4-dioxano, DMF, tolueno, y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VII).

El compuesto de fórmula (VII) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (VIII), en la que PG¹ es un grupo de nitrógeno protector seleccionado adecuadamente tal como BOC, CBz, y similares, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos; en presencia de un agente de acoplamiento seleccionado adecuadamente tal como HBTU, HATU, HOBT en combinación con EDC, y similares; en presencia de una base orgánica seleccionada adecuadamente tal como TEA, DIPEA, piridina, y similares; opcionalmente en presencia de un catalizador tal como DMAP, y similares; en un disolvente orgánico seleccionado adecuadamente tal como DMF, DCM, NMP, y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (X).

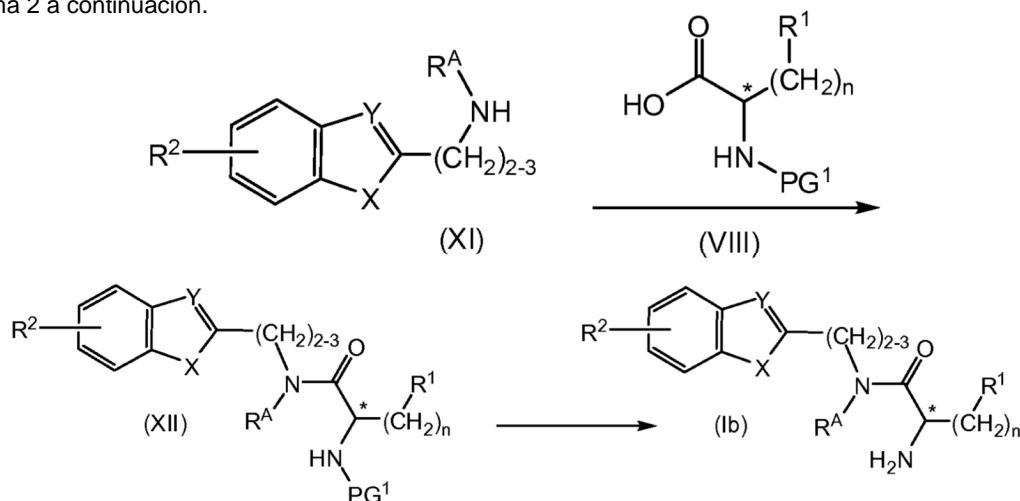
Alternativamente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (V) en la que LG¹ es un grupo saliente seleccionado adecuadamente tal como bromo, cloro, yodo, y similares, preferiblemente bromo, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (VIII), en la que PG¹ es un grupo protector de nitrógeno seleccionado adecuadamente tal como BOC, CBz, y similares, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos; en presencia de un agente de acoplamiento seleccionado adecuadamente tal como HBTU, HATU, HOBT en combinación con EDC, y similares; en presencia de una base orgánica seleccionada adecuadamente tal como TEA, DIPEA, piridina, y similares; opcionalmente en presencia de un catalizador tal como DMAP, y similares; en un disolvente orgánico seleccionado tal como DMF, DCM, NMP, y similares; a proporcionar el correspondiente compuesto de fórmula (IX).

El compuesto de fórmula (IX) se hace reaccionar con un ácido borónico adecuadamente sustituido, un compuesto de fórmula (VI), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, en presencia de un catalizador adecuadamente seleccionado, tales como Pd(PPh#3#)₂Cl₂, Pd(OAc)₂Cl₂, Pd(dppf)Cl₂, Pd(dppp)Cl₂, y similares; en presencia de una base adecuada seleccionada, tal como Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, y similares; en un disolvente aprótico seleccionado adecuadamente tal como 1,4-dioxano, DMF, tolueno, y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (X).

El compuesto de fórmula (X) está protegida De acuerdo con métodos conocidos para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Ia). Por ejemplo, donde PG¹ es BOC, el compuesto de fórmula (X) puede ser deprotegido por reacciones con un ácido seleccionado adecuadamente tal como HCl, TFA, y similares; en un disolvente seleccionado adecuadamente tal como DCM, éter dietil, y similares.

Un experto en la técnica reconocerá que en el que el compuesto de fórmula (Ia) X es N (RB), dicho compuesto se puede preparar de manera similar que se describe arriba o alternativamente pueden preparar como el compuesto correspondiente en el que X es NH y después se hace reaccionar adicionalmente con un agente alquilante seleccionado adecuadamente, de acuerdo con métodos conocidos.

Los compuestos de fórmula (I) en la que L es -(CH₂)₂₋₃-NH se puede preparar de acuerdo con el proceso descrito en el Esquema 2 a continuación.

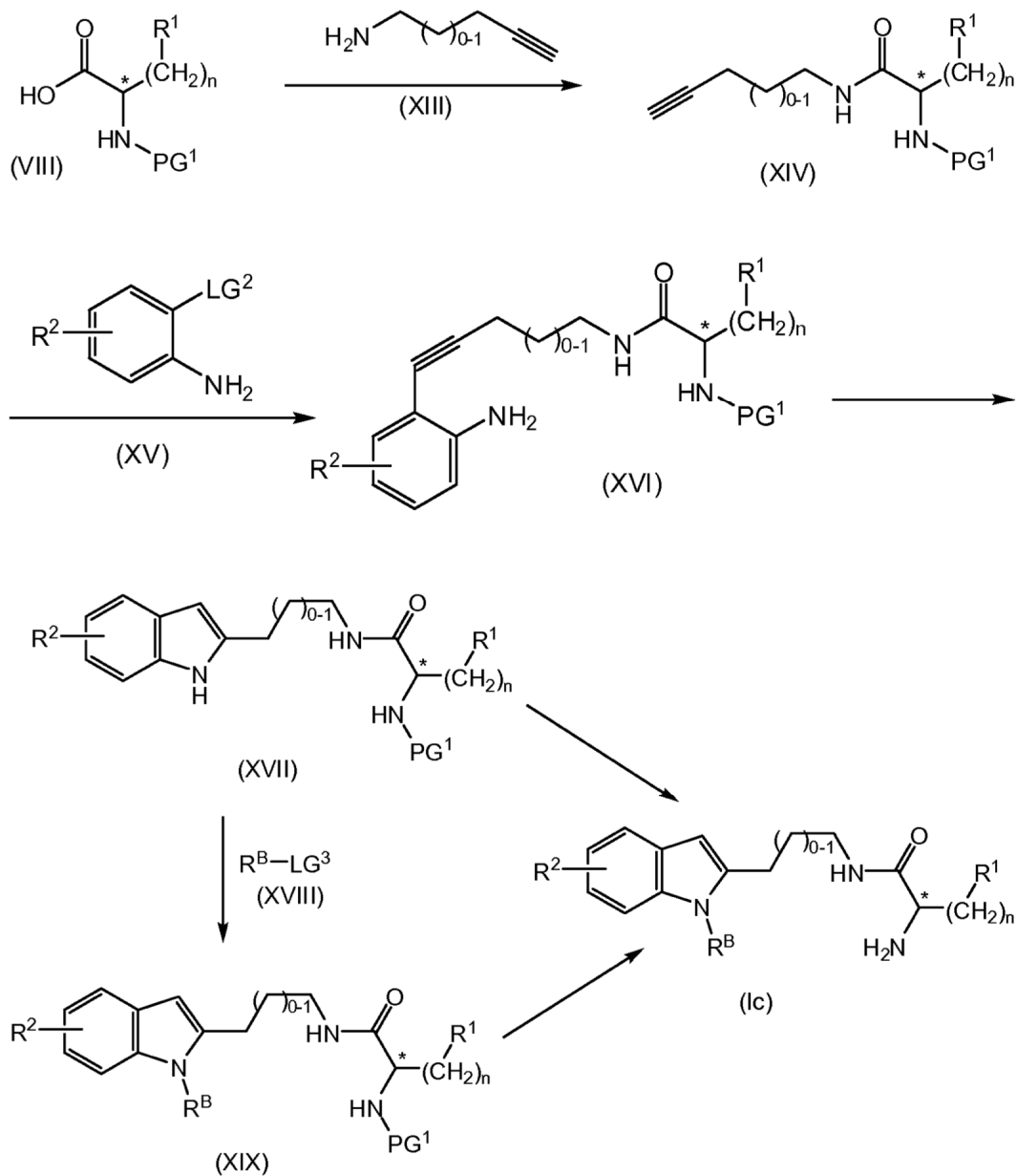


Esquema 2

De acuerdo con ello, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XI), un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (VIII), en la que PG¹ es un grupo protector de nitrógeno seleccionado adecuadamente tal como BOC, CBz, y similares, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos; en presencia de un agente de acoplamiento seleccionado adecuadamente tal como HBTU, HATU, HOBt en combinación con EDC, y similares; en presencia de una base orgánica seleccionada adecuadamente tal como TEA, DIPEA, piridina, y similares; opcionalmente en presencia de un catalizador tal como DMAP, y similares; en un disolvente orgánico seleccionado adecuadamente tal como DMF, DCM, NMP, y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XII).

El compuesto de fórmula (XII) está protegido de acuerdo con métodos conocidos para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Ib). Por ejemplo, donde PG¹ es BOC, el compuesto de fórmula (XII) puede ser deprotegido por reacciones con un ácido seleccionado adecuadamente tal como HCl, TFA, y similares; en un disolvente adecuadamente seleccionado tal como DCM, éter de dietil, y similares.

Los compuestos de fórmula (I) en la que Y es CH, X es N(R^B) y L es (CH₂)₂₋₃-NH pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento indicado en el Esquema 3, a continuación.



Esquema 3

En consecuencia, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (VIII), en donde PG¹ es un grupo protector de nitrógeno adecuadamente seleccionado, tal como Boc, Cbz, trifluoroacetilo, y similares, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (XIII), un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos; en presencia de un agente de acoplamiento seleccionado adecuadamente tal como HBTU, HATU, HOBt en combinación con EDC, y similares; en presencia de una base orgánica seleccionada adecuadamente, tal como TEA, DIPEA, piridina, y similares; opcionalmente en presencia de un catalizador tal como DMAP, y similares; en un disolvente orgánico seleccionado adecuadamente tal como DMF, DCM, NMP, y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XIV).

El compuesto de fórmula (XIV) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula adecuadamente sustituido (XV), en la que LG² es un grupo saliente seleccionado adecuadamente tal como yodo, bromo, cloro, y similares, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, en presencia de un catalizador de paladio seleccionado adecuadamente tales como Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(PhCN)₂Cl₂, y similares; en la presencia de CuI; en un disolvente adecuadamente seleccionado, tal como dietilamina, DMF, y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XVI).

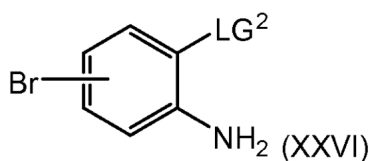
El compuesto de fórmula (XVI) se hace reaccionar en condiciones de cierre del anillo, más particularmente en presencia de un catalizador seleccionado adecuadamente, tal como Pd(PhCN)₂Cl₂, Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(PPh₃)₂, y similares; en un disolvente de forma adecuada seleccionada tal como DMF, dietilamina, y similares; para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (XVII).

El compuesto de fórmula (XVII) se hace reaccionar opcionalmente con un agente alquilante seleccionado adecuadamente, un compuesto de la fórmula (XVIII); en la presencia de una base adecuadamente seleccionada, tal como NaH, y similares; en un disolvente de forma adecuada seleccionada, tal como DMF, THF, éter dietílico, y similares; para dar el compuesto de la fórmula (XIX) correspondiente.

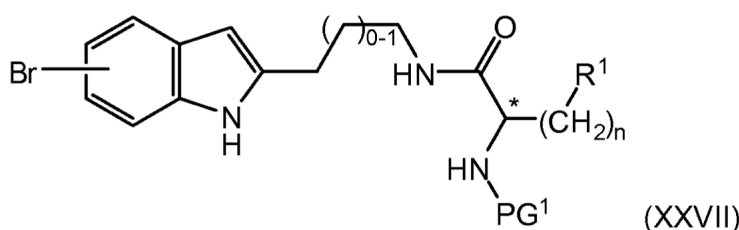
El compuesto de fórmula (XVII) o el compuesto de fórmula (XIX) se desprotege para eliminar el grupo PG¹ de acuerdo con métodos conocidos, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Ic). Por ejemplo, en el que PG¹ es -C(O)-CF₃, el compuesto de fórmula (XVII) o el compuesto de fórmula (XVIII) se hace reaccionar con una base adecuada seleccionada, tal como NaOH, KOH, y similares; en un disolvente de forma adecuada seleccionada tal como THF, metanol, y similares; para dar el compuesto correspondiente de la fórmula (Ic).

Un experto en la técnica reconocerá que los compuestos de fórmula (I) en la que R² es -C(O)-NR^CR^D o -C(O)-NH-Q pueden prepararse a partir del correspondiente compuesto de fórmula (I) en la que R² es -C(O)OH por reaccionar con una amina adecuadamente sustituida (un compuesto de fórmula NHR^CR^D o NH₂-Q), un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, en presencia de un agente de acoplamiento tal como BOP-Cl, HATU, y similares; en presencia de una base adecuadamente seleccionada tal como TEA, DIPEA, y similares; en un disolvente orgánico de forma adecuada seleccionada tal como DCM, acetonitrilo, THF, y similares.

Un experto en la técnica reconocerá adicionalmente que los compuestos de fórmula (I) en la que Y es CH, X es N(R^B) y L es -(CH₂)₂₋₃-NH- y en el que R² es -O-Q, puede de manera similar prepararse de acuerdo con el proceso descrito en el Esquema 3 anterior, mediante la sustitución de un compuesto de fórmula (XXVI)

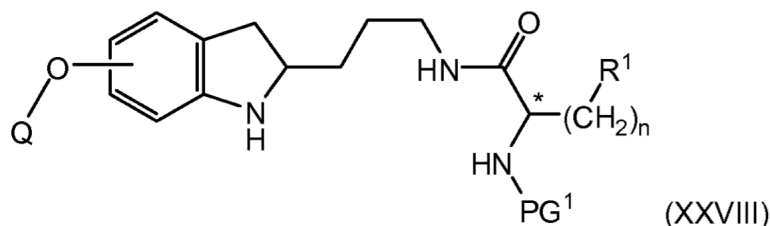


para el compuesto de fórmula (XV) y reaccionar como se ha descrito anteriormente, para proporcionar el correspondiente compuesto (XXVII)



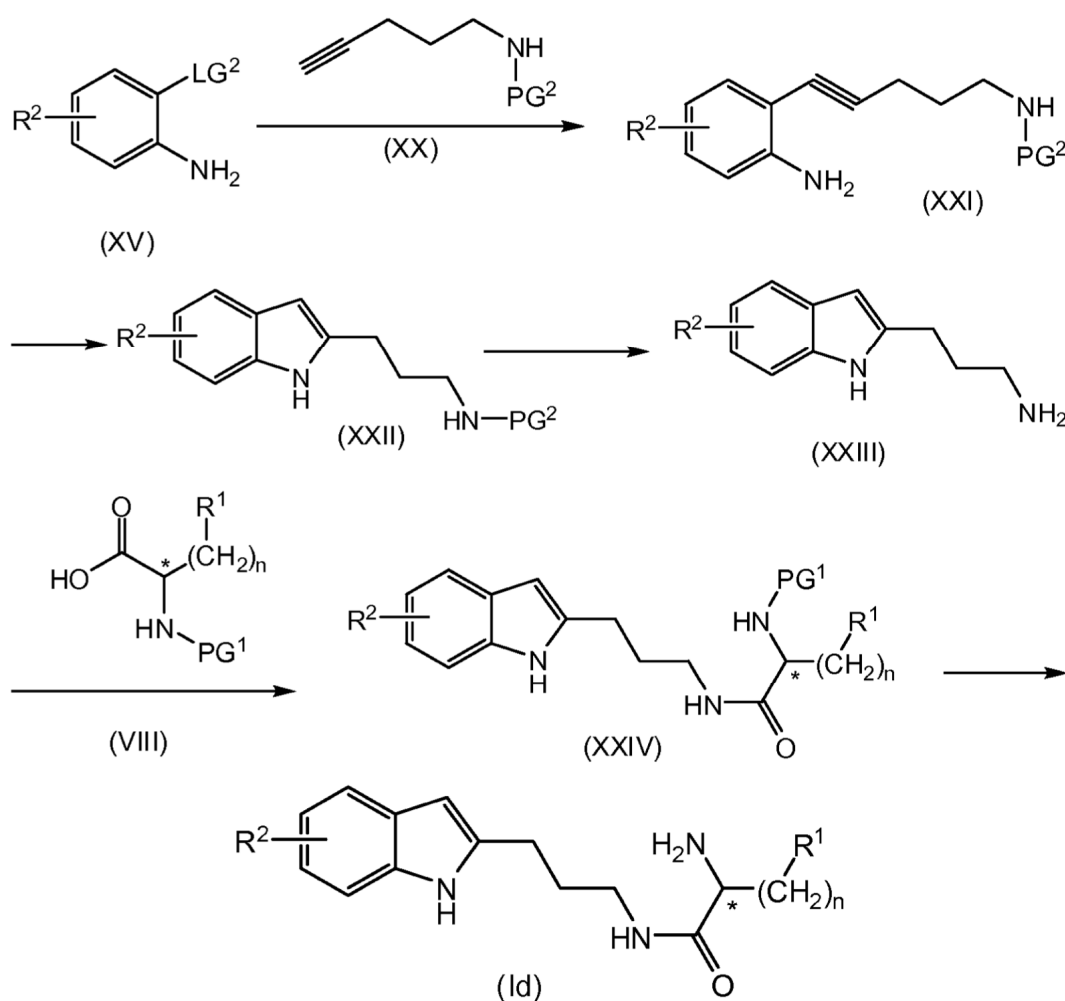
cuyo compuesto de fórmula (XXVII) se hace reaccionar luego con un compuesto sustituido de fórmula adecuada Q-OH; en presencia de CuI; en la presencia de una base adecuada tal como Cs₂CO₃ seleccionado, K₂CO₃, y similares; en un disolvente de forma adecuada seleccionada tal como 1,4-dioxano, THF, y similares; para dar el

correspondiente compuesto de fórmula (XXVIII)



cuyo compuesto de fórmula (XXVIII) es entonces protegido de acuerdo con métodos conocidos, para eliminar el grupo protector PG¹; para producir el compuesto deseado de fórmula (I), en donde Y es CH, X es N(R^B), L es - (CH₂)₂₋₃-NH y en el que R² es -O-Q.

15 Los compuestos de fórmula (I) en la que Y es CH, X es N(R^B) y L es -CH₂CH₂CH₂-NH- puede prepararse de acuerdo con el procedimiento indicado en el Esquema 4, a continuación.



Esquema 4

En consecuencia, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XV), en donde LG₂ es un grupo saliente seleccionado adecuadamente tal como yodo, bromo, cloro, y similares, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (XX), en la que PG² es un grupo protector de nitrógeno seleccionado adecuadamente tal como BOC, CBz, -C(O)CF₃, y similares, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos (por ejemplo mediante la protección del compuesto de fórmula (XIII), de acuerdo con métodos conocidos); en presencia de un catalizador de paladio adecuadamente seleccionado, tales como Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(PhCN)₂Cl₂, y similares; en presencia de CuI; en un disolvente de forma adecuada seleccionada tal como dietilamina, DMF, y similares; para dar el compuesto de fórmula (XXI) correspondiente.

El compuesto de fórmula (XXI) se hace reaccionar en condiciones de cierre del anillo, más particularmente en presencia de un catalizador seleccionado adecuadamente, tal como Pd(PhCN)₂Cl₂, Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(PPh₃)₂, y similares; en un disolvente de forma adecuada seleccionada tal como DMF, dietilamina, y similares; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XXII).

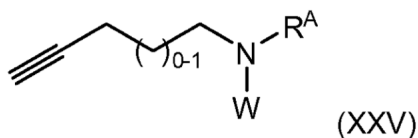
El compuesto de fórmula (XXII) está desprotegida de acuerdo con métodos conocidos para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XXIII). Por ejemplo, en el que PG es BOC₂, el compuesto de fórmula (XXII) se desprotege por reacción con un ácido seleccionado adecuadamente tal como HCl, TFA, y similares, en un disolvente orgánico adecuadamente seleccionado tal como DCM, 1,4-dioxano, y similares.

El compuesto de fórmula (XXIII) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (VIII), en la que PG¹ es un grupo protector de nitrógeno seleccionado adecuadamente tal como BOC, CBZ, -C(O)CF₃, y similares, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos; en presencia de un agente de acoplamiento seleccionado adecuadamente tal como HBTU, HATU, HOBt en combinación con EDC, y similares; en presencia de una base orgánica seleccionada adecuadamente tal como TEA, DIPEA, piridina, y similares; opcionalmente en presencia de un catalizador tal como DMAP, y similares; en un disolvente orgánico seleccionado adecuadamente tal como DMF, DCM, NMP, y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XXIV).

El compuesto de fórmula (XXIV) se desprotege de acuerdo con métodos conocidos para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Id). Por ejemplo, en el que PG¹ es BOC, el compuesto de fórmula (XXIV) se protege por reaccionar con un ácido seleccionado adecuadamente tal como HCl, TFA, y similares, en un disolvente orgánico adecuadamente seleccionado tal como DCM, 1,4-dioxano, y similares.

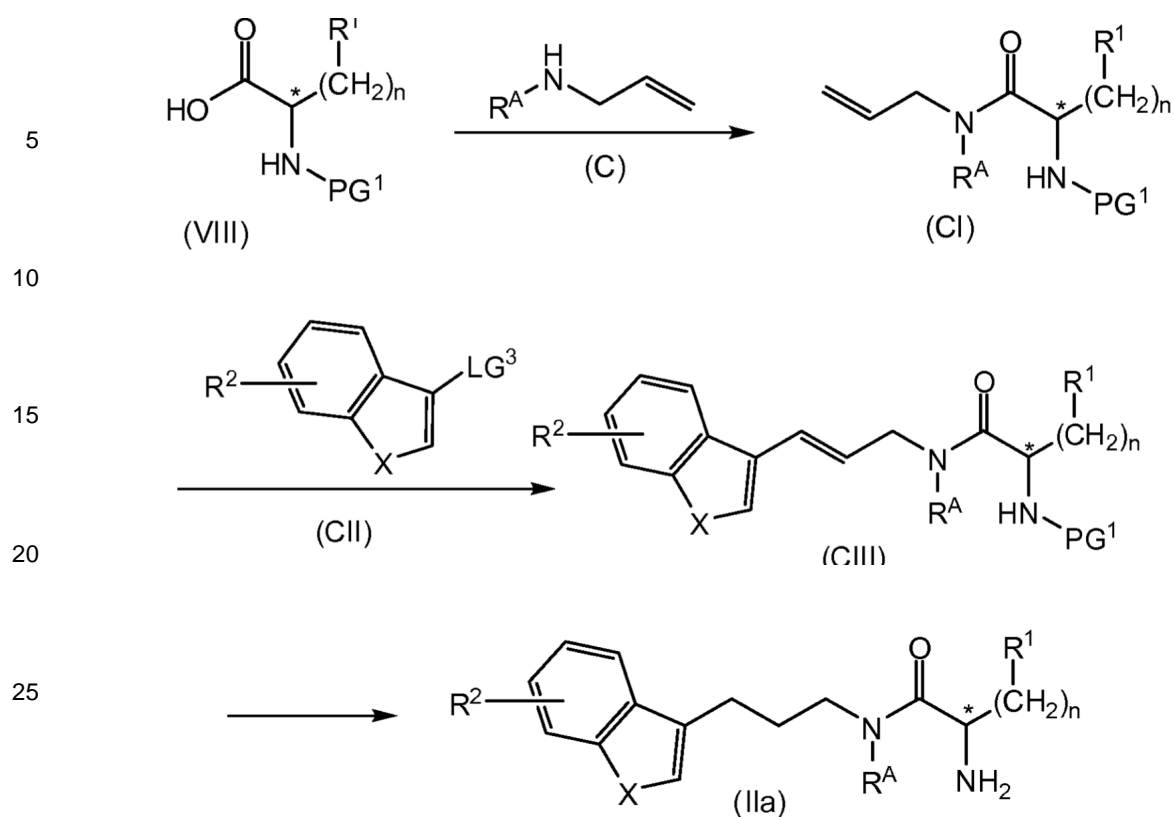
Un experto en la técnica reconocerá que para los compuestos de fórmula (I) en la que L es -CH₂CH₂CH₂-NH-, Y es CH, X es N(R^B) y en el que R^B diferente al hidrógeno se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (XXIV) con un agente alquilante adecuadamente seleccionado, como se describió anteriormente, y el producto resultante se desprotege de acuerdo con métodos conocidos.

Los compuestos de fórmula (I) en los que L es -(CH₂)₂₋₃-N(R^A)- y en el que R^A es distinto de hidrógeno pueden prepararse de manera similar según los procedimientos esbozados en los Esquemas anteriores, seleccionando y sustituyendo un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XXV)



en la que W es hidrógeno, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, por el compuesto de fórmula (XIII) en el Esquema 3, anteriormente; o seleccionando y sustituyendo un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XXV), en el que W es un grupo protector de nitrógeno tal como BOC, CBz, -C(O)CF₃, y similares, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, para el compuesto de fórmula (XX) en el Esquema 4 anterior.

Los compuestos de fórmula (II) en los que L es -CH₂CH₂CH₂-N(R^A) pueden prepararse de acuerdo con el proceso descrito en el Esquema 5, abajo



Esquema 5

35 En consecuencia, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (VIII), en la que PG¹ es un grupo protector de nitrógeno adecuadamente seleccionado, tal como BOC, CBz, -C(O)CF₃, y similares, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (C), un compuesto conocido de un compuesto preparado por métodos conocidos; en presencia de un agente de acoplamiento seleccionado adecuadamente tal como HBTU, HATU, HOBt en combinación con EDO, y similares; en presencia de una base orgánica seleccionada adecuadamente tal como TEA, DIPEA, piridina, y similares; opcionalmente en presencia de un catalizador tal como DMAP, y similares; en un disolvente orgánico de forma adecuada seleccionada tal como DMF, DCM, NMP, y similares; para dar el compuesto de la fórmula (IC) correspondiente.

45 El compuesto de fórmula (CI) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula adecuadamente sustituido (CII), en el que LG³ es un grupo saliente seleccionado adecuadamente tal como bromo, cloro, yodo, y similares; en presencia de un catalizador de paladio seleccionado adecuadamente tal como Pd(OAc)₂, Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(PPh₃)₂, y similares; en presencia de un agente de fósforo adecuadamente seleccionado, tal como P(o-tolil)₃, PPh₃, y similares; en presencia de una base adecuada seleccionada, tal como TEA, DIPEA, piridina, y similares; en un disolvente orgánico seleccionado adecuadamente tal como acetonitrilo, DMF, tolueno, y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (CIII).

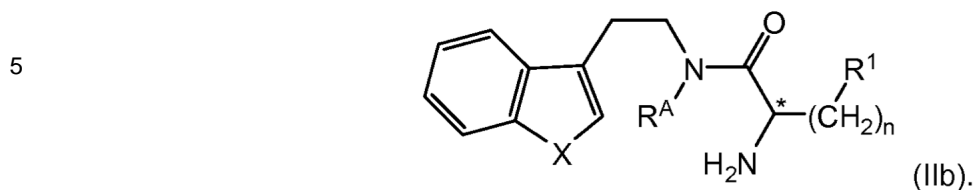
50 El compuesto de fórmula (CIII) se hace reaccionar con una fuente de hidrógeno, tal como gas hidrógeno en presencia de un catalizador seleccionado adecuadamente, tal como Pd/C; en un disolvente orgánico seleccionado adecuadamente tal como metanol, etanol, y similares, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IIa).

55 Un experto en la técnica reconocerá que los compuestos de fórmula (II), donde L es CH₂CH₂-N(R^A) se pueden preparar de manera similar de acuerdo con el proceso indicado en el Esquema 5 anterior, seleccionando y sustituyendo un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (CIV)

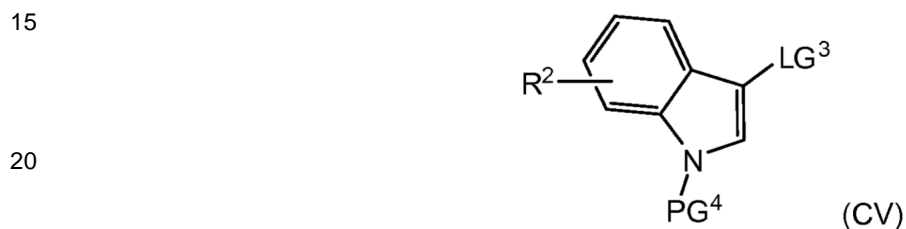


en el que PG⁰ es grupos protectores de nitrógeno seleccionado adecuadamente, para los compuesto de fórmula (C);

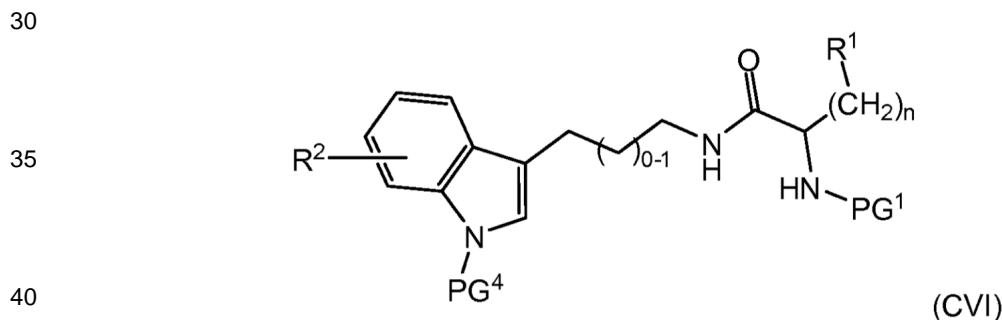
y hacer reaccionar como se describió anteriormente, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (IIb)



10 Un experto en la técnica reconocerá adicionalmente que los compuestos de fórmula (II) en la que X es N(R^B) se puede preparar de manera similar como se describe en el Esquema 5 anterior, seleccionando y sustituyendo un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (CV)



20 en el que PG⁴ es un grupo protector de nitrógeno seleccionado adecuadamente tal como BOC, CBz, -C(O)CF₃, y similares, para el compuesto de fórmula (CII), y se reacciona como se describe anteriormente, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (CVI)



35

40

45 El compuesto de fórmula (CVI) entonces se desprotege secuencialmente o simultáneamente, de acuerdo con métodos conocidos, y luego además opcionalmente se sustituye por reacción con un agente alquilante adecuadamente sustituido, para dar el compuesto de fórmula (IIa) correspondiente.

50 La presente invención comprende además composiciones farmacéuticas que contiene uno o más compuestos de fórmula (I) y/o uno o más compuestos de fórmula (II) con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos de la invención descrita en este documento como el ingrediente activo pueden prepararse mezclando íntimamente el compuesto o compuestos con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas de composición farmacéutica convencionales. El vehículo puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la vía de administración deseada (por ejemplo, oral, parenteral). Así, para preparaciones orales líquidas tales como suspensiones, elixires y soluciones, los vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, estabilizantes, agentes 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, agentes disgregantes y similares. Las preparaciones orales sólidas también pueden recubrirse con sustancias tales como azúcares o tener un recubrimiento entérico para modular el sitio principal de absorción. Para administración parenteral, el vehículo normalmente consistirá en agua estéril y otros ingredientes se pueden añadir para aumentar la solubilidad o conservación. Suspensiones inyectables o soluciones también se pueden preparar utilizando vehículos acuosos junto con aditivos apropiados.

60 Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, uno o más compuestos de la presente invención como el ingrediente activo está íntimamente mezclado con un vehículo farmacéutico según técnicas de composición farmacéutica convencionales, vehículo que puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral tal como intramuscular. En la preparación

65

de las composiciones en las formas de dosificación oral, cualquiera de los medios farmacéuticos habituales puede ser empleado.

5 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, agentes, conservantes, agentes
colorantes y similares aromatizantes; para preparaciones de administración oral sólida tales como, por ejemplo,
10 polvos, cápsulas, comprimidos oblongos, cápsulas de gel y tabletas, vehículos y aditivos adecuados incluyen
almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares.
Debido a su facilidad de administración, tabletas y cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más
15 ventajosa, en cuyo caso portadores sólidos farmacéuticos obviamente se emplean. Si se desea, los comprimidos
pueden estar recubiertos de azúcar o recubrimiento entérico mediante técnicas estándar. Para administración
parenteral, el vehículo comprenderá normalmente agua estéril, a través de otros ingredientes pueden estar incluidos,
por ejemplo, para fines tales como ayudar a la solubilidad o para la conservación. Suspensiones inyectables también
20 se pueden preparar, en cuyo caso portadores líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares pueden ser
empleados. Las composiciones farmacéuticas de este documento contendrán, por unidad de dosificación, por
ejemplo, tableta, cápsula, polvo, inyección, cucharadita y similares, una cantidad del ingrediente activo necesaria
para liberar una dosis eficaz como se describe anteriormente. Las composiciones farmacéuticas de este documento
25 contendrán, por unidad de dosificación unitaria, por ejemplo, tableta, cápsula, polvo, inyección, supositorio,
cucharadita y similares, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1.000 mg o cualquier cantidad o variar en el
mismo, y se pueden administrar a una dosificación de aproximadamente 0,01 mg / kg / día a aproximadamente 100
mg / kg / día, o cualquier cantidad o variar en el mismo. Las dosificaciones, sin embargo, pueden variarse
dependiendo de los requisitos de los pacientes, la gravedad de la condición a tratar y el compuesto empleado. El
30 uso administración diaria o dosificación posterior periódica se puede emplear.

25 Preferiblemente estas composiciones están en formas de dosificación unitaria tales como comprimidos, píldoras,
cápsulas, polvos, gránulos, soluciones parenterales estériles o suspensiones, aerosoles o pulverizadores líquidos
dosificados, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectores o supositorios; para administración parenteral oral,
intranasal, sublingual o rectal, o para administración por inhalación o insuflación. Alternativamente, la composición
30 puede presentarse en una forma adecuada para administración una vez por semana o una vez por mes; por
ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal decanoato, puede adaptarse para proporcionar una
preparación de depósito para inyección intramuscular. Para preparar composiciones sólidas tales como
comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un vehículo farmacéutico, por ejemplo, ingredientes de
comprimidos convencionales tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico,
35 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 ingrediente activo se dispersa uniformemente por toda la
composición de manera que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación igualmente
40 eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida se subdivide
después en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen de 0,01 a
aproximadamente 1.000 mg del ingrediente 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 una
45 dosificación interna y un componente de dosificación externo, estando el último en forma de una envoltura sobre el
anterior. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la
desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o que se retrase su
liberación. Una variedad de material puede ser utilizado para tales capas o recubrimientos entéricos, incluyendo
dichos materiales una serie de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, cetil, alcohol y acetato de
50 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, de coco aceite o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos
55 similares. Los agentes dispersantes o de suspensión para suspensiones acuosas, incluyen gomas sintéticas y
naturales tales como tragacanto, acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa,
polivinilpirrolidona o gelatina.

Los métodos de tratamiento descritos en la presente divulgación "pueden también llevarse a cabo usando una
60 composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos como se define 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 rango en el mismo; preferiblemente de
aproximadamente 1,0 a aproximadamente 500 mg del compuesto, o cualquier cantidad o variar en el mismo, y
puede estar constituida en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. Los vehículos
65 incluyen excipientes necesarios e inertes farmacéuticas, incluyendo, 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, tabletas, comprimidos, cápsulas (cada una liberación inmediata incluso, liberación controlada y de liberación sostenida), gránulos y polvos, y formas líquidas, tales como soluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones. Las formas útiles para administración parenteral incluyen soluciones estériles, emulsiones y suspensiones.

Ventajosamente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar 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 se pueden administrar en forma intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o vía parches cutáneos transdérmicos bien conocidos por los expertos normales en la técnica. Para ser administrada en forma de un sistema de suministro transdérmico, la administración de la dosificación será, por supuesto, continua en lugar de intermitente a lo largo del régimen de dosificación.

Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente de fármaco activo puede combinarse con un vehículo oral, no tóxico farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua y similares. Por otra parte, cuando se desee o sea necesario, aglutinantes adecuados; lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes también se pueden incorporar en la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto u oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares.

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

Para preparar una composición farmacéutica de la presente invención, un compuesto de fórmula (I) como el ingrediente activo está íntimamente mezclado con un vehículo farmacéutico según técnicas de composición farmacéutica convencionales, vehículo que puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración (por ejemplo oral o parenteral). Vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados son bien conocidos en la técnica. Las descripciones de algunos de estos vehículos farmacéuticamente aceptables pueden encontrarse en el 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 Volumes 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 esta invención se pueden administrar en cualquiera de las composiciones anteriores y de acuerdo con regímenes de dosificación establecidos en la técnica siempre que se requiera el tratamiento de trastornos mediados por DPP-1.

La dosificación diaria de los productos puede variar en un amplio intervalo de 0,1 a aproximadamente 10.000 mg por humano adulto por día, o cualquier cantidad o intervalo de la misma. Para la administración oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente 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 1000 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente a tratar. Una cantidad eficaz del fármaco se suministra ordinariamente a un nivel de dosificación de aproximadamente 0,01 mg / kg a aproximadamente 100 mg / kg de peso corporal por día, o cualquier cantidad o variar en el mismo. Preferiblemente, el intervalo es de aproximadamente 0,1 mg / kg a aproximadamente 50,0 mg / kg de peso corporal por día, o cualquier cantidad o variar en el mismo. Más preferiblemente, desde 30 aproximadamente 0,1 mg / kg a aproximadamente 25,0 mg / kg de peso corporal por día, o cualquier cantidad o variar en el mismo. Más preferiblemente, de aproximadamente 0,1 mg / kg a aproximadamente 15,0 mg / kg de peso corporal por día, o cualquier cantidad o variar en el mismo. Más preferiblemente, de aproximadamente 0,1 mg / kg a aproximadamente 10,0 mg / kg de peso corporal por día, o cualquier cantidad o variar en el mismo. Más preferiblemente, de aproximadamente 0,1 mg / kg a aproximadamente 5,0 mg / kg de peso corporal por día, o cualquier cantidad o variar en el mismo. Los compuestos se pueden administrar en un régimen de 1 a 4 veces por día. Las dosificaciones óptimas a administrar pueden ser determinadas fácilmente por los 5 expertos en la técnica, y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la fuerza de la preparación, el modo de administración, y el avance de la condición de la enfermedad. Además, los factores asociados con el paciente particular a tratar, incluyendo la edad del paciente, peso, dieta y tiempo de administración, dará como resultado la necesidad de ajustar las dosificaciones.

Un experto en la técnica reconocerá que, tanto in vivo como en los ensayos in vitro usando células adecuada, conocida y generalmente aceptada y modelos animales son predictivos de la capacidad de un compuesto de ensayo

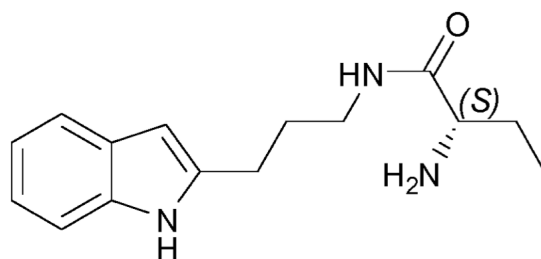
para tratar o prevenir un trastorno dado. Por ejemplo, Methot, N., et al., "In Vivo Inhibition of Serine Protease Processing Requires a High Fractional Inhibition of Cathepsin C", Molecular Pharmacology, (2008), Vol. 73, nº 6, pp1857-1865 dan a conocer un ensayo in vivo en ratas para medir la inhibición de la catepsina C (DPP-1). Un experto en la materia reconocerá además que los ensayos clínicos en humanos incluyendo por primera vez en humanos, la dosis que van y eficacia ensayos, en pacientes sanos y/o aquellos que sufren de un trastorno dado, puede completarse de acuerdo con métodos bien conocidos en la clínica y médica letras.

Los siguientes Ejemplos se exponen para ayudar en la comprensión de la invención, y no pretenden y no deben interpretarse para limitar en modo alguno la invención expuesta en las reclamaciones que siguen a partir de entonces.

En los ejemplos que siguen, algunos productos de síntesis están listados por haber sido aislados como un residuo. Se entenderá por alguien de experiencia ordinaria en la técnica 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

(S)-N-(3-(1H-indol-2-ilo)-propilo)-2-aminobutanamida (Compuesto #40)



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

Una matraz de fondo redondo 1-L se cargó con 2-(pent-4-inil)isoindoleina-1,2-diona (25,3 g, 0,119 mol), etanol (390 ml) y agua (4,4 ml). Hidrazina (7,8 ml, 0,248 mol) se añadió y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió agua (90 ml) y la mezcla resultante se acidificó con 2N HCl a pH 3, a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido resultante se separó por filtración y el filtrado se concentró a vacío. Agua (90 ml) se añadió al residuo resultante y la mezcla se enfrió usando baño de agua/hielo. Se añadió una solución de NaOH 10 M (100 ml) lentamente y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla resultante entonces se extrajo con diclorometano (2 X 600 ml), la capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a vacío para dar pent-4-in-1-amina como un aceite, que se usó en la siguiente etapa sin más purificación. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,81 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 2,24-2,31 (m, 2 H), 1,96 (s, 1 H) y 1,62-1,71 (m, 2 H).

PASO B: (S)-N-(pent-4-inil)-2-(2,2,2 trifluoroacetamido)butanamida

Un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó con (S)-2- ácido aminobutanoico (5,0 g, 0,048 mol) y diclorometano (170 ml). La mezcla resultante se enfrió usando un baño de hielo / agua. Anhídrido trifluoroacético (8,8 ml, 0,063 mol) se añadió lentamente y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después, la mezcla resultante se concentró a vacío para dar 2-(S)-(2,2,2-trifluoroacetilamino)-ácido butírico como un aceite que se usó sin purificación adicional.

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

PASO C: N [5-(2 aminofenilo)pent-4-inilo]-2-(S)-(2,2,2-trifluoroacetilamino) butiramida

Un matraz de 50 ml de fondo redondo se cargó con (S)-N-(pent-4-inil)-2-(2,2,2 trifluoroacetamido)butanamida (110 mg, 0,42 mmol), 2-yodoanilina (89,0 mg, 0,41 mmol), yoduro de cobre (13,0 mg, 0,068 mmol), paladio tetraquitrifenilfosfina (47 mg, 0,041 mmol), y dietilamina (12,6 ml).

La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, se concentró en vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice rápido (Analogix SI 280, SF25-40 g de columna, gradiente 90:10 - 10:90 heptano: EtOAc) para producir N-[5-(2 aminofenil) pent-4-inil]-2-(S)-(2,2,2-trifluoroacetilamino) butiramida. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,21-7,24 (m, 1 H), 7,07-7,12 (m, 1 H), 6,64-6,71 (m, 1 H), 6,42-6,46 (m, 1 H), 4,38 4,45- (m, 1 H), 3,39-3,53 (m, 2 H), 2,53 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 1,67-1,96 (m, 4 H), y 0,88-0,93 (m, 3 H).

PASO D (S)-N-(3-(1H-indol-2-ilo) propil)-2-(2,2,2 trifluoroacetamido) butanamida

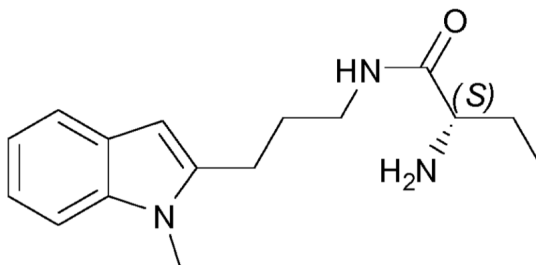
Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con N [5-(2-aminofenil)pent-4-inil]-2-(S)-(2,2,2-trifluoroacetilamino)butiramida (130 mg, 0,37 mmol), diclorobis (benzonitrilo) paladio (II) (38,0 mg, 0,099 mmol), y dimetilformamida (4,1 ml) y la mezcla resultante se calentó a 80 ° C durante 22 h. Después, la mezcla resultante se concentró a vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (Analogix IF-280, SF25-40 g columna, gradiente 90:10 - 50:50 heptano: EtOAc) para producir (S)-N-(3-(1H-indol-2-ilo)propilo)-2-(2,2,2 trifluoroacetamido)butanamida. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,48-7,53 (m, 1 H), 7,32 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,04-7,15 (m, 2 H), 6,23 (s, 1 H), 4,32-4,39 (m, 1 H), 3,31-3,38 (m, 2 H), 2,71-2,75-(m, 2 H), 1,82-1,95 (m, 3 H), 1,63-1,77 (m, 1 H), 0,90-0,95 (m, 3 H); MS (ES^+) 356 (M+1).

PASO E: (S)-N-(3-(1H-indol-2-ilo)propilo)-2-aminobutanamida

Un vial de 20 ml de centelleo se cargó con (S)-N-(3-(1H-indol-2-ilo)propilo)-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanamida (48,2 mg, 0,136 mmol), tetrahidrofurano (0,68 ml), y metanol (0,18 ml). se añadió 3 N de hidróxido de sodio (0,14 ml, 0,407 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después se diluyó la mezcla resultante con diclorometano y se extrajo con 1 N HCl. La capa acuosa se neutralizó a pH 8 y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó con MgSO_4 , se filtró, y se concentró al vacío. El sólido resultante se recogió en agua y se liofilizó para dar (S)-N-(3-(1H-indol-2-ilo)propilo)-2-aminobutanamida. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,52 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,01-7,13 (m, 2 H), 6,22 (s, 1H), 3,30-3,49 (m, 3 H), 2,72-2,77 (m, 2 H), 1,83-1,96 (m, 3 H), 1,58-1,66 (m, 1 H), y 0,98 (t, J = 7,4 Hz, 3 H); MS (ES^+) 260 (M+1).

Ejemplo 2

(S)-2-amino-N-(3-(1-metil-1H-indol-2-ilo)propil) butanamida (Compuesto #41)



PASO A: N-[3-(1-metil-1H-indol-2-ilo)-propilo]-2-(S)-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-butiramida

Un vial de 20 ml de centelleo se cargó con (S)-N-(3-(1H-indol-2-ilo)propilo)-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanamida (60 mg, 0,169 mmol) y dimetilformamida (0,75 ml). Se añadió hidruro de sodio (6,0 mg, 0,25 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió yoduro de metilo (0,012 ml, 0,193 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la mezcla resultante se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (Analogix IF-280, columna SF25-40 g, gradiente 90:10 - 50:50 heptano: EtOAc) para producir N-[3-(1-metil-1H-indol-2-ilo)-propilo]-2-(S)-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-butiramida. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,52 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,25-7,28 (m, 1 H), 7,14-7,19 (m, 1H), 7,04-7,10 (m, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,31-4,36 (m, 1H), 3,64 (s, 3 H), 3,33-3,46 (m, 2 H), 2,75-2,82 (m, 2 H), 1,80-2,09 (m, 3 H), 1,59-1,71 (m, 1H), 0,87-0,92 (m, 3 H); MS (ES^+) 370 (M+1).

PASO B (S)-2-amino-N-(3-(1H-indol-2-ilo)-propilo-1-metil)butanamida

Un vial de 20 ml de centelleo se cargó con N-(3-(1-metil-1H-indol-2-ilo)propilo)-2-(S)-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)butanamida (57,0 mg, 0,154 mmol), tetrahidrofurano (0,77 ml), y metanol (0,20 ml). Hidróxido de sodio 3N (0,15 ml, 0,450 mmol) se añadió y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después, la mezcla resultante se diluyó con diclorometano y se extrajo con 1 N HCl. La capa acuosa se neutralizó a pH 8 y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó con MgSO_4 , se filtra y se concentra al vacío. El sólido resultante se recoge en agua y se liofilizó para dar (S)-2-amino-N-(3-(1-metil-1H-indol-2-ilo)propilo)butanamida. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,42 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,05-7,11 (m, 1H), 6,94-7,02 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 3,60-3,75 (m, 4 H), 3,31-3,46 (m, 2 H), 2,69-2,86 (m, 2 H), 1,91-2,03 (m, 2H), 1,71-1,89 (m, 2 H), y 1,02 (t, J = 7,4 Hz, 3 H); MS (ES^+) 274 (M+1).

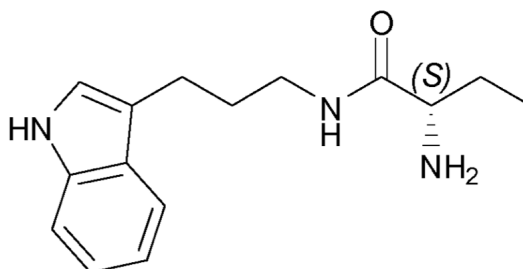
Los compuestos representativos de la presente invención, que se enumeran en la Tabla 5 a continuación, con su correspondiente, medida espectrometría de masas MS (ES⁺) (M+1) números mass spec, se prepararon de manera similar de acuerdo con los procedimientos descritos en Ejemplos 1 y 2 anteriores, seleccionando y sustituyendo adecuadamente reactivo sustituido.

Tabla 5 Los compuestos representativos de fórmula (I)

ID nº	MS (MH ⁺)
1	355
35	315
40	260
41	274
42	261
49	306
56	329

Ejemplo 3

2-(S)-amino-N-[3-(1H-indol-3-ilo)-propilol]-butiramida (Compuesto #44)



PASO A: (S)-terc-butilo 1-(alilamino)-1-oxobutan-2-ilcarbamato

Un matraz de 500 ml de fondo redondo se cargó con (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino) ácido butanoico (5,0 g, 0,025 mol), 1-Hidroxibenzotriazol hidrato (3,4 g, 0,025 mol), N-(3-dimetilaminopropilo)-N'-etilcarbodiimida (7,2 g, 0,038 mol), y diclorometano (125 ml). Se añadieron trietilamina (7,6 ml, 0,055 mol) y alilamina (1,9 g, 0,025 mol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. Después se diluyó la mezcla resultante con diclorometano (300 ml), se lavó 1X con 1N HCl (200 ml), 1X con NaOH 1 N (200 ml), y 1X con agua (200 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a vacío para dar (S)-terc-butilo 1-(alilamino)-1-oxobutan-2-ilcarbamato. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5,77-5,88 (m, 1H), 5,15-5,23 (m, 2 H), 4,03-4,19 (m, 1H), 3,88-3,92 (m, 2 H), 1,82-1,94 (m, 1H), 1,60-1,72 (m, 1H), 1,45-(s, 9 H), y 0,96 (t, J = 7,4 Hz, 3 H).

PASO B (S, E)-terc-butilo 3-(3-(2-(terc butoxicarbonilamino) butanamido) prop-1-enil)-1H indol-1-carboxilato

Un tubo cerrado de 50 ml se cargó con (S)-terc-butilo 1-(alilamino)-1-oxobutan-2-ilcarbamato (500 mg, 2,07 mmol), 3-bromo-indol-1-carboxílico ácido de terc-butilo éster (620 mg, 2,09 mmol), paladio (II) acetato de etilo (59 mg, 0,263 mmol), tri o tosilfosfina (180 mg, 0,591), acetonitrilo (10 ml), y trietilamina (0,6 ml, 4,30 mmol). El tubo se lavó abundantemente con argón y sellado, después se agitó y se calentó a 90 ° C durante 24 h. La mezcla resultante se concentró a vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (Analogix IF 280, SF65-150 g de columna, gradiente 90:10 - 50:50 heptano: EtOAc) para dar (S,E) terc-butilo 3-(3-(2 (terc-butoxicarbonilamino)butanamido)prop-1-enil)-1H-indol-1-carboxilato. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,58 (s, 1H), 7,23-7,36 (m, 4 H), 6,60-6,66 (m, 1H), 6,20-6,51 (m, 1H), 4,05-4,11 (m, 1H), 3,86-3,91 (m, 2 H), 1,83-1,93 (m, 1H), 1,59-1,72 (m, 1H), 1,44 (s, 18 H), y 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3 H).

PASO C 3-[3-(2-(S)-terc-butoxicarbonilamino-butirilamino)-propilo]-indol-1- ácido carboxílico éster terc-butílico

Un recipiente de hidrogenación de Parr de 250 ml se cargó con (S,E)-terc-butil 3-(2 (terc-butoxicarbonilamino)butanamido) prop-1-enil)-1H-indol-1-carboxilato de metilo (280 mg, 0,42 mmol), 10% de paladio sobre carbono (34 mg), y etanol (6,0 ml). El recipiente se evacuó y se llenó con hidrógeno. Esto se repitió dos veces más. El recipiente se llenó con hidrógeno 50 psi. Después de 24 h, la solución resultante se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a vacío para dar 3-[3-(2-(S) terc-butoxicarbonilamino butirilamino) propilo]-indol-1-ácido carboxílico terc-butil éster. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,21-7,24 (m, 1H), 7,07-7,12 (m, 1H), 6,64-6,71 (m, 1H), 6,42-6,46 (m, 1H), 4,38-4,45 (m, 1H), 3,39-3,53 (m, 2 H), 2,53 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 1,67-1,96 (m, 4 H), 0,88-0,93 (m, 3 H).

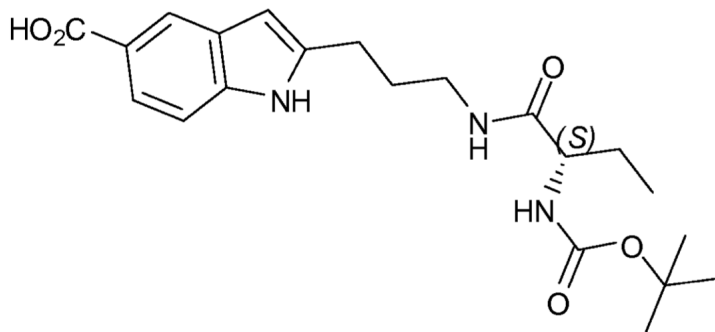
10 PASO D 2-(S)-amino-N-[3-(1H-indol-3-ilo)-propilo]-butiramida

Un vial de centelleo de 20 ml se cargó con 3-[3-(2-(S)-terc-butoxicarbonilamino-butililamino)-propilo]-indol-1-ácido carboxílico terc-butílico éster (280 mg, 0,61 mmol), diclorometano (3,6 ml), y 1M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (3,0 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura durante 4 h, después se concentró a vacío y el residuo se colocó bajo alto vacío durante la noche para dar 2-(S)-amino-N-[3-(1H-indol-3-ilo)-propilo]-butiramida. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 7,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,95 7,09 (m, 3 H), 3,11 3,39 (m, 3 H), 2,77 2,82 (m, 2 H), 1,782.01 (m, 4 H), y 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3 H); MS (ES^+) 260 (M+1).

El compuesto #43 se preparó de manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 anteriormente, con un MS medido (ES^+) de 277 (M+1).

Ejemplo 4

25 (S)-2-(3-(2-(terc-butoxicarbonilamino)butanamido)propilo)-1H-indol-5-ácido carboxílico (Compuesto #47)



40 PASO A: (1-Pent-4-inilcarbamoil-propilo)-(S)-ácido carbámico éster terc-butílico

Un matraz de 500 ml de fondo redondo se cargó con (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino) ácido butanoico (5,0 g, 0,025 mol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (4,5 g, 0,033 mol), N-(3-dimetilaminopropilo)-N'-etilcarbodiimida (6,4 g, 0,033 mol), 4-(dimetilamino)piridina (0,02 g, 0,163 mmol), y dimetilformamida (95 ml). Se añadió trietilamina (10,6 ml, 0,076 mol) y pent-4-in-1-amina se añadieron (2,7 g, 0,033 mol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó a través de cromatografía de gel de sílice rápido (Analogix IF-280, SF65-400 g columna, gradiente 90:10-40:60 Heptano: EtOAc) para dar (1-pent-4-inilcarbamoil-propilo) éster (S) ácido carbámico de terc-butilo. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3,93-4,00 (m, 1H), 3,36-3,42 (m, 2 H), 2,22-2,28 (m, 2H), 2,00 (s, 1H), 1,83-1,92 (m, 1H), 1,70-1,80 (m, 2 H), 1,57-1,67 (m, 1H), 1,45-(s, 9 H), y 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3 H).

50 PASO B: 4 Amino-3-[5-(2-(S)-terc-butoxicarbonilamino-butililamino)-pent-1-inil] ácido benzoico éster metílico

Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con (1-pent-4-inilcarbamoil-propilo)-(S)-ácido carbámico éster terc-butil (2,24 g, 8,36 mmol), metil 4-amino-3-yodobenzoato (2,38 g, 8,59 mmol), yoduro de cobre (0,21 g, 1,10 mmol), tetraquitrifenilfosfina paladio (1,12 g, 0,97 mmol), y dietilamina (300 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, a continuación, se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó a través de cromatografía de gel de sílice rápido (Analogix IF-280, SF40-400 g columna, gradiente 90:10-10:90 Heptano: EtOAc) para producir 4-Amino-3-[5-(2-(S)-terc-butoxicarbonilamino-butililamino)-pent-1-inil]-benzoico. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,94 (s, 1H), 7,76 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,91-4,09 (m, 1H), 3,85-(s, 3 H), 3,47-3,52 (m, 2 H), 2,52 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 1,75-1,92 (m, 3 H), 1,60-1,69 (m, 1H), 1,44 (s, 9 H), y 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3 H).

60 PASO C: (S)-metil 2-(3-(2-(terc-butoxicarbonilamino)butanamido)propilo)-1H-indol-5-carboxilato

Un matraz de 250 ml de fondo redondo se cargó con 4-Amino-3-[5-(2(S) terc-butoxicarbonilamino-butililamino)-pent-1-inil]-ácido benzoico éster metil (2,51 g, 6,02 mmol), diclorobis(benzonitrilo)paladio (II) (490 mg, 1,28 mmol), y dimetilformamida (67 ml) y la mezcla resultante se calentó a 80 ° C durante 24 h. Después, la mezcla resultante se

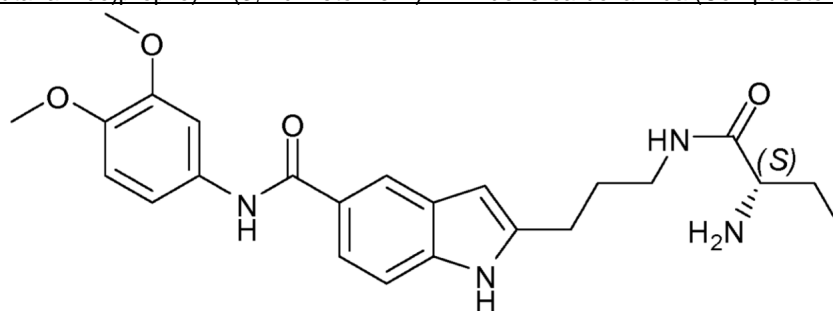
concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (Analogix IF 280, SF25-40 g columna, gradiente 90:10-30:70 heptano: EtOAc) para producir (S)-metil 2-(3-(2-(terc-butoxicarbonilamino)butanamido)propilo)-1H-indol-5-carboxilato. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 3,95-4,02 (m, 1H), 3,92 (s, 3 H), 3,33-3,53 (m, 2 H), 2,74-2,87 (m, 2 H), 1,81-1,99 (m, 3 H), 1,60 -1,75 (m, 1H), 1,45 (s, 9 H), y 0,99 (t, J = 7,4 Hz, 3 H); MS (ES⁺)418 (M+1).

PASO D (S)-2-(3-(2-(terc-butoxicarbonilamino)butanamido)propilo)-1H-indole-5-ácido carboxílico

Un matraz de 200 ml fondo redondo se cargó con (S)-metil 2-(3-(2-(terc-butoxicarbonilamino)butanamido)propilo)-1H-indol-5-carboxilato de metilo (1,67 g, 4,00 mmol), tetrahidrofurano (20 ml) y metanol (5,3 ml). Se añadió hidróxido de sodio 3N (4,0 ml, 12,0 mmol) y la mezcla resultante se agitó y se calentó a 50°C durante 8 h. La mezcla resultante se enfrió luego a la temperatura ambiente y se acidifica con ácido clorhídrico 1N. La mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo (400 ml). La capa orgánica se secó con MgSO_4 , se filtró, y se concentró a vacío para dar (S)-2-(3-(2-(terc-butoxicarbonilamino)butanamido)propilo)-1H-indol-5-ácido carboxílico. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 8,20 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 3,94-4,10 (m, 1H), 3,22 3,34 (m, 2 H), 2,80-2,85 (m, 2 H), 1,61-2,08 (m, 4 H), 1,46 (s, 9 H), y 0,93-1,03 (m, 3 MARIDO); MS (ES⁺)403 (M+1).

Ejemplo 5

(S)-2-(3-(2-(2-aminobutanamido)propilo)-N-(3,4-dimetoxifenil)-1H-indol-5-carboxamida (Compuesto #50)



PASO A: (1-{3-[5-(3,4-dimetoxi-fenilcarbamoil)-1H-indol-2-ilo]-propilcarbamoil}-propilo)-(S) ácido carbámico de éster terc-butílico

Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con (S)-2-(3-(2-(terc-butoxicarbonilamino)butanamido)propilo)-1H-indol-5-ácido carboxílico (740 mg, 1,84 mmol), bis (2-oxo-3-oxazolidinil) cloruro de fosfínico (530 mg, 2,08 mmol), y diclorometano (10,6 ml). Se añadió trietilamina (0,8 ml, 5,74 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió 3,4 dimetoxianilina (290 mg, 1,89 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 23 h. La mezcla resultante entonces se concentró al vacío y el residuo se purificó a través de cromatografía de gel de sílice flash (Analogix IF-280, SF40-115 g columna, gradiente de 100:0-94:6 CH_2Cl_2 : MeOH) para producir (1-{3 [5-(3,4-dimetoxi-fenilcarbamoil)-1H-indol-2-ilo]-propilcarbamoil}propilo)-(S)-ácido carbámico éster terc-butilo $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,85 7,89 (m, 1H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,20-7,30 (m, 2 H), 6,83 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,33-4,40 (m, 1H), 3,76 (s, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 3,26-3,40 (m, 2 H), 2,56-2,68 (m, 2 H), 1,73-1,84 (m, 3 H), 1,52-1,67 (m, 1H), 1,36 (s, 9 H), y 0,90 (t, J = 7,2 Hz, 3 H); MS (ES⁺) 539 (M+1).

PASO B (S)-2-(3-(2-(2-aminobutanamido)propilo)-N-(3,4-dimetoxifenilo)-1H-indol-5-carboxamida

Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con (1-{3-[5-(3,4-dimetoxi-fenilcarbamoil)-1H-indol-2-ilo]propilcarbamoil}-propilo)-(S)-ácido carbámico éster terc-butilo (810 mg, 1,51 mmol) y diclorometano (7,5 ml). Se añadió 1M ácido clorhídrico en éter dietílico (7,5 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. Después, la mezcla resultante se concentró a vacío, el residuo se trituró con éter dietílico, y se colocó bajo alto vacío para producir (S)-2 (3 (2-aminobutanamido)propilo) N (3,45 dimetoxifenil)-1H-indol 5 carboxamida. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 7,85-7,89 (m, 1H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,20 7,30 (m, 2H), 6,83 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 3,67 (s, 3 H), 3,65-(s, 3 H), 3,59-3,63 (m, 1H), 3,04-3,37 (m, 2H), 2,64 2,79 (m, 2 H), 1,80-1,96 (m, 2 H), 1,62-1,77 (m, 2 H), y 0,97 (t, J = 7,2 Hz, 3 H); MS (ES⁺) 439 (M+1); Anal. Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 1.1 \text{HCl} \cdot 0,7 \text{H}_2\text{O}$: C, 58,68; H, 6,67; N, 11,41; Cl, 7,94; H_2O , 2,57. Encontrado: C, 58,88; H, 6,98; N, 11,73; Cl, 7,50; H_2O , 2,32. Los compuestos representativos de la presente invención, que se enumeran en la Tabla 6 a continuación, con su correspondientes MS medido (ES⁺) (M+1) Los números de espectrometría de masas, se prepararon de forma similar de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 4 y 5 anteriores, seleccionando y sustituyendo el reactivo adecuadamente sustituido.

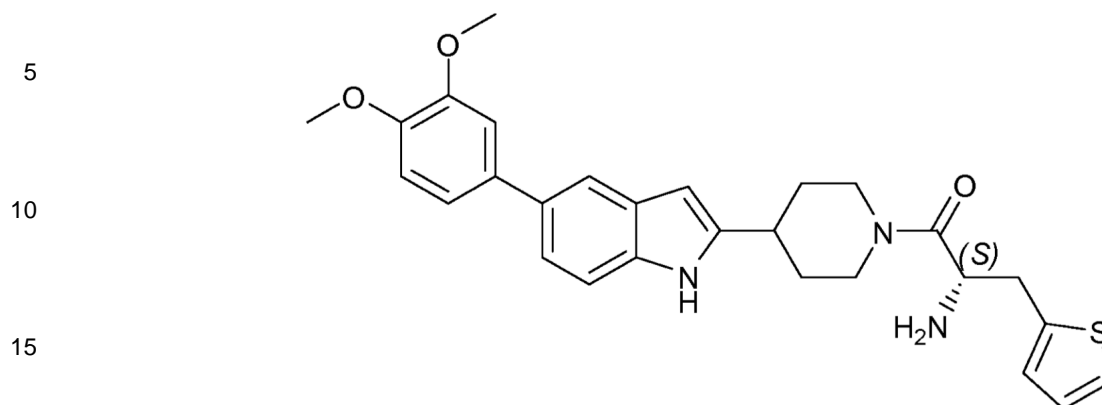
Tabla 6 Compuestos representativos de Fórmula (I)

	ID No.	MH⁺
	7	533
5	47	403
	48	370
	51	380
	52	381
10	53	394
	54	430
	55	431
	57	437
15	58	440
	59	434
	61	369
	62	445
20	63	421
	64	431
	65	431
	66	431
25	67	431
	68	431
	69	438
	70	424
30	71	420
	72	420
	73	435
35	75	393
	76	414
	77	409
	78	435
40	79	397
	80	421
	81	415
	82	448
45	83	407
	84	420
	85	420
	86	468
50	87	397
	88	409
	89	421
	90	397
55	91	414
	92	409
	93	393
	94	440
60	95	408
	97	507

65

Ejemplo 6

(S)-- amino-1-(4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-1H-indol-2-ilopiperidina-1-ilo)-3-(Tiofen-2-ilo)propan-1-ona (Compuesto #2)



20 PASO A: 4-(2-Amino-5-bromo-feniletinilo)-piperidina-1-ácido carboxílico éster terc-butílico

25 Un matraz de 50 ml de fondo redondo se cargó con terc-butyl 4-etinilpiperidina-1-carboxilato de etilo (3,51 g, 16,8 mmol), metil 4-Amino-3-yodobenzoato (5,0 g, 16,8 mmol), yoduro de cobre (0,35 g, 1,85 mmol), paladio tetraquitrifenilofosfina (1,94 g, 1,68 mmol), y dietilamina (560 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Después, la mezcla resultante se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice flash 5-(Analogix IF 280, SF40 400 g columna, gradiente 90:10 70:30 heptano: EtOAc) para dar 4-(2-amino-5-bromo feniletinil)-piperidina-1- ácido carboxílico éster terc-butílico. MS (ES⁺) 380 (M+1).

30 PASO B terc-butyl 4-(5-bromo 1H-indol-2-il)piperidina-1-carboxilato

35 Un matraz 250 ml de fondo redondo se cargó con 4-(2-amino-5-bromo-feniletinil)-piperidina-1-ácido carboxílico éster terc-butyl (5,90 g, 15,6 mmol), diclorobis (benzonitrilo) paladio (II) (1,20 g, 3,13 mmol), y dimetilformamida (175 ml) y la mezcla resultante se calentó a 80°C durante 24 h. Después, la mezcla resultante se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (Analogix IF-280, SF25-40g columna, gradiente 90:10 80:20 heptano: EtOAc) para dar terc-butyl 4-(5-bromo-1H-indol-2-ilo) piperidina-1-carboxilato. ¹H NMR (300 MHz, gallo) δ 7,66 (s, 1H), 7,16-7,23 (m, 2H), 6,20 (s, 1H), 2,84-3,02 (m, 5H), 1,97-2,04 (m, 2H), 1,61-1,74 (m, 2 H), y 1,48 (s, 9 H); MS (ES⁺) 380 (M+1).

40 ETAPA C: 4-[5-(3,4-dimetoxi-fenil)-1H-indol-2-ilo]-piperidina-1-ácido carboxilato ester tert-butyl

45 Un tubo sellado de 100 ml fue acusado de terc-butilo 4-(5-bromo-1H-indol-2-ilo)piperidina-1 carboxilato de etilo (1,04 g, 2,74 mmol), 3,4 ácido dimetoxifenilborónico (0,58 g, 3,19 mmol), 1,1'-bis(di-t-butilfosfina) dicloruro ferroceno paladio (0,11 g, 0,169 mmol), carbonato de sodio acuoso al 10% (6,1 ml), y 1,4-dioxano (13,2 ml). El recipiente se lavó abundantemente con argón y se selló. La mezcla resultante se agitó a 100°C durante 24 h, la mezcla después se diluyó con diclorometano (300 ml) y se lavó con agua (100 ml). La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró, y se concentró a vacío para dar 4-[5-(3,4-cimetoxi-fenilo)-1H-indol-2-ilo] piperidina-1- ácido carboxílico éster terc-butyl. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,71 (s, 1H), 7,33-7,38 (m, 2 H), 7,15-7,24 (m, 2 H), 6,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 3,96 (s, 3 H), 3,93 (s, 3 H), 2,85-2,93 (m, 5 H), 2,02-2,11 (m, 2 H), 1,65-1,77 (m, 2 H), y 1,49 (s, 9 H); MS (ES⁺) 437 (M+1).

50 PASO D: 5-(3,4 dimetoxifenil)-2-(piperidina-4-ilo)-1H-indol

55 Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 4-[5-(3,4 dimetoxi-fenil)-1H-indol-2-ilo]-piperidina-1-ácido carboxílico éster terc-butilo (500 mg, 1,15 mmol), diclorometano (5,8 ml), y 1M ácido clorhídrico en éter dietílico (5,8 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 2 h. La mezcla resultante entonces se concentró al vacío, el residuo se trituró con éter dietílico, y después se colocó bajo alto vacío para dar 5-(3,4 dimetoxifenilo)-2 (piperidina-4-ilo)-1H-indol. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,69 (s, 1 H), 7,29-7,37 (m, 2 H), 7,09-7,22 (m, 2 H), 6,99 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 3,84 (s, 3 H), 3,78 (s, 3 H), 3,67-3,74 (m, 1H), 3,02-3,15 (m, 4 H), 2,50-2,61 (m, 2 H), 1,81-2,01 (m, 2 H); MS (ES⁺) 337 (M+1).

60 PASO E (2-{4-[5-(3,4-dimetoxi-fenil)-1H-indol-2-ilo]-piperidina-1-ilo}-2-oxo-1-tiofen-2-ilmetil-etil)-(S)-ácido carbámico de éster terc-butyl

65 Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con (S)-2-(tert-butoxicarbonilamino)-3-(tiofen-2-ilo) ácido propanoico (42,1 mg, 0,155 mmol), 1-Hidroxibenzotriazol hidrato (27,3 mg, 0,201 mmol), N-(3-dimetilaminopropilo)-N'-hidrocloruro de etilcarbodiimida (38,6 mg, 0,201 mmol), 4-(dimetilamino)piridina (1,0 mg, 0,008 mmol), y

dimetilformamida (2,0 ml). Se añadió trietilamina (0,07 ml, 0,502 mmol) y 5-(3,4-dimetoxifenilo)-2-(piperidina-4-ilo)-1H-indol (77,0 mg, 0,207 mmol) se añadió y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. Después, la mezcla resultante se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (ISCO, SF25 40 g columna, gradiente 90:10 - 75:25 heptano: EtOAc) para dar (2-{4-[5-(3,4 dimetoxi-fenilo)-indol-1H-2-ilo]-piperidina-1-ilo}-2-oxo-1-tiofen-2-ilometil etil) (S) de ácido carbámico éster terc-butil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,7 (s, 1H), 7,4-(m, 2H), 7,2 (m, 3H), 7,0 (m, 3 H), 6,99 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,4-(m, 1H), 4,6-4,9 (m, 2H), 4,0 (s, 3 H), 3,9 (s, 3 H), 3,1-3,3 (m, 4 H), 2,78 (m, 1H), 1,4-1,6 (m, 4 H); MS (ES⁺) 590 (M+1).

PASO F: (S)-2-amino-1-(4-(5-(3,4 dimetoxifenilo)-1H-indol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-3-(tiofen-2-ilo)propano-1-ona

Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con (1-{3-[5-(3,4-dimetoxi-fenilcarbamoil)-1H-indol-2-ilo]-propilcarbamoil}-propilo)-(S)-ácido carbámico éster terc-butilo (69,0 mg, 0,117 mmol) y diclorometano (1 ml). Se añadió 1M ácido clorhídrico en éter dietílico (3 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla resultante entonces se concentró al vacío y el residuo (un aceite) se purificó en una Gilson HPLC con una columna de fase reversa Kromasil (10u, 100A C18, longitud de la columna 250x50 mm, gradiente 80:20 - 0:100 H₂O:MeCN). El sólido resultante se recogió en diclorometano y se trata con ácido clorhídrico 1M en éter dietílico. La mezcla resultante se concentró al vacío. Este procedimiento se repitió dos veces más para dar (S)-2-amino-1-(4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-1H-indol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-3-(tiofen-2-ilo)-propan-1-ona. ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7,73 (m, 1H), 7,35-7,78 (m, 3 H), 7,43 (s, 1H), 7,12-7,30 (m, 2 H), 6,83-7,01 (m, 3 H), 6,15 (s, 1H), 4,42-4,53 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,81 (s, 3 H), 3,62 (s, 3 H), 3,11-3,25 (m, 4 H), 3,01 (m, 1H), 2,41 (m, 2 H), 1,81 (m, 2 H); MS (ES⁺)490 (M+1).

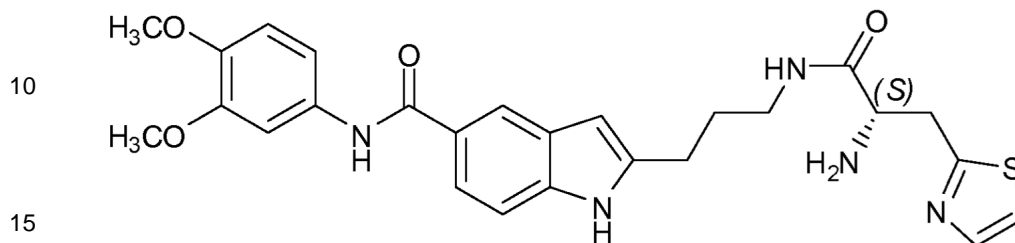
Los compuestos representativos de la presente invención, que se enumeran en la Tabla 7 abajo con sus números de espectrometría de masas MS medido (ES⁺) (M+1) correspondiente, se prepararon de manera similar de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 6 anterior, seleccionando y sustituyendo el reactivo adecuadamente sustituido.

Tabla 7: Compuestos representativos de Fórmula (I)

ID No.	MH ⁺
3	488
4	460
5	473
6	474
9	422
10	569
11	474
12	462
13	474
14	488
15	490
20	455
21	474
23	431
24	525
25	461
26	431
45	337
96	396
100	336
101	354
102	404
103	379
104	366
105	420
109	472
111	379
112	380
113	415
114	337
116	379

Ejemplo 7

5 (S)-2-(3-(2-amino-3-(tiazol-2-ilo)propanamido)propilo)-N-(3,4-dimetoxifenilo)-1H-indol-5-carboxamida (Compuesto #117)

PASO A: (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-tiocarbamoil- ácido propiónico éster bencílico

20 Un matraz de fondo redondo de 1-L se cargó con (S)-bencil 4-Amino-2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-oxobutanoato (10,0 g, 31,0 mmol), el reactivo de Lawesson (6,58 g, 16,3 mmol), y tetrahidrofurano (155 ml). A Hidrazina (7,8 ml se añadió 0,248 mol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. Después, la mezcla resultante se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice flash (Analogix IF-280, SF4O-400 g columna, gradiente 90:10-60:40 heptano: EtOAc) para producir-(S)-terc-butoxicarbonilamino-3-tiocarbamoil-ácido propiónico bencilo éster. MS (ES⁺) 339 (M+1).

PASO B: 2-(S)-terc-Butoxicarbonilamino-3-tiazol-2-ilo- ácido propionico éster de bencilo

30 Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con 2-(S)-terc-butoxicarbonilamino-3-tiocarbamoil éster bencílico del ácido propiónico (1,0 g, 2,96 mmol), dimetoxietano (66 ml), y dietilacetal de bromoacetato (2,4 mL, 15,5 mmol). El matraz que contiene la mezcla resultante se ajusta con un condensador de reflujo y la mezcla calentó a reflujo durante 3 h. Después, la mezcla resultante se concentró a vacío y el residuo se purificó a través de sílice flash en gel de 5 cromatografía (Analogix IF-280, 400 SF65 columna g, gradiente de 100: 0 90:10 CH₂Cl₂: MeOH) para producir 2-(S)-terc-butoxicarbonilamino-3-tiazol-2-ilo ácido propiónico éster bencílico. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,29-7,44 (m, 5 H), 7,20 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,15-(s, 2 H), 5,75-(t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,15-(d, J = 7,4 Hz, 1H), y 1,44-(s, 9 H); MS (ES⁺) 363 (M+1).

PASO C: (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino-3-tiazol (tiazol-2-ilo) ácido propanoico

40 Un matraz de 100 ml de fondo redondo se cargó con 2-(S)-terc-butoxicarbonilamino-3-tiazol-2-ilo-ácido propionico éster bencílico (370 mg, 1,02 mmol), tetrahidrofurano (9,0 ml), agua (0,9 ml), e hidróxido de litio (48 mg, 1,14 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla resultante se neutraliza entonces con ácido cítrico al 10% y se extrajo con acetato de etilo (100 ml) y diclorometano (100 ml). Las capas orgánicas se secaron con MgSO₄, se filtraron, y se concentraron a vacío para dar (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(tiazol-2-ilo) ácido propanoico. MS (ES⁺) 273 (M+1).

PASO D: 4-Amino-N-(3,4-dimetoxifenil)-3-yodobenzamida

50 Un matraz de 500 ml de fondo redondo se cargó con metil 4-Amino-3-iodobenzoato (10,0 g, 36,1 mmol), metanol (270 ml), agua (30 ml), e hidróxido de litio (1,82 g, 43,3 mmol). El recipiente se lavó abundantemente con nitrógeno, en forma de un condensador de reflujo, y la mezcla se calentó a reflujo suave durante 20 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se acidifica con ácido clorhídrico 2 N, después se concentró a vacío. Un matraz de 500 ml de fondo redondo se cargó con el sólido resultante (9,5 g, 36,7 mmol) y diclorometano (180 ml). Se añadieron Bis (2-oxo-3-oxazolidinil) fosfínico (10,0 g, 39,5 mmol) y trietilamina (11,1 ml, 79,2 mmol). 3,4-dimetoxianilina (111,1 g, 72,1 mmol) se añadió y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Después se diluyó la mezcla resultante con acetato de etilo y se lavó con 1N NaOH. La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtra, después se concentra a vacío para dar 4-Amino-N-(3,4-dimetoxifenil)-3-yodobenzamida. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,23 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,30 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,74-(s, 3 H), y 3,72 (s, 3 H).

PASO E: Pent-4-inil- ácido carbámico terc-butil éster

65 Un matraz de 1-L de fondo redondo se cargó con pent-4-in-1-amina (10,0 g, 0,120 mol), diclorometano (600 ml), y trietilamina (33,6 ml, 0,241 mol). La mezcla resultante se enfrió con un baño de hielo / agua. Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo adicional (38,4 g, 0,176 mol) en 3 porciones y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente

durante 72 h. Después, la mezcla resultante se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice flash (Analogix IF-280, SF65 400 g columna, gradiente 90:10 - 80:20 heptano: EtOAc) para producir pent-4-inilo ácido carbámico éster terc-butil. ¹H NMR (300 MHz, gallo) 6,32-3,26 (m, 2 H), 2,21-2,27 (m, 2 H), 1,97 (s, 1H), 1,67-1,82 (m, 2 H), y 1,44-(s, 9 H).

5

PASO F: {5-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxi-fenilcarbamoil)-fenilo]-pent-4-inil} ácido carbámico terc-butil éster

Un matraz de 500 ml de fondo redondo se cargó con pent-4-inil-ácido carbámico terc-butil éster (1,35 g, 7,37 mmol), 4-Amino N-(3,4 dimetoxifenil)-3-iodobenzamide (1,35 g, 6,98 mmol), yoduro de cobre (0,16 g, 0,814 mmol), paladio tetraquitrifenilofosfina (0,81 g, 0,701 mmol), y dietilamina (230 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Después, la mezcla resultante se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (Analogix IF-280, SF40-400 g columna, gradiente 90:10 -10:90 heptano: EtOAc) para producir {5[2-amino-5-(3,4-dimetoxifenilcarbamoil)-fenilo]-pent-4-inil} ácido carbámico terc-butil éster. MS (ES⁺) 454 (M+1).

PASO G terc-Butil 3-(5-(3,4-dimetoxifenilcarbamoil)-1H-indol-2-ilo)propilcarbamato

Un matraz de 500 ml de fondo redondo se cargó con 5 {[2-amino-5-(fenilcarbamoil 3,4-dimetoxi)-fenilo]-pent-4-inil}-ácido carbámico terc-butil éster (3,0 g, 6,62 mmol), diclorobis (benzonitrilo) paladio (II) (0,514 g, 1,34 mmol), y dimetilformamida (80 ml) y la mezcla resultante se calentó a 80°C durante 24 h. Después, la mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo mediante cromatografía flash en gel de sílice (Analogix IF-280, 5F25 40 g de columna, gradiente 100:0-90:10 CH₂Cl₂:MeOH) para proporcionar terc-butil 3-(5-(3,4-dimetoxifenilcarbamoil)-1H-indol-2-ilo) propilcarbamato. MS (ES⁺) 454-(M+1); HPLC: Kromasil C18 columna (50 x 2 mm; 3,5 μ), gradiente de 1,090% (MeCN + 0,16% TFA) en (agua + 0,2% TFA) durante 4 min, t_R = 3,78 min.

PASO H 2-(3-Amino-propilo)-1H-indol-5-ácido carboxílico (3,4-dimetoxi-fenil) amida

Un matraz de fondo redondo de 250, se cargó con terc-butil 3-(5-(3,4-dimetoxifenilcarbamoil)-1H-indol-2-ilo) propilcarbamato de (3,0 g, 6,62 MMOL), diclorometano (33 ml) y 1M ácido hidroclórico en éter dietílico (33 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 2 h. Después, la mezcla resultante se concentró a vacío, el residuo triturado con éter dietílico, y se colocó bajo alto vacío para producir 1H-indol-5-ácido carboxílico (3-amino propilo)-2 (fenil 3,4-dimetoxi) amida. MS (ES⁺) 354-(M+1); HPLC: Kromasil C18 columna (50 x 2 mm; 3,5 μ), gradiente de 10 al 90% (MeCN + 0,16% TFA) en (agua + 0,2% TFA) durante 4 min, t_R = 2,46 mm.

PASO I: (1-{3-[5-(3,4-dimetoxi-fenilcarbamoil)-1H-indol-2-ilo]-propilcarbamoil}-2-tiazol-2-ilo etilo)-(S)-ácido carbámico de ester terc-butil

Un matraz de 50 ml de fondo redondo se cargó con (S)-2-(tercbutoxicarbonilamino)-3-(tiazol-ilo-2) propanoico (110 mg, 0,404 mmol), 1-hidrato hidroxibenzotriazol (74,8 mg, 0,553 mmol), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida hidrocloreuro (198 mg, 1,03 mmol), y diclorometano (2,2 ml). Se añadió después trietilamina a la mezcla resultante (0,22 ml, 1,58 MMOL) y 2-(3-amino propilo)-1H-indol-5-ácido carboxílico (3,4-dimetoxi-fenil) amida (220 mg, 0,564 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, después se concentró a vacío y el residuo se purificó utilizando una HPLC Gilson con una columna de fase inversa Kromasil (10 μ, 100 Å C18, longitud de la columna 250x50 mm, gradiente 70:30 - 0:100 H₂O:MeCN) para dar (1-{3-[5-(3,4-dimetoxi-fenilcarbamoil)-1H-indol-2-ilo] propilcarbamoil}-2-tiazol-2-ilo-etil)-(S)-ácido carbam éster terc-butil. MS (ES⁺) 608 (M+1); HPLC: Kromasil C18 columna (50 x 2 mm; 3,5 μ), gradiente de 1,090% (MeCN + 0,16% TEA) en (agua + 0,2% TFA) durante 4 min, t_R = 3,47 mm.

PASO J: (S)-2 (3-(2-amino-3-(tiazol-2-ilo)-propanamido)-propilo)-N-(3,4-dimetoxifenil)-1H-indol-5-carboxamida

Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con (1-{3-[5-(3,4-dimetoxi-fenilcarbamoil)-1H-indol-2-ilo]-propilcarbamoil}-tiazol-2-ilo-etilo)-(S)-ácido carbámico terc-butilo éster (213,3 mg, 0,351 mmol) y diclorometano (1,8 ml). 1 M de ácido clorhídrico en éter dietílico (1,8 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla resultante después se concentró a vacío para dar (S)-2-(3-(2-amino-3-(tiazol-2-ilo) propanamido)propilo)-N-(3,4-dimetoxifenil)-1H-indol-5-carboxamida. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,13 (s, 1H), 7,75-7,87 (m, 1H), 7,61-7,70 (m, 2H), 7,50-7,55-(m, 1H), 7,35-7,45 (m, 2 H), 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 3,76 (s, 3 H), 3,74 (s, 3 H), 3,60-3,71 (m, 1H), 3,53 (d, J = 6,5 Hz, 2 H), 3,01-3,31 (m, 2 H), 2,69-2,82 (m, 2 H), 1,76-1,91 (m, 2 H); MS (ES⁺) 508 (M+1).

Los compuestos representativos de la presente invención, que se enumeran en la Tabla 8 a continuación con sus MS medido (ES⁺) números de masas (M+1) correspondientes, se prepararon de manera similar de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 7 anterior, seleccionando y sustituyendo el reactivo adecuadamente sustituido.

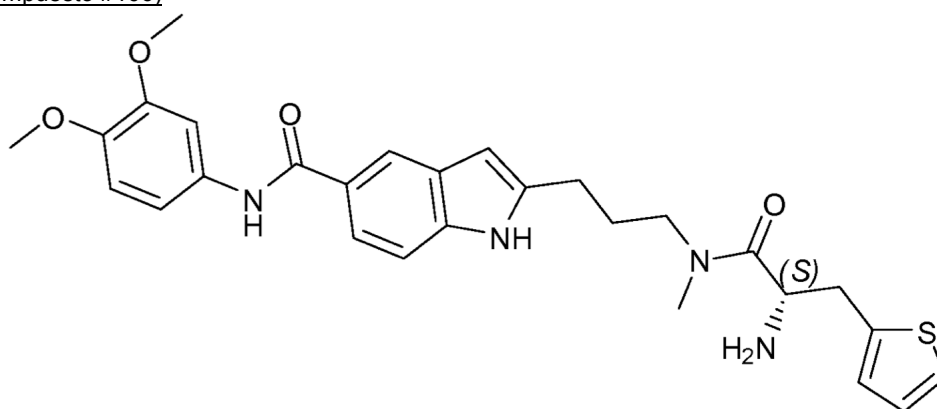
65

Tabla 8: Compuestos representativos de Fórmula (I)

ID No.	MH ⁺
8	474
17	534
22	505

Ejemplo 8

(S)-5-(3-(2-amino-N-metil-N-(tiofen-2-ilo)propanamido)propilo)-N-(3,4-dimetoxifenil)1H-indol-2-ilo)-pentanoic acid (Compuesto #106)

**PASO A: Pent-4-inil-ácido carbámico terc-butil éster**

Un matraz de 1 L de fondo redondo se cargó con pent-4-in-1-amina (10,0 g, 0,120 mol), diclorometano (600 ml), y trietilamina (33,6 ml, 0,241 mol) y la mezcla resultante se enfrió con un baño de hielo / agua. Se añadió Di-terc-butil dicarbonato (38,4 g, 0,176 mol) en 3 porciones y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. Después, la mezcla resultante se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice flash (Analogix IF-280, SF65 400 g columna, gradiente 90:10 80:20 heptano: EtOAc) para producir pent éster terc butílico del ácido carbámico 4 inilo. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,20-3,26 (m, 2H), 2,21-2,27 (m, 2H), 1,97 (s, 1H), 1,67-1,82 (m, 2 H) y 1,44 (s, 9 H).

PASO B: Metil-pent-4-inil-ácido carbámico terc-butil éster

Un matraz de 500 ml de fondo redondo se cargó con éster Pent-4-inil-ácido carbámico de terc-butilo (5,0 g, 27,3 mmol) y tetrahidrofurano (138 ml) y la mezcla resultante se enfrió con un baño de hielo/baño de agua. Se añadió hidruro de sodio (830 mg, 32,9 mmol) en 3 porciones y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió lentamente yoduro de metilo (8,6 ml, 138,1 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 72 h. La mezcla resultante se diluyó con diclorometano (350 ml), se lavó con 1N HCl (100 ml), 1N, 20 NaOH (100 ml), y agua (100 ml). La capa orgánica se lavó con MgSO₄, se filtró, después se concentró a vacío para dar metil Pent-4-inil ácido carbámico terc butil éster. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,31 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 2,86 (s, 3 H), 2,17-2,24 (m, 2 H), 1,96 (s, 1H), 1,72-1,79 (m, 2 H), y 1,46 (s, 9 H).

PASO C: {5-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxi-fenilocarbamoil)-fenil]-pent-4-inil}-metil-ácido carbámico terc-butil éster

Un matraz de 500 ml de fondo redondo se cargó con metil-pent-4-inil-ácido carbámico-terc-butil (1,70 g, 8,62 mmol), 4-amino N-(3,4-dimetoxifenilo)-3-yodobenzamida (3,0 g, 7,53 mmol), yoduro de cobre (0,225 g, 1,18 mmol), paladio tetraquitrifenilfosfina (0,93 g, 0,805 mmol), y dietilamina (258 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Después, la mezcla resultante se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (Analogix IF-280, SF40-400 g columna, gradiente 90:10 10:90 heptano: EtOAc) para producir {5-[2-amino-5-(3,4-dimetoxi-fenilocarbamoil)-fenil]-pent-4-inil}-metil-ácido carbámico terc-butil éster. MS (ES⁺) 468 (M+1).

PASO D: terc-butil 3-(5-(3,4-dimethoxifenilocarbamoil)-1H-indol-2-ilo)propilo(metilo) carbamato

Un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó con 5 {[2-amino-5-(3,4-dimetoxi-fenilocarbamoil)-fenil]-pent-4-inil}-metil-ácido carbámico de terc-butil éster (3,4 g, 7,27 mmol), diclorobis (benzonitrilo) paladio (II) (0,558 g, 1,45 mmol), y dimetilformamida (80 ml) y la mezcla resultante se calentó a 80°C durante 24 h. Después, la mezcla resultante se

concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (Analogix IF-280, SF25-40 g columna, gradiente 90:10 10:90 heptano: EtOAc) para proporcionar terc-butil 3-(5-(3,4-dimetoxifenilcarbamoil)-1H-indol-2-ilo)propilo(metil)carbamato. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,84-(s, 1H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,85-(d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 3,93 (s, 3 H), 3,89 (s, 3 H), 3,31-3,41 (m, 2 H), 2,89 (s, 3 H), 2,66-2,77 (M, 2 H), 1,83-1,94(m, 2 H), y 1,53 (s, 9 H). MS (ES)468 (M+1).

PASO E 2-(3-metilamino-propilo)-1H-indol-5-ácido carboxílico (3,4 dimetoxi-fenil) amida

Un matraz de 250 ml fondo redondo se cargó con terc-butil 3-(5-(3,4-dimetoxifenilcarbamoil)-1H-indol-2-ilo)propilo(metil)carbamato (2,75 g, 5,88 mmol), diclorometano (32 ml), y M de ácido clorhídrico en éter dietílico (32 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 2,5 h. Después, la mezcla resultante se concentró a vacío, el residuo se trituró con éter dietílico, y se colocó bajo alto vacío para dar 2-(3- metilamino-propilo)-1H-indol-5-ácido carboxílico (3,4-dimetoxi-fenil) amida. MS (ES⁺) 368 (M+1); HPLC: Kromasil C18 columna (50 x 2 mm; 3,5 μ), gradiente de 10 al 90% (MeCN + 0,16% TFA) en (agua + 0,2% TFA) durante 4 mm, tR = 2,72 mm.

PASO F [1-(3 -5-(3,4-dimetoxi-fenilcarbamoil)-1H-indol-2-ilo]-propinilo)-metil-carbamoil)-2 thiofen-2-ilo-etil]-(S)-ácido carbámico terc-butil éster

Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con 2-(3-metilamino-propilo)-1H-indol-5-ácido (3,4-dimetoxi-fenil) amida (2,30 g, 5,70 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (780 mg, 0,553 mmol), N-(3-dimetilaminopropilo)-N'-etilcarbodiimida (1,65 g, 8,61 mmol), y diclorometano (30 ml). Se añadió trietilamina (2,6 ml, 18,7 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. (S)-2 (terc-butoxicarbonilamino)-3-(tiofen-2-ilo) ácido propanoico (1,6 g, 5,90 mmol) se añadió y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Después, la mezcla resultante se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice flash (Analogix IF-280, SF25-40 g columna, gradiente 90:10 5:95 heptano: EtOAc) para dar [1({3-[5-(3,4 dimetoxifenilcarbamoil)-1-indol-2-ilo] propilo)-carbamoil-metil)-2-tiofen-2-ilo-etil]-(S)-ácido carbámico terc-butil de éster. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,85-(5, 1H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,73-6,87 (m, 3 H), 6,30 (5, 1H), 3,94-(s, 3 H), 3,89 (s, 3 H), 3,78-3,87 (m, 1H), 3,30-3,43 (m, 2 H), 2,93 (s, 3 H), 2,61-2,76 (m, 2 H), 1,81-1,93 (m, 2 H) y 1,43 (s, 9 H). MS (ES⁺) 621 (M+1).

PASO G: (S)-2-(3-(2-amino-N-metil-3-(tiofen-2-ilo)propanamido)propilo)-N-(3,4 dimetoxifenilo)-1H-indol-5-carboxamida

Un matraz de 50 ml de fondo redondo se cargó con [1-({3-[5-(3,4 dimetoxifenilcarbamoil)-1H-indol-2-ilo] propilo)-carbamoil-metil)-2-tiofen-2-ilo-etil]-(S)-ácido carbámico terc-butil éster (3,26 g, 2,52 mmol) y diclorometano (36 ml). Se añadió 1 M de ácido clorhídrico en éter dietílico (26 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. Después, la mezcla resultante se concentró a vacío para dar (S)-2-(3 (2-amino-N-metil-3-(tiofen-2-ilo)propanamido)propilo)-N-(3,4-dimetoxifenil)-1H-indol-5-carboxamida. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,66-7,80 (m, 1H), 7,54-(s, 1H), 7,35-7,46 (m, 3 H), 6,84-7,21 (m, 4 H), 6,31 (s, 1H), 3,86-3,97 (m, 1H), 3,76 (s, 3 H), 3,74-(s, 3 H), 3,22-3,52 (m, 4 H), 2,82 (s, 3 H), 2,58-2,70 (m, 2 H) y 1,79-1,89 (m, 2 H); MS (ES⁺) 521 (M+1); Anal. Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}\cdot 1,25 \text{ HCl}\cdot 0,9 \text{ H}_2\text{O}$: C, 57,74; H, 6,17; N, 9,35; Cl, 7,56; H_2O , 2,72. Encontrado: C, 57,65; H, 6,07; N, 9,62; Cl, 7,61; H_2O , 2,78.

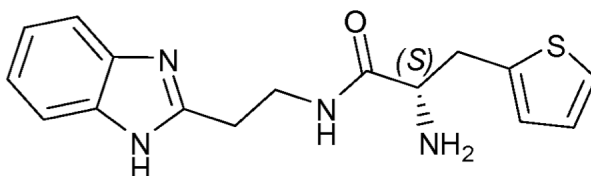
Los compuestos representativos de la presente invención, que se enumeran en la Tabla 9 a continuación con sus correspondientes medidos MS (ES⁺) (M+1) Los números de espectrometría de masas se prepararon de manera similar de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 8 anterior, seleccionando y sustituyendo el reactivo adecuadamente sustituido.

Tabla 9 Los compuestos representativos de Fórmula (I)

ID No.	MH ⁺
107	453
118	535

Ejemplo 9

(S)-N-(2(1H-benzo[d]imidazol-2-ilo)etil)-2-amino-3-(tiofen-2-ilo)propanamida (Compuesto #37)



PASO A: {1-[2-(1H-Benzoimidazol-2-ilo)-etilcarbamoil]-2-tiofen-2-ilo-etil}-(S)-ácido carbámico terc-butil éster

Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(tiofen-2-ilo) ácido propanoico (300 mg, 1,10 mmol), 1-hidrato de hidroxibenzotriazol (75 mg, 0,55 mmol), O-benzotriazol-N, N, N', N'-tetrametiluronio-hexafluorofosfato (500 mg, 1,33 mmol), y dimetilformamida (5,0 ml). Se añadió trietilamina (0,77 ml, 0,55 mmol) y 2-(1H-benzo [d]-imidazol-2-ilo)-etanamina (388,2 mg, 1,66 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. Después, la mezcla resultante se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (ISCO, SF25-40 g, gradiente 90:10-75:25 Heptano:EtOAc) para producir ácido carbámico terc-butil éster {1[2(1H-benzoimidazol-2-ilo)-etilcarbamoil]-2-tiofen-2-ilo}-acetato de (S). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,73-7,69 (m, 2 H), 7,29-7,37 (m, 2 H), 7,54-7,33 (m, 4 H), 7,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,82-6,88 (m, 2 H), 5,32 (t, J = 3,71Hz, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,78-3,97 (s, 2 H), 3,45-3,35 (m, 2 H), 3,15-2,91 (m, 4 H) y 1,41-1,21 (m, 9 25 H); MS (ES⁺) 415 (M+1).

PASO B: (S)-N-(2-(1H-benzo[d]imidazol-2-ilo)etil)-2-amino-3-(tiofen-ilo)propanamida

Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con {1[2(1H-benzoimidazol-2-ilo)-etilcarbamoil]-2-tiofen-2-ilo}-(S)-ácido carbámico terc-butil éster (100,0 mg, 0,24 mmol) y diclorometano (4 ml). 1M ácido trifluoroacético (1ml) se añadió y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, la mezcla resultante se concentró a vacío y el residuo (un aceite) se purificó en una Gilson HPLC con una columna de fase reversa Kromasil (10μ, 100Å C18, longitud de columna 250x50 mm, gradiente 0 - 60 MeCN:H₂O). El sólido resultante se recogió en diclorometano y se trató con 1M ácido clorhídrico en éter dietílico. La mezcla resultante se concentró en vacío y este procedimiento se repitió dos veces más para dar (S)-N-(2-(1H-benzo[d]imidazol-2-ilo)etil)-2-amino-3-(tiofen-2-ilo)propanamida. ¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 7,89-7,75 (m, 2 H), 7,69-7,58 (d, 2 H), 7,32-7,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,99-6,91 (m, 2 H), 4,03 (t, J = 3,71Hz, 1H), 3,75-3,89 (m, 2 H), 3,59-3.3.31 (m, 4 H), 3,04 (s, 1H), 2,64-2,79 (m, 2 H), 2,80 (s, 1H); MS (ES⁺) 315-(M+1).

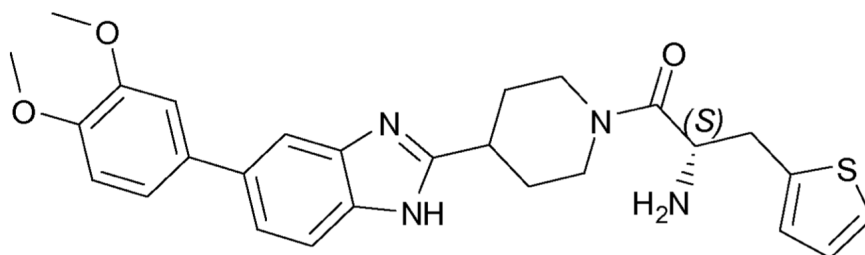
Los compuestos representativos de la presente invención, que se enumeran en la Tabla 10 a continuación con su MS medido (ES⁺) (M+1) números de especificaciones masa correspondiente se prepararon de manera similar de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 9 anterior, seleccionando y sustituyendo el reactivo adecuadamente sustituido.

Tabla 10 Compuestos representativos de Fórmula (I)

ID No.	MH ⁺
37	315
38	247
39	261

Ejemplo 10

(S)-2-amino-1-(4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-ilo)-piperidina-1-ilo)-3-(tiofen-2-ilo)propan-1-ona
(Compuesto #18)

PASO A: (S)-terc-Butil 1-(4-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-1-oxo-3-(tiofen-2-ilo)propan-2-ilcarbamato

Un matraz de 250 ml de fondo redondo se cargó con (S)-2 (terc-butoxicarbonilamino)-3-(tiofen-2-ilo) ácido propanoico (569,0 mg, 0,2,10 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (142,0 mg, 1,05 mmol), O-Benzotriazol-1-ilo-N, N, N'-tetrametiluronio (1025,0 mg, 2,73 mmol) y dimetilformamida (7,0 ml). se añadió trietilamina (1,17 ml, 8,39 mmol) y se añadieron 5-bromo-2-piperidina-4-ilo-1H-benzoimidazol sal de hidrocioruro (730,0 mg, 2,306 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente, la temperatura para 22 h. después, la mezcla resultante se concentró a vacío y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa ("RPHPLC") (gradiente de 20-90, MeCN-agua) para producir (S)-terc-butyl 1-(4-(5-bromo-1H benzo[d]imidazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-1-oxo-3-(tiofen-2-ilo)propan-2-ilcarbamato como su correspondiente sal de trifluoroacetato. 1H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ 7,92 (s, l 15 H), 7,65-(m, 1H) ,

7,54-(m, 1H), 7,32-7,25 (m, 2 H), 6,96-6,91 (m, 2H), 4,65 (m, 1H), 4,42 4,15-(m, 2 H), 3,31-3,11 (m, 4 H) , 2,99 (m, 1H), 2,15-2,61 (m, 2 H), y 1,73 (m, 2 H), 1,43 (s, 9H); MS (ES⁺) 648 (M+1).

PASO B (2-{4-[5-(3,4-dimetoxi-fenil)-1H benzoimidazol-2-ilo] piperidina-1-ilo}-2-oxo-1-tiofen-2-ilmetil-etil)-(S)-ácido carbámico terc-butil éster

Un tubo sellado 10 ml se cargó de (S)-terc-butil 1-(4-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-1-oxo-3-(tiofen-2-ilo)propan-2-ilcarbamato (200 mg, 0,31 mmol), 3,4- ácido dimetoxifenilborónico (67,5 mg, 0,37 mmol), bis 1,1'-(di-t-butilfosfinoo) dicloruro ferroceno paladio (10,07 mg, 0,015 mmol), carbonato de sodio acuoso al 10% (0,82 ml) y 1,4-dioxano (2 ml). El recipiente se lavó abundantemente con argón y se selló. La mezcla resultante se agitó a 100°C durante 24 h, después se diluyó con diclorometano (300 ml) y se lavó con agua (10 ml). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró, se concentró y el residuo se purificó por RPHPLC (15-90, gradiente, MeCN-agua), se secó a vacío para dar (2-{4-[5-(3,4-dimetoxi-fenil)-1H-benzoimidazol-2-ilo]-piperidina-1-ilo}-2-oxo-1-tiofen-2-ilmetil-etil) (S)-ácido carbámico terc-butil éster como su correspondiente sal de trifluoroacetato. MS (ES⁺) 591 (M+1).

PASO C: (S)-2 amino-1-(4-(5-(3,4 dimetoxifenil)-1H benzo [d]imidazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-3-(tiofen-2-ilo)propan-1-ona

Un matraz de fondo redondo de 25 ml se cargó con (2-{4-[5-(3,4-dimetoxi-fenil)-1H benzoimidazol-2-ilo] piperidina-1-ilo}-2-oxo-1-tiofen-2-ilmetil-etil)-(S) ácido carbámico terc-butil éster como sal trifluoroacetato (230 mg, 0,326 mmol) y 1,4-dioxano (1,5 ml). El ácido clorhídrico 4M en 1,4-dioxano (1,63 ml) se añadió y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 H. Después, la mezcla resultante se concentró a vacío para dar (S)-2 amino-1-(4-(5-(3,4-dimetoxifenil)-1H benzo [d] imidazol-2-ilo)piperidina-1-ilo)-3-(tiofen-2-ilo)propan-1-ona. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,45 (m, 2H), 7,91-7,85 (m, 2 H), 7,61-7,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,3-7,2 (m, 2 H), 6,85-7,0 (m, 3 H), 4,75 (m, 1H), 4,52-4,13 (m, 2 H), 3,96-3,84 (s, 6 H), 3,43-3,33 (m, 4 H), 2,96 (m, 1H), 2,24-1,86 (m, 4 H); MS (ES⁺) 491 (M+1).g

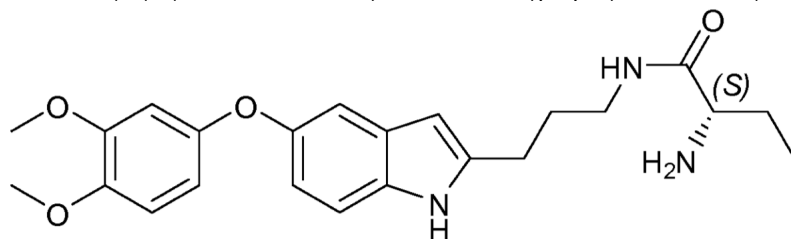
Los compuestos representativos de la presente invención, que se enumeran en la Tabla 11 a continuación con sus MS medido (ES⁺) números de masas (M+1) correspondientes, se prepararon de manera similar de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 9 anterior, seleccionando y sustituyendo el reactivo adecuadamente sustituido.

Tabla 11 Compuestos representativos de Fórmula (I)

ID No.	MH ⁺
16	434
19	474

Ejemplo 11

(S)-2 amino-N-(3-(5-(3,4-dimetoxifenoxi)-1H-indol-2-ilo)propilo)butanamida (Compuesto #990)



PASO A: (1-Pent-4-inilcarbamoil-propilo)-(S)-ácido carbámico terc-butil éster

Un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó con (S)-2 (terc- butoxicarbonilamino) ácido butanoico (5,0 g, 0,025 mol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (4,5 g, 0,033 mol), N-(3-dimetilaminopropilo)- N'-etilcarbodiimida clorhidrato (6,4 g, 0,033 mol), 4-(dimetilamino) piridina (0,02 g, 0,163 mmol), y dimetilformamida (95 ml). Se añadió trietilamina (10,6 ml, 0,076 mol) y pent-4-in-1-amina (2,79, 0.033 mol) se añadieron y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. La mezcla resultante entonces se concentró al vacío y el residuo se purificó a través de cromatografía de gel de sílice rápido (Analogix IF-280, SF65 400 g de columna, gradiente 90:10 - 40:60 Heptano: EtOAc) para producir terc-butil éster (1-pent-4-inil-carbamoil propilo)-(S)-ácido carbámico. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,93-4,00 (m, 1H), 3,36-3,42 (m, 2 H), 2,22-2,28 (m, 2 H), 2,00 (s, 1H), 1,83-1,92 (m, 1H), 1,70-1,80 (m, 2 H), 1,57-1,67 (m, 1H), 1,45 (s, 9 H), y 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3 H).

PASO B {1-[5-(2-Amino-5-bromo-fenilo)-pent-4-inilcarbamoil-]propinilo)-(S)- ácido carbámico terc-butil éster

Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con (1-pent-4-inilcarbamoil-propilo)-(S)-ácido carbámico terc butil éster (2,24 g, 8,36 mmol), 4-bromo-2-yodoanilina (2,38 g, 8,59 mmol), yoduro de cobre (0,21 g, 1,10 mmol), paladio tetrakis(trifenilfosfina) (1,12 g, 0,97 mmol), y dietilamina (300 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después, la mezcla resultante se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (Analogix IF-280, 5F40 400 g columna, gradiente 90:10 - 10:90 Heptano: EtOAc) para dar {1-[5-(2-[1-[5-(2-amino-5-bromo fenil)-pent-4-inilcarbamoil] propilo) (S) ácido carbámico terc-butil éster amino-5-bromofenil)-pent-4-inilcarbamoil]-propilo)-(S)-ácido carbámico de terc butil éster. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,94-(s, 1H), 7,76 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,64-(d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,91-4,09 (m, 1H), 3,85 (s, 3 H), 3,47-3,52 (m, 2 H), 2,52 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 1,75-1,92 (m, 3 H), 1,60-1,69 (m, 1H), 1,44 (s, 9 H), y 0,94-(t, J = 7,4 Hz, 3 H); MS (ES⁺) 439 (M+1).

PASO C: (1-{3-[5-(3,4-dimetoxi-fenoxi)-1H-indol-2-ilo]-propilocarbamoi]-propilo)-(S)-ácido carbámico terc-butil éster

Un tubo sellado 100 ml se cargó con {1-[5-(2-amino-5-bromo-fenil)-pent-4-inilcarbamoil]-propilo)-(S)-ácido carbámico terc-butil éster (0,5 g, 1,22 mmol), 3,4 ácido dimetoxifenilborónico-(0,28 g, 1,83 mmol), cesio carbonato (0,8 g, 2,44 mmol), N,N-sal de hidrocloreto dimetilgliceno (0,15 g, 1,1 mmol), yoduro de cobre (0,07 g, 0,36 mmol), 1,4-dioxano (2,5 ml). El recipiente a continuación, se lavó abundantemente con argón y se selló y la mezcla resultante se agitó a 120°C durante 24 h. Después, la mezcla resultante se lavó con agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por RPHPLC (gradiente 35-90, acetona acetonitrilo-agua) para dar (1-{3-[5-(3,4-dimetoxi-fenoxi)-1H-indol-2-ilo] propilocarbamoi] propilo) (S)-ácido carbámico terc-butil éster. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,51 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,94-6,82 (m, 2 H), 6,75-6,79 (m, 1H), 6,67-6,63 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,15 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 6,05-(s, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,93 (s, 6 H), 3,63-3,31 (m, 2 H), 2,74-(m, 2 H), 1,81-1,67 (m, 10 4 H), y 1,49 (s, 9 H), 0,96 (t, J = 7,0 Hz, 3H); MS (ES⁺) 512 (M+1).

PASO D:

Un 50 ml matraz de fondo redondo se cargó con (1-{3 [5-(3,4-dimetoxifenoxi)-1H-1Ndol-2-ilo] propilocarbamoi]-propilo)-(S)-ácido carbámico terc-butil éster (110 mg, 0,21 mmol) y diclorometano (3 ml). 1M Ácido clorhídrico en éter dietílico (3 ml) se añadió y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, la mezcla resultante se concentró a vacío para dar (S)-2-amino-N-(3-(5-(3,4-dimetoxifenoxi)-1H-indol-2-ilo)-propilo) butanamida. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11 (s, 1H), 8,15 (br s, 1H), 7,29-7,25 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,81 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,72 (m, 20 2H), 6,85 (m, 1H), 6,15-(s, 1H), 3,73 (s, 6 H), 3,65 (m, 1H), 3,37 3,15-(m, 2 H), 2,75-(t, J = 7 Hz, 2H), 1,91-1,62 (m, 4 H), y 0,97 (t, J = 7,2 Hz, 3 H); MS (ES⁺) 412 (M+1).

El compuesto #98 se preparó de manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 11 anteriormente, con un MS medido (ES⁺) de 352 (M+1).

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

Los compuestos de prueba se evaluaron para DPP-1 (catepsina C) actividad inhibitoria 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 DPP-1, y la reacción se controla cinéticamente con un lector de placas de Dispositivos Moleculares, utilizando placas negras de 96 pocillos.

Todos los compuestos se ensayaron en condiciones de temperatura ambiente. El tampón de ensayo consistía en 50 mM HEPES, pH 7,0, 100 mM NaCl, 2 mM de glutatión (GSH), y 0,002% de TWEEN 20. GSH y TWEEN 20 se añadieron al tampón fresco todos los días. Justo antes de usarse, una preparación interna humana DPP-1 (240 μM de valores, MW 49,6 kD) recombinante se diluyó 600 veces en tampón de ensayo que contiene ditiotreitól 2 mM fresco (DTT) para activar el enzima, después se diluyó en tampón de ensayo (sin DTT) 133 veces para un DPP-1 solución de 3 nM de trabajo. Los compuestos de ensayo se diluyeron en DMSO para 20x sus concentraciones finales de ensayo.

Las adiciones a placas negras Costar 3915 de 96 pocillos fueron las siguientes: 90 μL de 11 μM GR-AMC, 5 μL compuesto de ensayo (seguido de la mezcla), y 5 μL 3 nM DPP1 para iniciar la reacción. Reacciones fluorescentes se controlan cinéticamente a 360 nm de excitación, 440 nm de emisión en un lector XPS Molecular Devices Spectramax. El software Pro Softmax del lector determina la velocidad inicial de los datos seleccionados (los 3 primeros 5 minutos de la reacción), y el mejor ajuste de regresión lineal de los datos cinéticos iniciales. Condiciones finales del ensayo fueron de 0,15 nM DPP-1, 10 uM GR-AMC, 50 mM HEPES, pH 7,0, 100 mM de NaCl, 2 mM GSH, 0,002% de Tween 20, 1 uM de DTT, 5,0% de DMSO. Las tasas de velocidad inicial se representaron frente a la concentración compuesta de ensayo mediante el uso de una ecuación de cuatro parámetros logísticos (regresión no lineal, dosis-respuesta sigmoidal (pendiente variable), con la colina fija (1.0) utilizando el software GraphPad Prism® para la determinación de DPP-1 IC₅₀. Ensayos de coeficiente de variación dentro de una misma serie (CV) era generalmente <10%; CV <20% entre la misma serie.

Los compuestos representativos de la presente invención se ensayaron de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente, con resultados como se indica en la Tabla 12, a continuación. Cuando un compuesto se ensayó de

acuerdo con el procedimiento anterior varias veces, el valor promedio se enumeran en la tabla siguiente.

Tabla 12 DPP-1 inhibición

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

ID No	IC ₅₀ (μM)
1	1.20
2	0.094
3	0.27
4	0.33
5	0.30
6	0.26
7	0.14
8	0.46
9	3.70
10	~ 12.00
11	~ 12.00
12	14.00
13	0.85
14	3.37
15	2.20
16	0.71
17	0.16

ES 2 573 698 T3

	ID No	IC ₅₀ (µM)
5	18	0.21
	19	0.24
	20	0.20
10	21	0.54
	22	18.00
	23	0.11
15	24	5.80
	25	0.25
	26	0.23
	27	0.59
20	28	>20 ^a
	29	>20 ^a
	30	>20 ^a
25	35	1.30
	36	>10 ^a
	37	4.25
	38	6.50
30	39	43.00
	40	2.90
	41	6.30
35	42	3.30
	43	14.00
	44	10.00
40	45	9.60
	46	41.99
	47	53.00
	48	6.30
45	49	19.00
	50	0.24
	51	4.10
50	52	4.00
	53	7.40
	54	0.85
	55	0.22
55	56	1.10
	57	0.70
	58	0.73
60	59	1.40

65

ES 2 573 698 T3

	ID No	IC ₅₀ (µM)
5	61	4.30
	62	2.80
	63	2.50
10	64	0.35
	65	0.48
	66	0.91
15	67	0.20
	68	0.71
	69	0.56
20	70	0.89
	71	2.80
	72	2.40
	73	1.80
25	74	>10 ³
	75	1.10
	76	0.82
30	77	0.35
	78	0.91
	79	1.30
35	80	0.68
	81	0.79
	82	0.53
	83	0.56
40	84	1.00
	85	2.40
	86	1.00
45	87	2.60
	88	1.00
	89	1.20
	90	0.90
50	91	0.80
	92	0.35
	93	0.92
55	94	1.50
	95	0.43
	96	0.37
60	97	0.024
	98	0.48

65

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

ID No	IC ₅₀ (µM)
99	0.42
100	0.52
101	0.79
102	0.71
103	0.39
104	0.34
105	0.86
106	0.082
107	9.00
108	>10 ^a
109	0.76
110	>10 ^a
111	0.69
112	0.52
113	0.70
114	0.67
115	>10 ^a
116	2.00
117	0.081
118	0.37

^aPara estos compuestos, el número de diferentes concentraciones ensayadas no era suficiente para calcular un valor de IC₅₀ más allá de una determinación de que era mayor de aproximadamente 10µM o mayor que 20µM, como se señaló.

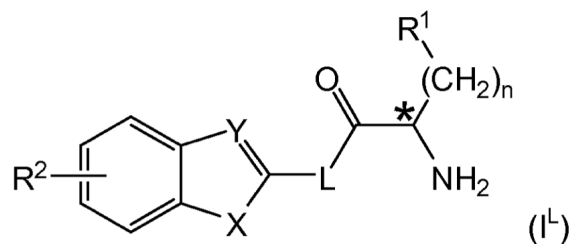
Formulación sólida, oral - Ejemplo profético

Como una realización específica de una composición oral, 100 mg del Compuesto #2, preparado como en el Ejemplo 6, se formula con suficiente lactosa finamente dividida para proporcionar una cantidad total de 580 a 590 mg para llenar una cápsula de gel dura de tamaño O.

Mientras que la memoria descriptiva anterior enseña los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados con el propósito de ilustración, se entenderá que la práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones que están comprendidas dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula (1 I)

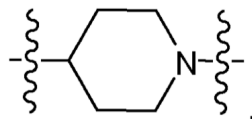


15 donde

R¹ se selecciona del grupo que consiste en C₁₋₄alquilo, -C(O)-NH₂, C₃₋₆cicloalquilo, fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros; en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con una o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y C₁₋₄alquilo;

n es un número entero de 0 a 1;

L se selecciona del grupo que consiste en



-CH₂CH₂-N-(CH₃), -CH₂CH₂-N-(CH₂CH₃) y -CH₂CH₂CH₂-NR^A-; en el que R^A se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo;

Y se selecciona del grupo que consiste en N y CH;

X se selecciona del grupo que consiste en N(R^B), O y S; en el que R^B se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₄alquilo;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, -CO₂H, -C(O)-NR^CR^D, -Q, -O-Q y -C(O)-NH-Q;

en el que R^C y R^D se seleccionan cada una independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₄alquilo; como alternativa, R^C y R^D se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar una estructura de anillo seleccionado del grupo que consiste en piperidina-1-ilo, piperazina-1-ilo, piperidina-1-ilo, morfolina-4-ilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolina-1-ilo y 1,2,3,4 tetrahydro-isoquinolina-2-ilo;

en la que Q se selecciona del grupo que consiste en arilo, aralquilo, heterociclilo, benzo[d][1,3] dioxolilo y 2,3-dihidro-benzo[b][1,4]dioxinilo;

en el que el arilo o heterociclilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con una o más sustituyentes independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo, halogenado C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, halogenado C₁₋₄alcoxi, -CO₂H, -C(O)-NR^ER^F, -SO₂-NR^ER^F y fenilo; en el que R^E y R^F se seleccionan cada una independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₄alquilo; y en el que el heterociclilo contiene uno o más heteroátomos S, dicho heterociclilo puede estar además opcionalmente sustituido en dichos uno o más heteroátomos S con uno a dos grupos oxo;

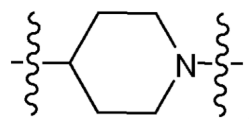
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto como en la Reclamación 1, en el que

R¹ se selecciona del grupo que consiste en C₁₋₄alquilo, -C(O)-NH₂, C₃₋₆cicloalquilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros; en el que heteroarilo de 5 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno y C₁₋₄alquilo;

n es un número entero de 0 a 1;

L se selecciona del grupo que consiste en



-CH₂CH₂-N-(CH₃)-, -CH₂CH₂-N-(CH₂CH₃) y -CH₂CH₂CH₂-N(R^A); en el que R^A se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo;

Y se selecciona del grupo que consiste en N y CH;

X se selecciona del grupo que consiste en N(R^B), O y S; en el que R^B se selecciona entre el grupo que consiste en

hidrógeno y C₁₋₂alquilo;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, -CO₂H, -C(O)-NR^CR^D, fenilo, -O-fenilo, heterociclilo, y -C(O)-NH-Q;

5 en el que R^C y R^D se seleccionan cada una independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₄alquilo; como alternativa, R^C y R^D se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar una estructura de anillo seleccionada del grupo que consiste en piperidina-1-ilo, pirolidina-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolina-1-ilo y 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-2-ilo;

10 en la que Q se selecciona del grupo que consiste en arilo, aralquilo, heterociclilo, benzo [d] [1,3] dioxolilo y 2,3 dihidrobenzo[b][1,4]-dioxinilo;

en el que el arilo o heterociclilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo, C₁-fluorado, ₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alcoxi fluorado, -CO₂H, -C(O)-NR^ER^F, -SO₂-NR^ER^F y fenilo; en el que R^E y R^F se seleccionan cada una independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₂alquilo;

15 y en el que el heterociclilo contiene una o más heteroátomos S, dicho heterociclilo puede estar además opcionalmente sustituido en dicho una o más heteroátomos S con uno a dos grupos oxo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

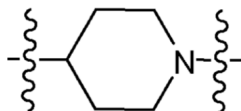
3. Un compuesto como en la Reclamación 2, en el que

20 R¹ se selecciona del grupo que consiste en C₁₋₄alquilo, -C(O)-NH₂, C₄₋₆cicloalquilo y 5 a 6 miembros heteroarilo; en el que el heteroarilo de 5 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno y C₁₋₄alquilo;

n es un número entero de 0 a 1;

L se selecciona del grupo que consiste en

25



30

-CH₂CH₂-N(CH₃)-, -CH₂CH₂-N(CH₂CH₃) y -CH₂CH₂CH₂N(R^A); en el que R^A se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo;

Y se selecciona del grupo que consiste en N y CH;

35 X se selecciona del grupo que consiste en N(R^B) y O; en el que R^B se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₂alquilo;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, carboxi, fenilo, -O-fenilo, -C(O)-NR^CR^D y -C(O)-NH-Q; en el que R^C y R^D se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₂alquilo; como alternativa, R^C y R^D se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar una estructura de anillo seleccionado del grupo que consiste en 1,2,3,4-tetrahydroquinolina-1-ilo y 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-2-ilo;

40

en la que Q se selecciona del grupo que consiste en fenilo, naftilo, C₁₋₂alquilo fenilo, heterociclilo, benzo[d][1,3]dioxolilo y 2,3 dihidro-benzo[b][1,4]dioxinil;

en el que el fenilo o heterociclilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo, fluorado C₁₋₂alquilo, C₁₋₄alcoxi, fluorado C₁₋₂, CO₂H, -C(O)-NH₂, SO₂-NH₂ y fenilo;

45

y en el que el heterociclilo contiene uno o más heteroátomos S, dicho heterociclilo puede estar además opcionalmente sustituido en dichos uno o más heteroátomos S con uno a dos grupos oxo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

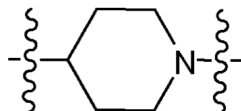
50 4. Un compuesto como en la Reclamación 3, en el que

R¹ se selecciona del grupo que consiste en etilo, ciclobutil, tien-2-ilo, tien-3-ilo, 2-bromo-tien-2-ilo, 5-cloro-tien-2-ilo, tiazol-2-ilo, 4-metil-tiazol-2-ilo, pirazol-1-ilo, fur-2-ilo, 1-metil-imidazol-4-ilo y amino-carbonilo;

n es un número entero de 0 a 1;

L se selecciona del grupo que consiste en

55



60

-CH₂CH₂CH₂-NH-, CH₂CH₂CH₂-N(CH₃) y -CH₂CH₂CH₂-N(CH₂CH₃);

Y se selecciona del grupo que consiste en CH y N;

X se selecciona del grupo que consiste en NH, N-(CH₃) y O;

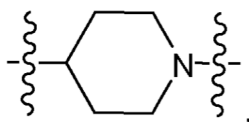
a condición de que cuando X es O, entonces Y es CH;

65

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, 5-bromo, 5-(carboxi), 5-(nitro), 5-(fenilo), 5-(4-fluorofenilo), 5-(4-metoxi-fenilo), 5-(3,4-dimetoxi-fenil), 5-(3,5-dimetoxi-fenil), 5-(3-ciano-fenilo), 5-(3-carboxi-fenilo), 5-(4-carboxi-

fenil), 5-(4 trifluorometil-fenil), 5-(4- trifluorometoxi-fenilo), 5-(3,5 di (trifluorometil) fenilo), 5-(2-(aminocarbonil)-fenil), 5-(3 (aminocarbonil)-fenil), 5-(4-(aminocarbonil)-fenilo), 5-(3-(aminosulfonil)-fenil), 5-(fenoxi), 5-(3,4-dimetoxi-fenoxi), 6-(dietilamino-carbonilo), 5-(fenil-amino-carbonil), 5-(3-clorofenilamino-carbonilo), 5-(4-clorofenil-amino-carbonilo), 5-(aminocarbonil-2-fluorofenil), 5-(3-fluorofenil-amino-carbonilo), 5-(4-fluorofenilo-amino-5-carbonilo), 5-(3-metil-fenilo-amino-carbonil), 5-(4 metilfenil-amino-carbonilo), 5-(2-isopropilofenil-amino-carbonilo), 5-(aminocarbonil-4-isopropilofenil), 5-(4-t-butilfenil-amino-carbonilo), 5-(2-metoxifenil-aminocarbonil), 5-(3 metoxifenil-amino-carbonilo), 5-(4-metoxifenil-aminocarbonil), 5-(amino-carbonilo), 3,4-difluorofenil), 5-(3,4-diclorofenil-amino-carbonilo), 5-(3,4-dimetilfenil-amino-carbonilo), 5-(2,6 dimetilfenilo-amino-carbonilo), 5-(3,4-dimetoxifenil-amino-carbonilo), 5-(3,5-dimetoxifenilo amino-carbonilo), 5-(naft-1-ilo-amino-carbonil), 5-(bencilamino-carbonilo), 5-([1,2,4]-triazol-3-ilo-amino-carbonilo), 5-(pirid-3-ilo-aminocarbonil), 5-(quinolina-3-ilo-amino-carbonilo), 5-(quinolina-5-ilo-amino-carbonil), 5-(quinolina-6-ilo-amino-carbonil), 5-(quinolina-8-ilo-amino-carbonil), 5-(isoquinolina-5-ilo-amino-carbonil), 5-(isoquinolina 8 il amino-carbonil), 5-(benzotiazol 6 ilamino-carbonilo), 5-(bencimidazol-4-ilo-amino-carbonil), 5-(bencimidazol-5-ilamino-carbonilo), 5-(1-metil-benzimidazol-4-ilo-amino-carbonilo), 5-(pirazol-3-ilo-amino-carbonilo), 5-(5-fenil-pirazol-3-ilo-amino-carbonil), 5-(1H-pirazolo-[3,4-d]pirimidina-4-ilo-amino-carbonilo), 5-(1,1-dioxo benzotiofen-6-ilo-amino-carbonilo), 5-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-1-ilo-amino-carbonil), 5-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-1-ilo-carbonil), 5-(1,2,3,4 tetrahidroisoquinolina-2-ilo-carbonilo), 5-(pirid-3-ilo), 5-(pirid-4-ilo), 5-(6-metoxi-pirid-3-ilo), 5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilo) y 5-(benzo[d][1,3] dioxol-5-ilo); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

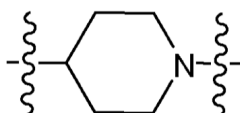
5. Un compuesto como en la Reclamación 4, en el que R¹ se selecciona del grupo que consiste en etilo, tien-2-ilo, tiazol-2-ilo, fur-2-ilo y 1-metil-imidazol-4-ilo; n es un número entero de 0 a 1; L se selecciona del grupo que consiste en



-CH₂CH₂CH₂-NH- y CH₂CH₂CH₂-N(CH₂CH₃); Y se selecciona del grupo que consiste en CH y N; X se selecciona del grupo que consiste en NH y O; a condición de que cuando X es O, entonces Y es CH;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, 5-bromo, 5-(fenilo), 5-(4-fluorofenil), 5-(4-metoxi-fenilo), 5-(3,4-dimetoxi-fenil), 5-(3,5-dimetoxi-fenil), 5-(3-ciano-fenilo), 5-(3-carboxi-fenil), 5-(fenilo-4-carboxi), 5-(4-trifluorometil-fenilo), 5-(4-trifluorometoxi-fenilo), 5-(3,5-di(trifluorometil)-fenilo), 5-(2-(aminocarbonil)-fenilo), 5-(3-(aminocarbonil)-fenil), 5-(4-(aminocarbonil)-fenilo), 5-(3-(aminosulfonil) fenilo), 5-(fenoxi), 5-(3,4 dimetoxi fenoxi), 5-(fenilo amino-carbonil), 5-(3-clorofenilo amino-carbonilo), 5-(4-clorofenilo-amino-carbonilo), 5-(2-fluorofenilo-amino-carbonilo), 5-(3-fluorofenilo-amino-carbonilo), 5-(4-fluorofenilo-amino-carbonilo), 5-(3-metil-fenilo-amino-carbonil), 5-(4metilfenilo-amino-carbonilo), 5-(amino-carbonil-2-isopropilofenilo), 5-(4isopropilfenilo-amino-carbonilo), 5-(4-t-butilfenilo-amino-carbonilo), 5-(2metoxifenilo-amino-carbonilo), 5-(3-metoxifenilo-amino-carbonilo), 5-(4-metoxifenilo-amino-carbonilo), 5-(3,4-difluorofenilo-amino-carbonilo), 5-(3,4-diclorofenilo-amino-carbonilo), 5-(3,4 dimetilfenilo amino-carbonilo), 5-(2,6dimethylphenyl amino-carbonilo), 5-(3,4-dimetoxifenilo-amino-carbonilo), 5-(3,5-dimetoxifenilo-amino-carbonilo), 5-(naft-1-ilo-amino-carbonil), 5-(pirid-3-ilo-amino-carbonil), 5-(quinolina-3-ilo-amino-carbonil), 5-(quinolina-5-ilamino-carbonilo), 5-(quinolina-6-ilo-amino-carbonilo), 5-(quinolina-8-ilo-carbonilo-amino), 5-(isoquinolina-5-ilo-amino-carbonil), 5-(isoquinolina-8-ilo-aminocarbonil), 5-(benzotiazol-6-ilo-amino-carbonil), 5-(bencimidazol-4-ilo-aminocarbonil), 5-(bencimidazol-5-ilo-amino-carbonil), 5-(1-metil benzimidazol-4-ilo-amino-carbonilo), 5-(pirazol-3-ilo-amino-carbonilo), 5-(5-fenilo pirazol-3-ilo-amino-carbonilo), 5-(1H-pirazolo-[3,4-d]pirimidina-4-ilo-amino-carbonil), 5-(1,1 dioxo-benzotiofen-6-ilo-amino-carbonil), 5-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-1-ilo-amino-carbonilo), 5-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-1-ilo carbonilo), 5-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-2-ilo-carbonil), 5-(pirid-3-ilo), 5-(pirid-4-ilo), 5-(6-metoxi-pirid-3-ilo), 5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]-dioxin-6-ilo) y 5-(benzo[d][1,3]-dioxol-5-ilo); y en el que el centro estéreo estrellado está presente en un exceso enantiomérico de la (S)-estéreo-configuración; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto como en la Reclamación 4, en el que R¹ se selecciona del grupo que consiste en etilo, tien-2-ilo, tiazol-2-ilo y fur-2-ilo; n es un número entero de 0 a 1; L se selecciona del grupo que consiste en



$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NH}$ y $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$;

Y se selecciona del grupo que consiste en CH y N;

5 X se selecciona del grupo que consiste en NH y O;

a condición de que cuando X es O, entonces Y es CH;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en 5-bromo, 5-(fenilo), 5-(4-fluorofenilo), 5-(4-metoxi-fenilo), 5-(3,4-dimetoxi-fenilo), 5-(3,5-dimetoxi-fenilo), 5-(3-ciano-fenilo), 5-(3-carboxi-fenilo), 5-(4-carboxi-fenilo), 5-(4-trifluorometil-fenilo), 5-(4-trifluorometoxi-fenilo), 5-(3,5-di(trifluorometil)-fenilo), 5-(3-(aminocarbonil)-fenilo), 5-(4-(aminocarbonil)-fenilo), 5-(3

10 (aminosulfonil) fenilo), 5-(fenoxi), 5-(3,4-dimetoxi-fenoxi), 5-(3-clorofenilo-amino-carbonilo), 5-(4-clorofenilo-amino-carbonilo), 5-(3-fluorofenilo-amino-carbonilo), 5-(3-metil-fenilo-amino-carbonilo), 5-(4-isopropilofenilo-amino-carbonilo), 5-(4-t-butilfenilo-amino-carbonilo), 5-(3-metoxifenilo-amino-carbonilo), 5-(4-metoxifenilo-amino-carbonilo), 5-(3,4-difluorofenilo-amino-carbonilo), 5-(3,4-diclorofenilo-amino-carbonilo), 5-(3,4-dimetilfenil-amino-carbonilo), 5-(2,6

15 dimetilfenilo-amino-carbonilo), 5-(3,4-dimetoxifenilo-amino-carbonilo), 5-(naft-1-ilo-amino-carbonilo), 5-(quinolina-3-ilo-amino-carbonilo), 5-(quinolina-5-ilo-amino-carbonilo), 5-(quinolina-6-ilo-amino-carbonilo), 5-(quinolina-8-ilo-amino-carbonilo), 5-(isoquinolina-5-ilo-amino-carbonilo), 5-(isoquinolina-8-ilo-amino-carbonilo), 5-(benzotiazol-6-ilo-amino-carbonilo), 5-(pirid-3-ilo), 5-(pirid-4-ilo), 5-(6-metoxi-pirid-3-ilo), 5-(2,3-dihidro-benzo[b][1,4]dioxin-6-ilo) y 5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo);

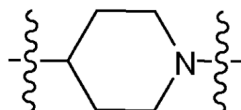
20 y en el que el centro estereo estrellado está presente en un exceso enantiomérico de la (S)-estereo-configuración; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto como en la Reclamación 4, en el que

R^1 se selecciona del grupo que consiste en etilo, tien-2-ilo y tiazol-2-ilo;

n es un número entero de 0 a 1;

25 L se selecciona del grupo que consiste en



$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NH-}$ y $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$;

Y se selecciona del grupo que consiste en CH y N;

X se selecciona del grupo que consiste en NH y O;

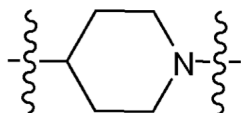
35 a condición de que cuando X es O, entonces Y es CH;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en 5-(4-metoxi-fenilo), 5-(3,4-dimetoxi-fenilo), 5-(3,5-dimetoxi-fenilo), 5-(3-ciano-fenilo), 5-(fenilo-4-carboxi), 5-(3-(aminocarbonil)-fenilo), 5-(fenoxi), 5-(3,4-dimetoxi-fenoxi), 5-(3-metoxifenilo-amino-carbonilo), 5-(4-metoxifenilo-aminocarbonil), 5-(2,6-dimetilfenilo-amino-carbonilo), 5-(3,4-dimetoxifenilo-amino-carbonilo), 5-(quinolina-3-ilo-amino-carbonil), 5-(quinolina-aminocarbonilo-5-ilo), 5-(quinolina-6-ilo-amino-carbonil), 5-

40 (isoquinolina-5-ilo-amino-carbonil), 5-(isoquinolina-8-ilo-amino-carbonil), 5-(pirid-3-ilo), 5-(pirid-4-ilo), 5-(6-metoxi-pirid-3-ilo), 5-(2,3-dihidro-benzo[b][1,4]dioxin-6-ilo) y 5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo); y en el que el centro estereo estrellado está presente en un exceso enantiomérico de la (S)-estereo-configuración; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 8. Un compuesto como en la Reclamación 4, en el que

R^1 es tien-2-ilo; n es 1; L se selecciona del grupo que consiste en

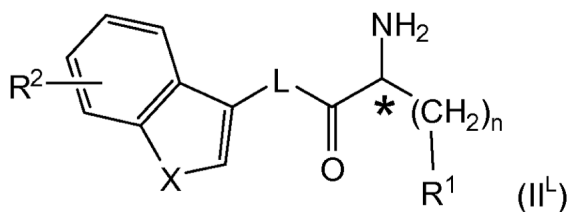


55 y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NH-}$; Y es CH; y X es NH; R^2 se selecciona de entre el grupo que consiste en 5-(3,4-dimetoxifenilo) y 5-(3,4-dimetoxifenilo-amino-carbonilo); y en el que el centro de música protagonizado está presente en un exceso enantiomérico de la (S)-estereo-configuración; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60 9. Un compuesto de fórmula (II^b)

60

65



10 en donde

15 R¹ se selecciona del grupo que consiste en C₁₋₄alquilo, -C(O)-NH₂, C₃₋₆cicloalquilo, feniloo y heteroarilo de 5 a 6 miembros; en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y C₁₋₄alquilo;

n es un número entero de 0 a 1;

L se selecciona del grupo que consiste en -CH₂CH₂-N(CH₃), -CH₂CH₂-N(CH₂CH₃), -CH₂CH₂CH₂-NR^A; en la que R^A se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo;

20 X se selecciona del grupo que consiste en N(R^B), O y S; en el que R^B se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₄alquilo;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, -CO₂H, -C(O)-NR^CR^D, Q, -O-Q y -C(O)-NH-Q;

25 en el que R^C y R^D se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₄alquilo; como alternativa, R^C y R^D se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar una estructura de anillo seleccionado del grupo que consiste en piperidina-1-ilo, piperazina-1-ilo, pirolidina-1-ilo, morfolina-4-ilo, 1,2,3,4 tetrahydroquinolina-1-ilo y 1,2,3,4 tetrahydro-isoquinolina-2-ilo;

en la que Q se selecciona del grupo que consiste en arilo, aralquilo, heterociclilo, benzo[d][1,3]-dioxolilo y 2,3-dihidro-benzo[b][1,4]-dioxinilo;

30 en el que el arilo o heterociclilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con una o más sustituyentes independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi halogenado, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alcoxi halogenado, -CO₂H, -C(O)-NR^ER^F, -SO₂NR^ER^F y fenilo; en el que R^E y R^F se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₄alquilo;

35 y en el que el heterociclilo contiene una o más heteroátomos S, dicho heterociclilo puede estar además opcionalmente sustituido en dichos uno o más heteroátomos S con uno a dos grupos oxo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10.Un compuesto como en la Reclamación 9, en el que

40 R¹ se selecciona del grupo que consiste en C₁₋₄alquilo, -C(O)-NH₂, C₄₋₆cicloalquilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros; en el que heteroarilo de 5 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno y C₁₋₄alquilo;

n es un número entero de 0 a 1;

L se selecciona del grupo que consiste en CH₂CH₂-N(CH₃)-, -CH₂CH₂ N-(CH₂CH₃) CH₂CH₂CH₂-NR^A; en el que R^A se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo;

45 X se selecciona del grupo que consiste en N(R^B), O y S; en el que R^B es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₄alquilo;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, carboxi, feniloo, -O-fenilo, -C(O)-NR^CR^D y -C(O)-NH-Q;

50 en el que R^C y R^D se seleccionan cada una independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₂alquilo; como alternativa, R^C y R^D se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar una estructura de anillo seleccionado del grupo que consiste en piperidina-1-ilo, pirolidina-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolina-1-ilo y 1,2,3,4 tetrahydroisoquinolina-2-ilo;

en la que Q se selecciona del grupo que consiste en fenilo, naftilo, C₁₋₂alquilo-fenilo, heterociclilo, benzo[d][1,3]-dioxolilo y 2,3-dihidro-5-benzo[b][1,4]-dioxinil;

55 en el que el fenilo o heterociclilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo, C₁₋₂alquilo fluorado, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₂alcoxi fluorado, -CO₂H, -C(O)-NH₂, SO₂-NH₂ y fenilo;

y en el que el heterociclilo contiene uno o más heteroátomos S, dicho heterociclilo puede estar además opcionalmente sustituido en dichos uno o más heteroátomos S con uno a dos grupos oxo;

60 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11.Un compuesto como en la Reclamación 10, en el que

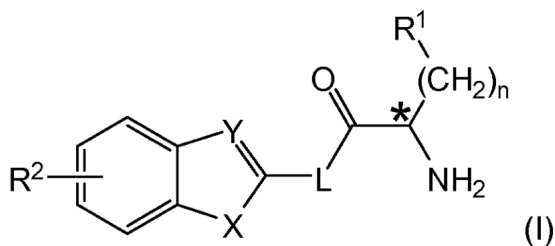
65 R¹ es C₁₋₄alquilo; n es 0; X se selecciona del grupo que consiste en N(R^B) y S; en el que R^B se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₂alquilo; y R² es hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Un compuesto como en la Reclamación 11, en el que R^1 es etilo; n es 0; X se selecciona del grupo que consiste en NH y S; y R^2 es hidrógeno; y en el que el centro estereo estrellado está presente en un exceso enantiomérico del (S)-estereo-configuración; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Un compuesto según la reclamación 1 o la reclamación 9, en el que el centro estereo estrellado está presente en un exceso enantiomérico de la (S)-estereo-configuración.

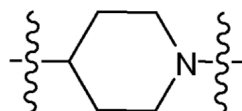
14. Una composición farmacéutica comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (I)



en la que

R^1 se selecciona del grupo que consiste en C_{1-4} alquilo, $-C(O)-NH_2$, C_{3-6} cicloalquilo, fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros; en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y C_{1-4} alquilo; n es un número entero de 0 a 1;

L se selecciona del grupo que consiste en ,



$-CH_2CH_2NR^A$ - y $-CH_2CH_2CH_2-NR^A$; en la que R^A se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo;

Y se selecciona del grupo que consiste en N y CH;

X se selecciona del grupo que consiste en $N(R^B)$, O y S; en el que R^B se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y C_{1-4} alquilo;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, CO_2H , $C(O)-NR^C R^D$, -Q, -O-Q y $-C(O)-NH-Q$;

en el que R^C y R^D se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y C_{1-4} alquilo; como alternativa, R^C y R^D se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar una estructura de anillo seleccionado del grupo que consiste en piperidina-1-ilo, piperazina-1-ilo, piperidina-1-ilo, morfolina-4-ilo, 1,2,3,4 tetrahidroquinolina-1-ilo y 1,2,3,4 tetrahydroisoquinolina-2-ilo;

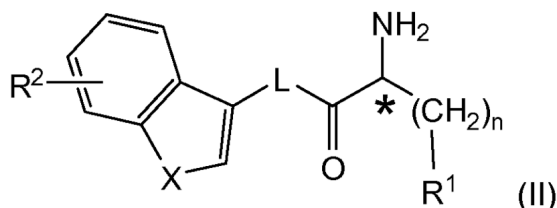
en la que Q se selecciona del grupo que consiste en arilo, aralquilo, heterociclilo, benzo[d][1,3]-dioxolilo y 2,3-dihidro-benzo[b][1,4]-dioxinilo;

en el que el arilo o heterociclilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, C_{1-4} alquilo, halogenado

C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcoxi halogenado, $-CO_2H$, $-C(O)-NR^E R^F$, $-SO_2NR^E R^F$ y fenilo; en el que R^E y R^F se seleccionan cada una independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y C_{1-4} alquilo;

y en el que el heterociclilo contiene una o más heteroátomos S, dicho heterociclilo puede estar además opcionalmente sustituido en dichos uno o más heteroátomos S con uno a dos grupos oxo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

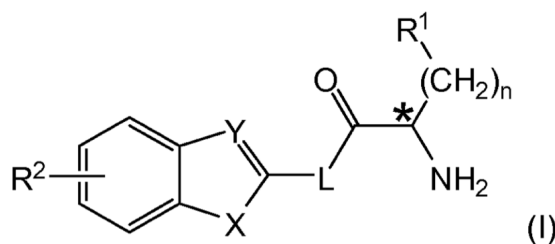
o un compuesto de fórmula (II)



donde

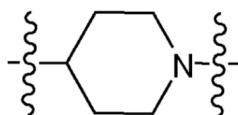
- 15 R^1 se selecciona del grupo que consiste en C_{1-4} alquilo, $-C(O)-NH_2$, C_{3-6} cicloalquilo, fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros; en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con una o más sustituyentes seleccionados independientemente seleccionado de halógeno y C_{1-4} alquilo; n es un número entero de 0 a 1;
- 20 L se selecciona del grupo que consiste en $-CH_2CH_2NR^A$ y $-CH_2CH_2CH_2-NR^A$; en el que R^A se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo;
- 25 X se selecciona del grupo que consiste en $N(R^B)$, O y S; en el que R^B es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y C_{1-4} alquilo;
- 30 R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, $-CO_2H$, $-C(O)-NR^C R^D$, -Q, -O-Q y $-C(O)-NH-Q$; en la que R^C y R^D se seleccionan cada una independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y C_{1-4} alquilo; como alternativa, R^C y R^D se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar una estructura de anillo seleccionado del grupo que consiste en piperidina-1-ilo, piperazina-1-ilo, piperidina-1-ilo, morfolina-4-ilo, 1,2,3,4 tetrahydroquinolina-1-ilo y 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-2-ilo;
- 35 Q se selecciona del grupo que consiste en arilo, aralquilo, heterociclilo, benzo[d][1,3]-dioxolilo y 2,3-dihidro-benzo[b][1,4]-dioxinilo; en el que el arilo o heterociclilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con una o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilo halogenado, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcoxi halogenado, $-CO_2H$, $-C(O)-NR^E R^F$, $SO_2NR^E R^F$ y fenilo; en el que R^E y R^F se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno y C_{1-4} alquilo;
- 40 y en el que el heterociclilo contiene uno o más heteroátomos S, dicho heterociclilo puede estar además opcionalmente sustituido en dichos uno o más heteroátomos S con uno a dos grupos oxo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 40 15. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (I)



en la que

- 55 R^1 se selecciona del grupo que consiste en C_{1-4} alquilo, $-C(O)-NH_2$, C_{3-6} cicloalquilo, fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros; en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y C_{1-4} alquilo; n es un número entero de 0 a 1;
- 60 L se selecciona del grupo que consiste en



$CH_2CH_2-NR^A$ y $CH_2CH_2CH_2-NR^A$; en el que R^A se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno,

metilo y etilo;

Y se selecciona del grupo que consiste en N y CH;

X se selecciona del grupo que consiste en N(R^B), O y S; en el que R^B es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₄alquilo;

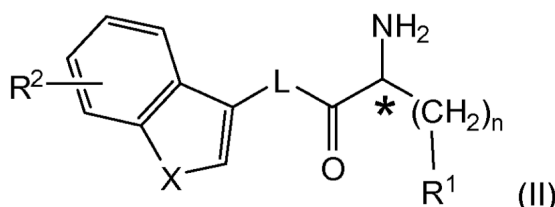
R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, -CO₂H, -C(O)-NR^CR^D, -Q, -O-Q y -C(O)-NH-Q; en el que R^C y R^D se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₄alquilo; como alternativa, R^C y R^D se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar una estructura de anillo se selecciona del grupo que consiste en piperidina-1-ilo, piperazina-1-ilo, pirolidina-1-ilo, morfolina-4-ilo, 1,2,3,4 tetrahydroquinolina-1-ilo y 1,2,3,4 tetrahydroisoquinolina-2-ilo;

en la que Q se selecciona del grupo que consiste en arilo, aralquilo, heterociclilo, benzo[d][1,3]-dioxolilo y 2,3-dihidro-benzo[b][1,4]-dioxinilo;

en el que el arilo o heterociclilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilo halogenado, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alcoxi halogenado, CO₂H, -C(O)-NR^ER^F, SO₂NR^ER^F y fenilo; en el que R^E y R^F se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₄alquilo;

y en el que el heterociclilo contiene uno o más heteroátomos S, dicho heterociclilo puede estar además opcionalmente sustituido en dichos uno o más heteroátomos S con uno a dos grupos oxo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

o un compuesto de fórmula (II)



donde

R¹ se selecciona del grupo que consiste en C₁₋₄alquilo, -C(O)-NH₂, C₃₋₆cicloalquilo, fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros; en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y C₁₋₄alquilo;

n es un número entero de 0 a 1;

L se selecciona del grupo que consiste en CH₂CH₂-NR^A y CH₂CH₂CH₂NR^A; en el que R^A se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo;

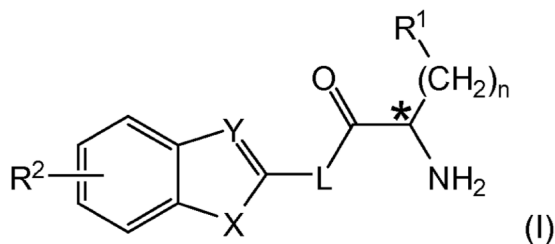
X se selecciona del grupo que consiste en N(R^B), O y S; en el que R^B se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₄alquilo;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, -CO₂H, -C(O)-NR^CR^D, -Q, -O-Q y -C(O)-NH-Q;

en el que R^C y R^D se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₄alquilo; como alternativa, R^C y R^D se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar una estructura de anillo seleccionado del grupo que consiste en piperidina-1-ilo, piperazina-1-ilo, pirolidina-1-ilo, morfolina-4-ilo, 1,2,3,4 tetrahydroquinolina-1-ilo y 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-2-ilo;

en la que Q se selecciona del grupo que consiste en arilo, aralquilo, heterociclilo, benzo[d][1,3]-dioxolilo y 2,3-dihidro-benzo[b][1,4]-dioxinilo; en el que el arilo o heterociclilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilo halogenado, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alcoxi halogenado, CO₂H, -C(O)-NR^ER^F, SO₂NR^ER^F y fenilo; en el que R^E y R^F se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₄alquilo; y en el que el heterociclilo contiene uno o más heteroátomos S, dicho heterociclilo puede estar además opcionalmente sustituido en dichos uno o más heteroátomos S con uno a dos grupos oxo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Un compuesto de fórmula (I)

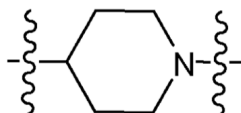


15 En la que

20 R^1 se selecciona del grupo que consiste en C_{1-4} alquilo, $-C(O)-NH_2$, $-C_{3-6}$ cicloalquilo, fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros; en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y C_{1-4} alquilo;

n es un número entero de 0 a 1;

L se selecciona del grupo que consiste en



30 $-CH_2CH_2-NR^A-$ y $-CH_2CH_2CH_2-NR^A-$; en la que R^A se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo;

Y se selecciona del grupo que consiste en N y CH ;

X se selecciona del grupo que consiste en $N(R^B)$, O y S ; en el que R^B se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y C_{1-4} alquilo;

35 R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, CO_2H , $-C(O)-NR^C R^D$, $-Q$, $-O-Q$ y $-C(O)-NH-Q$;

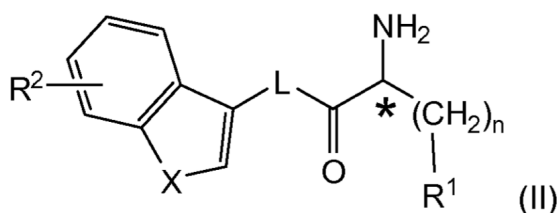
en la que R^C y R^D se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y C_{1-4} alquilo; alternatively, R^C y R^D se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar una estructura de anillo seleccionado del grupo que consiste en piperidina-1-ilo, piperazina-1-ilo, pirolidina-1-ilo, morfolina-4-ilo, 1,2,3,4 tetrahydroquinolina-1-ilo y 1,2,3,4 tetrahydroisoquinolina-2-ilo;

40 en la que Q se selecciona del grupo que consiste en arilo, aralquilo, heterociclilo, benzo[d][1,3]-dioxolilo y 2,3 dihidro benzo[b][1,4] dioxinilo;

en el que el arilo o heterociclilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilo halogenado, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcoxi halogenado, CO_2H , $-C(O)-NR^E R^F$, $SO_2NR^E R^F$ y fenilo; en el que R^E y R^F se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y C_{1-4} alquilo;

45 y en el que el heterociclilo contiene uno o más heteroátomos S , dicho heterociclilo puede estar además opcionalmente sustituido en dichos uno o más heteroátomos S con uno a dos grupos oxo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

50 o un compuesto de fórmula (II)



donde

65 R^1 se selecciona del grupo que consiste en C_{1-4} alquilo, $-C(O)-NH_2$, C_{3-6} cicloalquilo, fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros; en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

seleccionados independientemente de halógeno y C₁₋₄alquilo;

n es un número entero de 0 a 1;

L se selecciona del grupo que consiste en CH₂CH₂NR^A y CH₂CH₂CH₂-NR^A; en el que R^A se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo;

5 X se selecciona del grupo que consiste en N(R^B), O y S; en el que R^B está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₄alquilo;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, -CO₂H, -C(O)-NR^CR^D, -Q, -O-Q y -C(O)-NH-Q; en la que R^C y R^D se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₄alquilo; alternativamente, R^C y R^D se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar una estructura de anillo seleccionado del grupo que consiste en piperidina-1-ilo, piperazina-1-ilo, pirolidina-1-ilo, morfolina-4-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina-1-ilo y 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-2-ilo;

10 en la que Q se selecciona del grupo que consiste en arilo, aralquilo, heterociclilo, benzo[d][1,3]-dioxolilo y 2,3-dihidro-benzo[b][1,4]-dioxinilo;

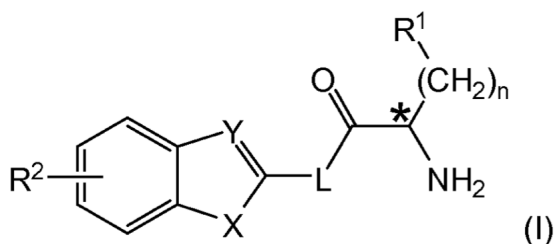
15 en el que el arilo o heterociclilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo, halogenado C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alcoxi halogenado, -CO₂H, -C(O)-NR^ER^F, SO₂NR^ER^F y fenilo; en el que R^E y R^F se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₄alquilo;

20 y en el que el heterociclilo contiene uno o más heteroátomos S, dicho heterociclilo puede estar además opcionalmente sustituido en dichos uno o más heteroátomos S con uno a dos grupos oxo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

25 para uso en un método de tratamiento de un trastorno mediado por DPP-1, opcionalmente en el que el trastorno mediado por DPP-1 se selecciona del grupo que consiste en la artritis reumatoide, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sepsis, enfermedad del intestino irritable, fibrosis quística, y aneurisma aórtico abdominal.

17. Un compuesto de fórmula (I)

30



35

40

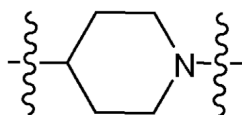
donde

45 R¹ se selecciona del grupo que consiste en C₁₋₄alquilo, -C(O)-NH₂, C₃₋₆cicloalquilo, fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros; en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y C₁₋₄alquilo;

n es un número entero de 0 a 1;

50

L se selecciona del grupo que consiste en



55

-CH₂CH₂-NR^A- y -CH₂CH₂CH₂-NR^A; en el que R^A se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo;

Y se selecciona del grupo que consiste en N y CH;

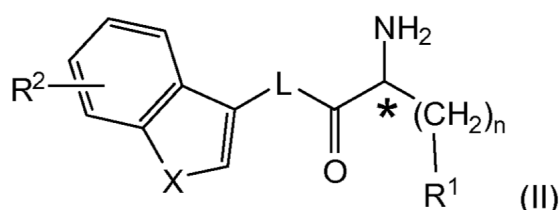
60 X se selecciona del grupo que consiste en N(R^B), O y S; en el que R^B se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₄alquilo;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, -CO₂H, -C(O)-NR^CR^D, -Q, -O-Q y -C(O)-NH-Q;

65 en la que R^C y R^D se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₄alquilo; alternativamente, R^C y R^D se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar una estructura de anillo seleccionado del grupo que consiste en piperidina-1-ilo, piperazina-1-ilo, pirolidina-1-

ilo, morfolina-4-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina-1-ilo y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-ilo; en la que Q se selecciona del grupo que consiste en arilo, aralquilo, heterociclilo, benzo[d][1,3]-dioxolilo y 2,3 dihidro benzo[b][1,4]-dioxinilo; en el que el arilo o heterociclilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionado s del grupo que consiste en halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilo halogenado, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alcoxi halogenado, -CO₂H, -C(O)-NR^ER^F, -SO₂-NR^ER^F y fenilo; en el que R^E y R^F se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₄alquilo; y en el que el heterociclilo contiene uno o más heteroátomos S, dicho heterociclilo puede estar además opcionalmente sustituido sobre dicho uno o más heteroátomos S con uno a dos grupos oxo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

o un compuesto de fórmula (II)



donde

R¹ se selecciona del grupo que consiste en C₁₋₄alquilo, -C(O)-NH₂, C₃₋₆cicloalquilo, fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros; en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y C₁₋₄alquilo; n es un número entero de 0 a 1;

L se selecciona del grupo que consiste en CH₂CH₂NR^A- y -CH₂CH₂CH₂NR^A; en el que R^A se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo;

X se selecciona del grupo que consiste en N(R^B), O y S; en el que R^B es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₄alquilo;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, -CO₂H, -C(O)-NR^CR^D, -Q, -O-Q y -C(O)-NH-Q;

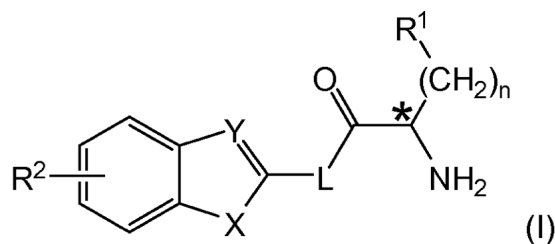
en la que R^C y R^D se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₄alquilo; alternativamente, R^C y R^D se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar una estructura de anillo se selecciona del grupo que consiste en piperidina-1-ilo, piperazina-1-ilo, pirolidina-1-ilo, morfolina-4-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina-1-ilo y 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolina-2-ilo;

en la que Q se selecciona del grupo que consiste en arilo, aralquilo, heterociclilo, benzo[d][1,3]-dioxolilo y 2,3 dihidro benzo[b][1,4]-dioxinilo;

en el que el arilo o heterociclilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilo halogenado, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alcoxi halogenado, CO₂H, -C(O)-NR^ER^F, SO₂NR^ER^F y fenilo; en el que R^E y R^F se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₄alquilo; y en el que el heterociclilo contiene uno o más heteroátomos S, dicho heterociclilo puede estar además opcionalmente sustituido en dichos uno o más heteroátomos S con uno a dos grupos oxo;

o una sal farmacéuticamente aceptable, o la composición de la reclamación 14 para uso en un método de tratamiento de la artritis reumatoide, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sepsis, enfermedad del intestino irritable, fibrosis quística, o aneurisma aórtico abdominal en un sujeto.

18. Uso de un compuesto de fórmula (I)



donde

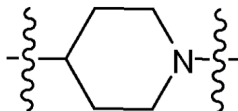
R¹ se selecciona del grupo que consiste en C₁₋₄alquilo, -C(O)-NH₂, C₃₋₆cicloalquilo, fenilo y heteroarilo de 5 a

6 miembros; en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y C₁₋₄alquilo;

n es un número entero de 0 a 1;

L se selecciona del grupo que consiste en

5



10

CH₂CH₂-NR^A- y CH₂CH₂CH₂-NR^A-; en el que R^A se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo y etilo;

Y se selecciona del grupo que consiste en N y CH;

X se selecciona del grupo que consiste en N(R^B), O y S; en el que R^B es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₄alquilo;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, CO₂H, -C(O)-NR^CR^D, -Q, -O-Q y -C(O)-NH-Q;

en la que R^C y R^D se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₄alquilo; alternatively, R^C y R^D se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar una estructura de anillo seleccionado del grupo que consiste en piperidina-1-ilo, piperazina-1-ilo, pirolidina-1-ilo, morfolina-4-ilo, 1,2,3,4 tetrahydroquinolina-1-ilo y 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-2-ilo;

en la que Q se selecciona del grupo que consiste en arilo, aralquilo, heterociclilo, benzo[d][1,3]-dioxolilo y 2,3 dihidro benzo[b][1,4]-dioxinilo;

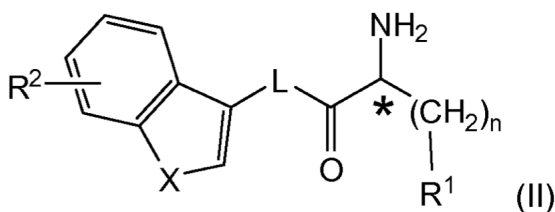
en el que el arilo o heterociclilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilo halogenado, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alcoxi halogenado, CO₂H, -C(O)-NR^ER^F, SO₂NR^ER^F y fenilo; en el que R^E y R^F se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₄alquilo;

y en el que el heterociclilo contiene uno o más heteroátomos S, dicho heterociclilo puede estar además opcionalmente sustituido en dichos uno o más heteroátomos S con uno a dos grupos oxo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

o un compuesto de fórmula (II)

35

40



45

donde

R¹ se selecciona del grupo que consiste en C₁₋₄alquilo, -C(O)-NH₂, C₃₋₆cicloalquilo, fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros; en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y C₁₋₄alquilo;

50 n es un número entero de 0 a 1;

L se selecciona del grupo que consiste en -CH₂CH₂NR^A y -CH₂CH₂CH₂-NR^A-; en el que R^A se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo;

55 X se selecciona del grupo que consiste en N(R^B), O y S; en el que R^B es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₄alquilo;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, -CO₂H, -C(O)-NR^CR^D, -Q, -O-Q y -C(O)-NH-Q;

en el que R^C y R^D se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₄alquilo; como alternativa, R^C y R^D se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar una estructura de anillo seleccionado del grupo que consiste en piperidina-1-ilo, piperazina-1-ilo, pirolidina-1-ilo, morfolina-4-ilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolina-ilo y 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolina-2-ilo;

60 en la que Q se selecciona del grupo que consiste en arilo, aralquilo, heterociclilo, benzo[d][1,3]-dioxolilo y 2,3-dihidro-benzo[b][1,4]-dioxinilo;

en el que el arilo o heterociclilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilo halogenado, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alcoxi halogenado, -CO₂H, -C(O)-NR^ER^F, SO₂NR^ER^F y fenilo; en el

65

que R^E y R^F se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₄alquilo; y en el que el heterociclilo contiene uno o más heteroátomos S, dicho heterociclilo puede estar además opcionalmente sustituido en dichos uno o más heteroátomos S con uno a dos grupos oxo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar: (a) artritis reumatoide, (b) asma, (c) enfermedad pulmonar crónica obstructiva, (d) sepsis, (e) la enfermedad del intestino irritable, (f) fibrosis quística, o (g) aneurisma aórtico abdominal en un sujeto en necesidad del mismo.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65