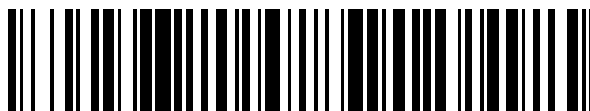


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 583 091**

51 Int. Cl.:

A01N 43/16 (2006.01)

A61K 31/35 (2006.01)

C07D 309/14 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.02.2012 E 12744272 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.04.2016 EP 2672821**

54 Título: **Inhibidores de catepsina C**

30 Prioridad:

11.02.2011 US 201161441840 P

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

19.09.2016

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY
DEVELOPMENT LIMITED (100.0%)**

**980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**NEIPP, CHRISTOPHER E. y
PALOVICH, MICHAEL R.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 583 091 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).

DESCRIPCION

Inhibidores de catepsina C

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a ciertas 4-amino-2-butenamidas que son inhibidores de catepsina C, a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, y a dichos compuestos para uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por la enzima de catepsina C, tal como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Antecedentes de la invención

10 Las catepsinas son una familia de enzimas incluida en la superfamilia de papaína de cisteína proteasas. Las catepsinas B, C, F, H, K, L, S, V, y X han sido descritas en la bibliografía científica. La catepsina C es también conocida en la bibliografía como Dipeptidil Peptidasa I o "DPPI".

15 La Patente EE.UU. 2010/02866118 divulga compuestos nitrilo que poseen actividad DPPI. Un cierto número de estudios recientemente publicados han comenzado a describir el papel que la catepsina C juega en ciertos procesos inflamatorios. Véase, por ejemplo, Adkison y otros, *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 109, págs. 363-371, (2002); Tran y otros, *Archives of Biochemistry and Biophysics*, vol. 403, págs. 160-170, (2002); Thiele y otros, *The Journal of Immunology*, vol. 158, págs. 5200-5210, (1997); Bidere y otros, *The Journal of Biological Chemistry*, vol. 277, págs. 32339-32347, (2002).; Mabee y otros, *The Journal of Immunology*, vol. 160, págs. 5880-5885; McGuire y otros, *The Journal of Biological Chemistry*, vol. 268, págs. 2458-2467; y Paris y otros, *FEBS Letters*, vol. 369, págs. 326-330, (1995). A partir de estos estudios, parece que la catepsina C está co-expresada en gránulos con ciertas serina proteasas y funciona para procesar las pro-formas de estas proteasas a formas activas, las cuales, a continuación, son liberadas desde los gránulos de células inflamatorias reclutadas a sitios de inflamación. Una vez activadas, estas proteasas tienen un cierto número de funciones, las cuales incluyen la degradación de diversos componentes de la matriz extracelular, los cuales, conjuntamente, pueden propagar el daño tisular y la inflamación crónica.

25 Por ejemplo, la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica ("EPOC") es una enfermedad inflamatoria crónica en la que la catepsina C parece jugar un papel. La bronquitis crónica y el enfisema usualmente ocurren conjuntamente en pacientes con EPOC. La bronquitis crónica se caracteriza generalmente por una tos productiva crónica, en tanto que el enfisema se caracteriza generalmente por un alargamiento permanente de los espacios aéreos distales a los bronquiolos terminales y la destrucción de la pared de las vías respiratorias.

30 El fumar cigarrillos es un factor de riesgo significativo para el desarrollo de la EPOC. La exposición al humo de cigarrillos y otras partículas y gases nocivos puede dar como resultado la inflamación crónica del pulmón. En respuesta a dicha exposición, son reclutadas a dicho área células inflamatorias, tales como células T CD8+, macrófagos y neutrófilos. Estas células inflamatorias reclutadas liberan proteasas, las cuales se estima que juegan un papel principal en la etiología de la enfermedad mediante un cierto número de mecanismos. Se estima que las proteasas implicadas en este proceso incluyen las serina proteasas elastasa neutrófila ("NE"), catepsina G, y proteinasa 3, todas ellas liberadas a partir de neutrófilos; granzimas A y B, liberadas a partir de células T citotóxicas o de células asesinas naturales; y quimasas, liberadas a partir de mastocitos. La catepsina C parece estar implicada en la activación de todas estas enzimas. Adicionalmente, la catepsina C de ratones con genes eliminados son resistentes al ensanchamiento del espacio aéreo pulmonar y a la infiltración de células inflamatorias, tanto en modelos de exposición al humo de cigarrillos como al ozono de la EPOC. Véase Guay y otros, *Current Topics in Medicinal Chemistry*, vol. 10, págs. 708-716, (2010); Véase también Podolin y otros, *Inflammation Research*, vol. 57 (Supl. 2), S104, (2008).

40 La artritis reumatoide ("AR") es otra enfermedad inflamatoria crónica en la cual la catepsina C puede jugar un papel. Los neutrófilos son reclutados al sitio de la inflamación de la articulación y liberan catepsina C, NE, y proteinasa 3, los cuales se estima que son responsables en parte de la destrucción del cartílago asociado con la AR (Hu, Y. y Pham, C.T., *Arthritis Reum.*, vol 52, págs., 2553-2558, (2005).

45 Otras afecciones en las que la catepsina C puede jugar un papel incluyen osteoartritis, asma, y esclerosis múltiple. Véase, por ejemplo, Matsui, K.; Yuyama, N.; Akaiwa, M.; Yoshida, N.L.; Maeda, M.; Sugita, Y.; Izuhara, K., *Identification of an alternative splicing variant of catepsin C/dipeptidyl-peptidase I*, *Gene*, vol. 293 (Nos. 1-2), págs. 1-7, (26 Jun. 2002); Wolters, P.J.; Laig-Webster, M.; Caughey, G.H.; "Dipeptidyl peptidase I cleaves matrix-associated proteins and is expressed mainly by mast cells in normal dog airways", *American Journal of Respiratory Cell & Molecular Biology*, vol. 22, (No. 2), págs., 183-90, (2000).

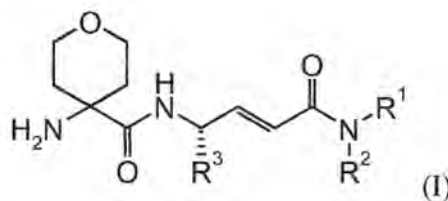
55 Un enfoque para el tratamiento de estas afecciones es inhibir la actividad de las serina proteasas implicadas en el proceso inflamatorio, especialmente la actividad NE. Véase, por ejemplo, Ohbayashi, "Neutrophil elastase inhibitors as treatment for COPD", *Expert. Opin. Investig. Drugs*, vol. 11, (No. 2), págs., 965-980, (2002); Shapiro, "Neutrophil Elastase: Path Clearer, Pathogen Killer, or Just Pathologic?", *Amer. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, vol. 26, págs., 266-268, (2002). A la luz del papel que la catepsina C juega en la activación de ciertas serina proteasas, especialmente NE, es deseable preparar compuestos que inhiban su activación, lo cual, a su vez, inhibe la actividad serina proteasa. De

acuerdo con ello, existe una necesidad de identificar compuestos que inhiban la catepsina C, los cuales puedan usarse en el tratamiento de una variedad de afecciones mediadas por la catepsina C.

Existen actividades adicionales de la catepsina C que pueden estar igualmente relacionadas con la etiología de la enfermedad. Se ha demostrado que la catepsina C tiene un papel en la migración de neutrófilos en el desarrollo de aneurismos aórticos mediante un mecanismo que no ha sido claramente descubierto (Pagano, M.B. y otros, PNAS, vol. 104, págs., 2855-2860, (2007)). De acuerdo con ello, los procesos inflamatorios que implican migración de neutrófilos, así como liberación de enzima proteolítica, pueden ser modulados mediante la inhibición de la catepsina C. Igualmente, la catepsina C está altamente expresada en el epitelio pulmonar, en el cual puede jugar un papel en el procesamiento de otras enzimas no identificadas todavía. Igualmente, se ha informado que la catepsina C escinde la kalicreína-4, la cual se estima que juega un papel en la maduración del esmalte dental (Tye, C.E., y otros, J. Dental Res., vol. 88, págs., 323-327, (2009)). Finalmente, la propia catepsina C es liberada a partir de células y puede jugar un papel directo en la degradación de proteínas matriz.

Sumario de la invención

La presente invención implica nuevos compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo:



en la que:

R¹ y R² están cada uno independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C₁-C₈), alquenoilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), cicloalquenoilo(C₅-C₈), bicicloalquilo(C₆-C₁₀), heterocicloalquilo, cicloalquilo(C₃-C₈)alquilo(C₁-C₆), cicloalquenoilo(C₅-C₈)alquilo(C₁-C₆), heterocicloalquilalquilo(C₁-C₆), arilo, heteroarilo, arilalquilo(C₁-C₆), y heteroarilalquilo(C₁-C₆);

en la que cualquier alquilo(C₁-C₈), alquenoilo(C₂-C₈), o alquinilo(C₂-C₈) está opcionalmente substituido una a tres veces, independientemente, por -CF₃, ciano, -CO₂alquilo(C₁-C₄), -COHNaalquilo(C₁-C₄), -CONaalquilo(C₁-C₄)alquilo(C₁-C₄), -SO₂alquilo(C₁-C₄), -SO₂Naalquilo(C₁-C₄)alquilo(C₁-C₄), amino, alquilamino(C₁-C₄), (alquilo(C₁-C₄))(alquilo(C₁-C₄))amino, hidroxilo, o alcoxi(C₁-C₄);

y en la que cualquier grupo cicloalquilo, cicloalquenoilo, bicicloalquilo, o heterocicloalquilo está opcionalmente substituido una a tres veces, independientemente, por alquilo(C₁-C₄), haloalquilo(C₁-C₄), ciano, -CO₂alquilo(C₁-C₄), -COHNaalquilo(C₁-C₄), -CONaalquilo(C₁-C₄)alquilo(C₁-C₄), -SO₂alquilo(C₁-C₄), -SO₂Naalquilo(C₁-C₄)alquilo(C₁-C₄), amino, alquilamino(C₁-C₄), (alquilo(C₁-C₄))(alquilo(C₁-C₄))amino, hidroxilo, alcoxi(C₁-C₄), arilo, o arilalquilo(C₁-C₄), en la que el resto arilo de dicho arilo o arilalquilo(C₁-C₄) está opcionalmente substituida una a tres veces, independientemente, por halógeno, -CF₃, alquilo(C₁-C₄), hidroxilo, o alcoxi(C₁-C₄);

y en la que cualquier grupo arilo o heteroarilo está opcionalmente substituido una a tres veces, independientemente, por halógeno, alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆), cicloalquenoilo(C₅-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), ciano, -CO₂alquilo(C₁-C₄), -CONaalquilo(C₁-C₄), -CONaalquilo(C₁-C₄)alquilo(C₁-C₄), -SO₂alquilo(C₁-C₄), -SO₂Naalquilo(C₁-C₄)alquilo(C₁-C₄), amino, alquilamino(C₁-C₄), (alquilo(C₁-C₄))(alquilo(C₁-C₄))amino, hidroxilo, alcoxi(C₁-C₄), alquiltio(C₁-C₄), arilo, heteroarilo, arilalquilo(C₁-C₄), o heteroarilalquilo(C₁-C₄);

en la que cualquier resto arilo o heteroarilo de dicho arilo, heteroarilo, arilalquilo(C₁-C₄), o heteroarilalquilo(C₁-C₄) está opcionalmente substituido una a tres veces, independientemente, por halógeno, -CF₃, alquilo(C₁-C₄), hidroxilo, o alcoxi(C₁-C₄);

y en la que cualquier cicloalquilo(C₃-C₆) está opcionalmente substituido una a tres veces, independientemente, por alquilo(C₁-C₄), arilo, o heteroarilo;

en la que dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente substituido una a tres veces, independientemente, por halógeno, -CF₃, alquilo(C₁-C₄), hidroxilo, o alcoxi(C₁-C₄);

o R¹ y R² tomados conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos, representan un anillo saturado o insaturado de 5 a 7 miembros conteniendo, opcionalmente, otro heteroátomo que es oxígeno, nitrógeno, o azufre, en el que dicho anillo está opcionalmente fusionado a un anillo cicloalquilo(C₃-C₈), heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

5 o R¹ y R² tomados conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos, representan un sistema de anillo bicíclico puenteado de 6 a 10 miembros, opcionalmente fusionado a un anillo cicloalquilo(C₃-C₈), heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; y

10 R³ es hidrógeno, alquilo(C₁-C₈), haloalquilo(C₁-C₈), alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), cicloalquilo(C₃-C₆), cicloalquenilo(C₅-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆)alquilo(C₁-C₄), cicloalquenilo(C₅-C₆)alquilo(C₁-C₄), o arilalquilo(C₁-C₄), en el que el resto arilo del arilalquilo(C₁-C₄) está opcionalmente substituido una a tres veces, independientemente, por halógeno, alquilo(C₁-C₄), o -CF₃.

La presente invención está también dirigida a un compuesto de Fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, para uso en la prevención, control o tratamiento de una enfermedad respiratoria o inflamatoria, tal como enfermedad pulmonar obstructiva crónica o rinitis.

15 En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una formulación aceptable farmacéuticamente que comprende un compuesto de Fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo y un excipiente aceptable farmacéuticamente.

Breve descripción de los dibujos

20 La Figura 1 muestra la acumulación de leucocitos totales en el fluido de lavado broncoalveolar de ratones C57BL/6, después de administración oral dos veces al día de los compuestos del Ejemplo 1 y 2, a las dosis indicadas para las 6 semanas finales durante 18 semanas de exposición al humo de cigarrillos.

La Figura 2 muestra la acumulación de neutrófilos en el fluido de lavado broncoalveolar de ratones C57BL/6, después de administración oral dos veces al día de los compuestos del Ejemplo 1 y 2, a las dosis indicadas para las 6 semanas finales durante 18 semanas de exposición al humo de cigarrillos.

25 La Figura 3 muestra la acumulación de células mononucleares en el fluido de lavado broncoalveolar de ratones C57BL/6, después de administración oral dos veces al día de los compuestos del Ejemplo 1 y 2, a las dosis indicadas para las 6 semanas finales durante 18 semanas de exposición al humo de cigarrillos.

Descripción detallada de la invención

Términos y definiciones

30 Tal como se usa en la presente invención, el término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena recta o ramificada que tiene el número especificado de átomos de carbono. Tal como se usa en la presente invención, los términos "alquilo(C₁-C₄)" y "alquilo(C₁-C₈)" se refieren a un grupo alquilo que tiene al menos 1 y hasta 4 ó 8 átomos de carbono respectivamente. Los ejemplos de dichos grupos alquilo de cadena recta o ramificada útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitarse a ellos, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *s*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, *n*-hexilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, y análogos ramificados de los 3 últimos alcanos normales.

35 Cuando el término "alquilo" se usa en combinación con otros grupos substituyentes, tales como "haloalquilo(C₁-C₄)" o "arilalquilo(C₁-C₄)", el término "alquilo" está destinado a abarcar un radical hidrocarburo de cadena recta o ramificada divalente, en el que el punto de unión es mediante el resto alquilo. Los ejemplos de grupos "haloalquilo(C₁-C₄)" útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitarse a ellos, -CF₃ (trifluorometilo), -CCl₃ (triclorometilo), 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, y hexafluoroisopropilo. Los ejemplos de grupos "arilalquilo(C₁-C₄)" útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitarse a ellos, bencilo (fenilmetilo), 1-metilbencilo (1-feniletilo), 1,1-dimetilbencilo (1-fenilisopropilo), y fenetilo (2-feniletilo).

40 Tal como se usa en la presente invención, el término "alquenilo" se refiere a cadenas hidrocarburo de cadena recta o ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono y al menos 1 y hasta 3 dobles enlaces carbono-carbono. Los ejemplos incluyen etenilo y propenilo.

Tal como se usa en la presente invención, el término "alquinilo" se refiere a cadenas hidrocarburo de cadena recta o ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono y al menos 1 y hasta 3 triples enlaces carbono-carbono. Los ejemplos incluyen etinilo y propinilo.

45 Tal como se usa en la presente invención, el término "cicloalquilo" se refiere a un anillo hidrocarburo cíclico, saturado, no aromático que contiene el número especificado de átomos de carbono. El término "cicloalquilo(C₃-C₈)" se refiere a un anillo hidrocarburo cíclico, no aromático, que tiene desde tres hasta ocho átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos de grupos "cicloalquilo(C₃-C₈)" útiles en la presente invención incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclo-pentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo.

Tal como se usa en la presente invención, el término "cicloalqueno" se refiere a un anillo hidrocarburo cíclico, no aromático que contiene el número especificado de átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono. El término "cicloalqueno(C₅-C₈)" se refiere a un anillo hidrocarburo cíclico, no aromático, que tiene desde cinco hasta ocho átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos de grupos "cicloalqueno(C₅-C₈)" útiles en la presente invención incluyen cicloalqueno, ciclohexeno, ciclohepteno, y cicloocteno.

Tal como se usa en la presente invención, el término "bicycloalquilo" se refiere a un sistema de anillo hidrocarburo bicyclico, puenteado, saturado, que contiene el número especificado de átomos de carbono. El término "bicycloalquilo(C₆-C₁₀)" se refiere a un sistema de anillo hidrocarburo bicyclico, que tiene desde seis hasta diez átomos de carbono. Los ejemplos de grupos "bicycloalquilo(C₆-C₁₀)" útiles en la presente invención incluyen bicyclo[2.1.1]hexilo, bicyclo[2.1.1]heptilo, bicyclo[3.2.1]octilo, bicyclo[2.2.2]octilo, bicyclo[3.2.2]nonilo, bicyclo[3.3.1]nonilo, bicyclo[3.3.2]decilo, y bicyclo[4.3.1]decilo.

"Alcoxi" significa un radical alquilo que contiene el número especificado de átomos de carbono unidos mediante un átomo de unión de oxígeno. El término "alcoxi(C₁-C₄)" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena recta o ramificada que tiene al menos 1 y hasta 4 átomos de carbono unidos mediante un átomo de unión de oxígeno. Los ejemplos de grupos "alcoxi(C₁-C₄)" útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitarse a ellos, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropilo, *n*-butoxi, *s*-butoxi, y *t*-butoxi.

"Alquiltio" significa un radical alquilo que contiene el número especificado de átomos de carbono unidos mediante un átomo de unión de azufre. El término "alquiltio(C₁-C₄)" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena recta o ramificada que tiene al menos 1 y hasta 4 átomos de carbono unidos mediante un átomo de unión de azufre. Los ejemplos de grupos "alquiltio(C₁-C₄)" útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitarse a ellos, metiltio, etiltio, *n*-propiltio, isopropiltio, *n*-butiltio, *s*-butiltio, y *t*-butiltio.

"Heterocicloalquilo" significa un anillo heterocíclico, no aromático que contiene 3-8 ó 5-6 átomos de anillo, que están saturados o que tienen uno o más grados de insaturación y conteniendo una o más sustituciones de heteroátomos seleccionados entre O, S, y/o N. Dicho anillo puede opcionalmente estar fusionado a uno o más de otros anillo(s) heterocicloalquilo o anillo(s) cicloalquilo. Los ejemplos de restos "heterocicloalquilo" incluyen, pero sin limitarse a ellos, aziridinilo, tiiranilo, oxiranilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxanilo, piperidinilo, piperazinilo, 2,4-piperazinodionilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidrotiopirano, tetrahidrotienilo, y similares.

"Ariilo" se refiere a grupos monocíclicos o bicyclicos fusionados, opcionalmente substituidos, que tienen 6 hasta 14 átomos de carbono y que tienen al menos un anillo aromático que cumple con la Regla de Hückel. Los ejemplos de grupos "ariilo" son fenilo, naftilo, indenilo, dihidroindenilo, antraceno, fenantreno, y similares. "Heteroariilo" significa un sistema de anillo monocíclico o anillo bicyclico fusionado aromático, opcionalmente substituido, en el que al menos un anillo cumple con la Regla de Hückel, tiene el número especificado de átomos del anillo, y que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O, y/o S. Los ejemplos de grupos "heteroariilo" de 5 miembros incluyen furano, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, e isotiazolilo. Los ejemplos de grupos "heteroariilo" de 6 miembros incluyen oxopiridilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, y pirimidinilo. Los ejemplos de grupos "heteroariilo" 6,6 fusionados incluyen quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, 1,5-naftiridinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,7-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo, y pteridinilo. Los ejemplos de grupos "heteroariilo" 6,5 fusionados incluyen benzofuranilo, benzotienilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, indolizininilo, indolilo, isoindolilo, e indazolilo.

A fin de evitar dudas, todos los sistemas de anillo bicyclico pueden estar unidos en cualquier posición adecuada sobre uno u otro anillo.

Tal como se usa en la presente invención, "halógeno" o "halo" se refiere a F, Cl, Br, o I.

"Opcionalmente substituido" indica que un grupo, tal como alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, bicycloalquilo, alcoxi, heterocicloalquilo, ariilo, o heteroariilo, puede estar no substituido, o el grupo puede estar substituido con un o más substituyente(s) según se defina. En el caso en que los grupos puedan estar seleccionados entre un cierto número de grupos alternativos, los grupos seleccionados pueden ser el mismo o diferentes.

El término "independientemente" significa que cuando más de un substituyente está seleccionado entre un cierto número de posibles substituyentes, estos substituyentes pueden ser el mismo o diferente. Es decir, cada substituyente está seleccionado de manera separada del grupo entero de posibles substituyentes mencionados (p. ej., un grupo de substituyentes proporcionados en la presente invención para diversos ariilo o heteroariilo es halógeno, -CF₃, alquilo(C₁-C₄), hidroxilo, y alcoxi(C₁-C₄)).

Las definiciones alternativas para los diversos grupos y grupos substituyentes de la Fórmula (I) proporcionados a través de la memoria descriptiva, están destinados a describir de manera particular cada especie de compuesto divulgada en la presente invención, individualmente, así como grupos de una o más especies de compuestos. El alcance de esta invención incluye cualquier combinación de definiciones de este grupo y grupo substituyente. Los compuestos de la invención son únicamente aquellos que se contemplan por ser "químicamente estables", tal como será evidente para los expertos en la técnica.

De manera adecuada, R¹ y R² están cada uno independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), cicloalqueno(C₅-C₈), bicicloalquilo(C₆-C₁₀), heterocicloalquilo, cicloalquilo(C₃-C₈)alquilo(C₁-C₆), cicloalqueno(C₅-C₈)alquilo(C₁-C₆), heterocicloalquiloalquilo(C₁-C₆), arilo, heteroarilo, arilalquilo(C₁-C₆), y heteroarilalquilo(C₁-C₆);

5 en la que cualquier alquilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), o alquino(C₂-C₈) está opcionalmente substituido una a tres veces, independientemente, por -CF₃, ciano, -CO₂alquilo(C₁-C₄), -COHAlquilo(C₁-C₄), -CONalquilo(C₁-C₄)alquilo(C₁-C₄), -SO₂alquilo(C₁-C₄), -SO₂NHalquilo(C₁-C₄), -SO₂Nalquilo(C₁-C₄)alquilo(C₁-C₄), amino, alquilamino(C₁-C₄), (alquilo(C₁-C₄))(alquilo(C₁-C₄))amino, hidroxilo, o alcoxi(C₁-C₄);

10 y en la que cualquier grupo cicloalquilo, cicloalqueno, bicicloalquilo, o heterocicloalquilo está opcionalmente substituido una a tres veces, independientemente, por alquilo(C₁-C₄), haloalquilo(C₁-C₄), ciano, -CO₂alquilo(C₁-C₄), -COHAlquilo(C₁-C₄), -CONalquilo(C₁-C₄)alquilo(C₁-C₄), -SO₂alquilo(C₁-C₄), -SO₂NHalquilo(C₁-C₄), -SO₂Nalquilo(C₁-C₄)alquilo(C₁-C₄), amino, alquilamino(C₁-C₄), (alquilo(C₁-C₄))(alquilo(C₁-C₄))amino, hidroxilo, alcoxi(C₁-C₄), arilo, o arilalquilo(C₁-C₄), en la que el resto arilo de dicho arilo o arilalquilo(C₁-C₄) está opcionalmente substituida una a tres veces, independientemente, por halógeno, -CF₃, alquilo(C₁-C₄), hidroxilo, o alcoxi(C₁-C₄);

15 y en la que cualquier grupo arilo o heteroarilo está opcionalmente substituido una a tres veces, independientemente, por halógeno, alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆), cicloalqueno(C₅-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), ciano, -CO₂alquilo(C₁-C₄), -CONHalquilo(C₁-C₄), -CONalquilo(C₁-C₄)alquilo(C₁-C₄), -SO₂alquilo(C₁-C₄), -SO₂NHalquilo(C₁-C₄), -SO₂Nalquilo(C₁-C₄)alquilo(C₁-C₄), amino, alquilamino(C₁-C₄), (alquilo(C₁-C₄))(alquilo(C₁-C₄))amino, hidroxilo, alcoxi(C₁-C₄), alquiltio(C₁-C₄), arilo, heteroarilo, arilalquilo(C₁-C₄), o heteroarilalquilo(C₁-C₄);

en la que cualquier resto arilo o heteroarilo de dicho arilo, heteroarilo, arilalquilo(C₁-C₄), o heteroarilalquilo(C₁-C₄) está opcionalmente substituido una a tres veces, independientemente, por halógeno, -CF₃, alquilo(C₁-C₄), hidroxilo, o alcoxi(C₁-C₄);

25 y en la que cualquier cicloalquilo(C₃-C₆) está opcionalmente substituido una a tres veces, independientemente, por alquilo(C₁-C₄), arilo, o heteroarilo;

en la que dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente substituido una a tres veces, independientemente, por halógeno, -CF₃, alquilo(C₁-C₄), hidroxilo, o alcoxi(C₁-C₄).

30 En otra realización, R¹ y R² están cada uno independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), bicicloalquilo(C₇-C₉), heterocicloalquilo, cicloalquilo(C₃-C₇)alquilo(C₁-C₄), fenilo, heteroarilo, fenilalquilo(C₁-C₄), y heteroarilalquilo(C₁-C₄);

en la que cualquier grupo alquilo(C₁-C₆) está opcionalmente substituido una a tres veces, independientemente, por cicloalquilo(C₃-C₆), -CF₃, ciano, -CO₂alquilo(C₁-C₄), hidroxilo, o alcoxi(C₁-C₄);

35 y en la que cualquier grupo cicloalquilo, bicicloalquilo, o heterocicloalquilo está opcionalmente substituido una a tres veces, independientemente, por alquilo(C₁-C₄), -CF₃, ciano, -CO₂alquilo(C₁-C₄), hidroxilo, alcoxi(C₁-C₄), fenilo, o fenilalquilo(C₁-C₂); en la que el resto fenilo de dicho fenilo o fenilalquilo(C₁-C₂) está opcionalmente substituida una a tres veces, independientemente, por halógeno, -CF₃, alquilo(C₁-C₄), hidroxilo, o alcoxi(C₁-C₄);

40 y en la que cualquier grupo fenilo o heteroarilo está opcionalmente substituido una a tres veces, independientemente, por halógeno, alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆), -CF₃, ciano, -CO₂alquilo(C₁-C₄), -SO₂alquilo(C₁-C₄), hidroxilo, alcoxi(C₁-C₄), alquiltio(C₁-C₄), fenilo, heteroarilo, fenilalquilo(C₁-C₄), o heteroarilalquilo(C₁-C₄);

45 en la que cualquier resto fenilo o heteroarilo de dicho fenilo, heteroarilo, fenilalquilo(C₁-C₄), o heteroarilalquilo(C₁-C₄) está opcionalmente substituido una a tres veces, independientemente, por halógeno, -CF₃, o alquilo(C₁-C₄);

y en la que cualquier cicloalquilo(C₃-C₆) está opcionalmente substituido una a tres veces, independientemente, por alquilo(C₁-C₄), fenilo, o heteroarilo;

en la que dicho fenilo o heteroarilo está opcionalmente substituido una a tres veces, independientemente, por halógeno, -CF₃, o alquilo(C₁-C₄).

50 En otra realización adicional, R¹ está seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), bicicloalquilo(C₇-C₉), heterocicloalquilo, cicloalquilo(C₃-C₇)alquilo(C₁-C₂), fenilo, heteroarilo, y fenilalquilo(C₁-C₂); en la que cualquier grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo está opcionalmente substituido una a dos veces, independientemente, por alquilo(C₁-C₄), -CF₃, ciano, hidroxilo, o alcoxi(C₁-C₄), y en la que cualquier grupo fenilo, o heteroarilo está opcionalmente substituido una a dos veces, independientemente, por halógeno, alquilo(C₁-C₄), -CF₃, ciano, -

CO₂alquilo(C₁-C₄), hidroxilo, alcoxi(C₁-C₄), o alquiltio(C₁-C₄)-. En una realización adicional aún, R¹ es fenilo, opcionalmente sustituido una a dos veces, independientemente, por halógeno, alquilo(C₁-C₄), -CF₃, ciano, -CO₂alquilo(C₁-C₄), hidroxilo, alcoxi(C₁-C₄), o alquiltio(C₁-C₄)-. En una realización adicional aún, R¹ es furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, e isotiazolilo, opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo(C₁-C₄), -CF₃, ciano, cicloalquilo(C₃-C₆), fenilo, halofenilo, fenilalquilo(C₁-C₄), halofenilalquilo(C₁-C₄), ciano, -CO₂alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), o alquiltio(C₁-C₄)-; en la que dicho cicloalquilo(C₃-C₆) está opcionalmente sustituido por alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), o alquiltio(C₁-C₄)-. En una realización adicional aún, R¹ es tiadiazolilo opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo(C₁-C₄), -CF₃, cicloalquilo(C₃-C₆), fenilo, halofenilo, fenilalquilo(C₁-C₄), ciano, -CO₂alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), o alquiltio(C₁-C₄)-; en la que dicho cicloalquilo(C₃-C₆) está opcionalmente sustituido por alquilo(C₁-C₄). En una realización adicional aún, R¹ es tiadiazolilo opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo(C₁-C₄), -CF₃, cicloalquilo(C₃-C₆), fenilo, ciano, -CO₂alquilo(C₁-C₄), o alcoxi(C₁-C₄); en la que dicho cicloalquilo(C₃-C₆) está opcionalmente sustituido por alquilo(C₁-C₄). En realizaciones seleccionadas, R² es 5-ciclohexil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo o 5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo.

En otra realización, R² es hidrógeno o alquilo(C₁-C₄). En realizaciones seleccionadas, R² es hidrógeno o metilo. En otra realización seleccionada, R² es hidrógeno.

En otra realización, R¹ y R² tomados conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos representan un anillo saturado o insaturado de 5 a 7 miembros, conteniendo, opcionalmente, otro heteroátomo el cual es oxígeno, nitrógeno, azufre; en el que dicho anillo está opcionalmente fusionado a un anillo cicloalquilo(C₃-C₈), heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo. En una realización adicional, R¹ y R² tomados conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos representan un anillo saturado o insaturado de 5 a 6 miembros, opcionalmente fusionado a un resto fenilo. En una realización seleccionada, R¹ y R² tomados conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos representan 1H-indol-1-ilo o 2,3-dihidro-1H-indolilo. En otra realización seleccionada, R¹ y R² tomados conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos representan 2,3-dihidro-1H-indol-1-ilo.

En otra realización, R¹ y R² tomados conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos representan un sistema de anillo bicíclico, puenteado, de 6 a 10 miembros, opcionalmente fusionado a un anillo cicloalquilo(C₃-C₈), heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo. En una realización adicional, R¹ y R² tomados conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos representan un sistema de anillo bicíclico, puenteado, de 7 a 9 miembros, opcionalmente fusionado a un resto fenilo.

De manera adecuada, R³ es hidrógeno, alquilo(C₁-C₈), haloalquilo(C₁-C₈), alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), cicloalquilo(C₃-C₆), cicloalquenilo(C₅-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆)alquilo(C₁-C₄), cicloalquenilo(C₅-C₆)alquilo(C₁-C₄), o arilalquilo(C₁-C₄); en el que el resto arilo del arilalquilo(C₁-C₄) está opcionalmente sustituido una a tres veces, independientemente, por halógeno, alquilo(C₁-C₄), o -CF₃.

En otra realización, R³ es hidrógeno, alquilo(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), alquenilo(C₃-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆), cicloalquenilo(C₅-C₆)alquilo(C₁-C₄), o fenilalquilo(C₁-C₄); en el que el resto fenilo del fenilalquilo(C₁-C₄) está opcionalmente sustituido una a tres veces, independientemente, por halógeno, alquilo(C₁-C₄), o -CF₃. En una realización adicional, R³ es alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆)alquilo(C₁-C₄). En realizaciones seleccionadas, R³ es etilo, isobutilo, o secbutilo. En realizaciones seleccionadas adicionales, R³ es ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, o ciclohexilmetilo. En otra realización seleccionada adicional, R³ es ciclopropilmetilo. En una realización adicional, R³ es fenilalquilo(C₁-C₄), en la que el resto fenilo está opcionalmente sustituido una a dos veces, independientemente, por halógeno, alquilo(C₁-C₄), o -CF₃. En una realización seleccionada, R³ es fenetilo.

Una realización particular de la invención es un compuesto de Fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, en el que:

R¹ y R² están cada uno independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₇), bicicloalquilo(C₇-C₉), heterocicloalquilo, cicloalquilo(C₃-C₇)alquilo(C₁-C₄), fenilo, heteroarilo, fenilalquilo(C₁-C₄), y heteroarilalquilo(C₁-C₄);

en la que cualquier grupo alquilo(C₁-C₆) está opcionalmente sustituido una a tres veces, independientemente, por cicloalquilo(C₃-C₆), -CF₃, ciano, -CO₂alquilo(C₁-C₄), hidroxilo, o alcoxi(C₁-C₄);

y en la que cualquier grupo cicloalquilo, bicicloalquilo, o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido una a tres veces, independientemente, por alquilo(C₁-C₄), -CF₃, ciano, -CO₂alquilo(C₁-C₄), hidroxilo, alcoxi(C₁-C₄), fenilo, o fenilalquilo(C₁-C₂), en la que el resto fenilo de dicho fenilo o fenilalquilo(C₁-C₂) está opcionalmente sustituido una a tres veces, independientemente, por halógeno, -CF₃, alquilo(C₁-C₄), hidroxilo, o alcoxi(C₁-C₄);

y en la que cualquier grupo fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido una a tres veces, independientemente, por halógeno, alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆), -CF₃, ciano, -CO₂alquilo(C₁-C₄), -SO₂alquilo(C₁-C₄), hidroxilo, alcoxi(C₁-C₄), fenilo, heteroarilo, fenilalquilo(C₁-C₂), o heteroarilalquilo(C₁-C₂);

en la que cualquier resto fenilo o heteroarilo de dicho fenilo, heteroarilo, fenilalquilo(C₁-C₂), o heteroarilalquilo(C₁-C₂) está opcionalmente substituido una a tres veces, independientemente, por halógeno, -CF₃, o alquilo(C₁-C₄);

5 y en la que cualquier cicloalquilo(C₃-C₆) está opcionalmente substituido una a tres veces, independientemente, por alquilo(C₁-C₄), fenilo, o heteroarilo;

en la que dicho fenilo o heteroarilo está opcionalmente substituido una a tres veces, independientemente, por halógeno, -CF₃, o alquilo(C₁-C₄);

o R¹ y R² tomados conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos representan un anillo saturado o insaturado de 5 a 6 miembros, opcionalmente fusionado a un resto fenilo;

10 o R¹ y R² tomados conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos representan un anillo bicíclico, puenteado, de 7 a 9 miembros, opcionalmente fusionado a un resto fenilo; y

R³ es alquilo(C₁-C₆) o cicloalquilo(C₃-C₆)alquilo(C₁-C₂).

Otra realización particular de la invención es un compuesto de Fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, en el que:

15 R¹ y R² tomados conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos representan un anillo saturado o insaturado de 5 a 6 miembros, opcionalmente fusionado a un resto fenilo; y

R³ es alquilo(C₁-C₆) o cicloalquilo(C₃-C₆)alquilo(C₁-C₂).

Otra realización particular de la invención es un compuesto de Fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, en el que:

20 R¹ y R² tomados conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos representan 2.3-dihidro-1H-indol-1-ilo; y

R³ es alquilo(C₁-C₆) o cicloalquilo(C₃-C₆)alquilo(C₁-C₂).

Otra realización particular de la invención es un compuesto de Fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, en el que:

25 R¹ es heteroarilo opcionalmente substituido una a dos veces, independientemente, por halógeno, alquilo(C₁-C₄), -CF₃, ciano, -CO₂alquilo(C₁-C₄), hidroxilo, o alcoxi(C₁-C₄); en el que dicho heteroarilo está seleccionado entre el grupo que consiste en furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, e isotiazolilo; y

R² es hidrógeno o metilo;

30 R³ es alquilo(C₁-C₆) o cicloalquilo(C₃-C₆)alquilo(C₁-C₂).

Otra realización particular de la invención es un compuesto de Fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, en el que:

35 R¹ es tiadiazolilo, opcionalmente substituido por halógeno, alquilo(C₁-C₄), -CF₃, ciano, -CO₂alquilo(C₁-C₄), fenilo, ciano, -CO₂alquilo(C₁-C₄), o alcoxi(C₁-C₄); en el que dicho cicloalquilo(C₃-C₆) está opcionalmente substituido por alquilo(C₁-C₄);

R² es hidrógeno o metilo; y

R³ es alquilo(C₁-C₆) o cicloalquilo(C₃-C₆)alquilo(C₁-C₂).

Los compuestos específicos de Fórmula (I) son:

40 4-amino-N-[(1S,2E)-4-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1-etil-4-oxo-2-buten-1-il]tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida; y

4-amino-N-[(1S,2E)-4-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1-(2-metilpropil)-4-oxo-2-buten-1-il]tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;

o sales aceptables farmacéuticamente de los mismos.

45 La invención incluye igualmente varios isómeros de los compuestos de Fórmula (I) y mezclas de los mismos. "Isómero" se refiere a compuestos que tienen la misma composición y peso molecular, pero que difieren en las propiedades físicas y/o químicas. La diferencia estructural puede ser en la constitución (isómeros geométricos) o en la capacidad

para rotar el plano de la luz polarizada (estereoisómeros). Los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) contienen uno o más centros asimétricos, denominados igualmente como centros quirales, y, por ello, pueden existir como enantiómeros, diastereómeros, u otras formas estereoisoméricas individuales, o como mezclas de los mismos. Todas dichas formas isoméricas están incluidas dentro de la presente invención, incluyendo las mezclas de los mismos.

Los centros quirales pueden estar igualmente presentes en un sustituyente tal como un grupo alquilo. Cuando en la estereoquímica de un centro quiral presente en la Fórmula (I), o en cualquier estructura química ilustrada en la presente invención, no se especifique la estructura, se da por entendido que abarca cualquier estereoisómero y todas las mezclas de los mismos. De acuerdo con ello, los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) que contienen uno o más centros quirales pueden usarse como mezclas racémicas, mezclas enantiómericamente enriquecidas, o como estereoisómeros individuales enantiómericamente puros.

Los estereoisómeros individuales de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) que contienen uno o más centros asimétricos, pueden resolverse mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, dicha resolución puede llevarse a cabo (1) mediante la formación de sales, complejos u otros derivados diastoméricos; (2) mediante reacción selectiva con un reactivo específico estereoisómero, por ejemplo, mediante oxidación o reducción enzimática; o (3) mediante cromatografía gas-líquido o líquida en un medioambiente quiral, por ejemplo, sobre un soporte quiral tal como sílice con un ligando quiral unido o en la presencia de un disolvente quiral. El técnico experto comprenderá que, cuando el estereoisómero deseado se convierte en otra entidad química mediante uno de los procedimientos de separación anteriormente descritos, se requiere una etapa adicional para liberar la forma deseada. Como alternativa, los estereoisómeros específicos pueden sintetizarse mediante síntesis asimétrica usando reactivos, substratos, catalizadores o disolventes ópticamente activos, o mediante la conversión de un enantiómero en el otro mediante transformación asimétrica.

La invención incluye igualmente varias formas deuteradas de los compuestos de Fórmula (I). Cada átomo de hidrógeno disponible unido a un átomo de carbono puede ser reemplazado independientemente con un átomo de deuterio. Una persona con experiencia normal en la técnica sabe cómo sintetizar formas deuteradas de los compuestos de Fórmula (I). Por ejemplo, los α -aminoácidos α -deuterados se encuentran comercialmente disponibles o pueden prepararse mediante técnicas convencionales (véase, por ejemplo, Elemes, Y., y Ragnarsson, U., J. Chem. Soc., Pekin Trans. 1, vol. 6, págs., 537-540, (1996)). Empleando dichos compuestos de acuerdo con el Esquema 1, más adelante, es posible la preparación de compuestos de Fórmula (I), en los cuales el átomo de hidrógeno en el centro quiral está reemplazado con un átomo de deuterio. De manera similar, los α -aminoácidos en los cuales han sido incorporados átomos de deuterio dentro de las cadenas laterales, se encuentran comercialmente disponibles o pueden prepararse mediante técnicas convencionales. Empleando dichos compuestos de acuerdo con el Esquema 1, más adelante, es posible la preparación de compuestos de Fórmula (I), en los cuales se han incorporado átomos de deuterio en R^3 . Adicionalmente, el reemplazo del reactivo de hidruro de aluminio y litio con aluminio y litio deuterado, de acuerdo con el Esquema 1, más adelante, permite la sustitución de deuterio en la posición β de la butenamida de los compuestos de Fórmula (I).

El término "disolvente" se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto y un disolvente. Dichos disolventes para los fines de la invención pueden no interferir con la actividad biológica del soluto. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero sin limitarse a ellos, agua, metanol, etanol y ácido acético. Preferiblemente, el disolvente usado es un disolvente aceptable farmacéuticamente. Los ejemplos de disolventes aceptables farmacéuticamente adecuados incluyen, sin limitación, agua, etanol y ácido acético. Los solvatos en los cuales el agua es la molécula disolvente, se denominan típicamente como "hidratos". Los hidratos incluyen composiciones que contienen cantidades estequiométricas de agua, así como composiciones que contienen cantidades variables de agua. Los solvatos, particularmente los hidratos, de los compuestos de Fórmula (I) y las sales de los mismos, entran dentro del alcance de la invención.

Cuando un compuesto divulgado o su sal se nombra o representa mediante una estructura, se sobreentiende que el compuesto o sal, incluyendo solvatos (particularmente, hidratos) de los mismos, puede existir en formas cristalinas, formas no cristalinas o una mezcla de las mismas. El compuesto o sal, o solvatos (particularmente hidratos) del mismo, puede mostrar igualmente polimorfismo (es decir, la capacidad de presentarse en forma cristalinas diferentes). Estas formas cristalinas diferentes se conocen típicamente como "polimorfos". Se sobreentiende que, cuando se nombra o representa por su estructura, el compuesto divulgado, o solvatos (particularmente, hidratos) de los mismos, se incluye igualmente todas las polimorfos de los mismos. Los polimorfos tienen la misma composición química pero difieren en el empaquetamiento, disposición geométrica, y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Por ello, los polimorfos, pueden tener propiedades físicas diferentes tales como forma, densidad, dureza, deformabilidad, estabilidad, y propiedades de disolución. Típicamente, los polimorfos muestran puntos de fusión, espectros IR, y patrones de difracción de energía de rayos X diferentes, los cuales pueden usarse para identificación. Un experto normal en la técnica comprenderá que pueden producirse polimorfos diferentes, por ejemplo, cambiando o ajustando las condiciones usadas en la cristalización/recristalización del compuesto.

Debido a su potencial uso en medicina, las sales de los compuestos de Fórmula (I) son preferiblemente aceptables farmacéuticamente. Las sales aceptables farmacéuticamente adecuadas pueden incluir sales de adición de ácido o base. La presente invención proporciona igualmente la conversión de una sal aceptable farmacéuticamente de un

compuesto de esta invención, por ejemplo, una sal hidrocioruro, en otra sal aceptable farmacéuticamente de un compuesto de esta invención, por ejemplo, una sal sulfato.

Tal como se usa en la presente invención, el término "aceptable farmacéuticamente" significa un compuesto que es adecuado para uso farmacéutico. Las sales y solvatos (por ejemplo, hidratos e hidratos de sales) de los compuestos de la invención que son adecuados para uso en medicina son aquellas en las que el contraíón o disolvente asociado es aceptable farmacéuticamente. No obstante, las sales y solvatos que tienen contraíones o disolventes asociados no aceptables farmacéuticamente entran dentro del alcance de la presente invención, por ejemplo, para uso como compuestos intermedios en l preparación de otros compuestos de la invención y sus sales y solvatos.

Los compuestos de fórmula (I) tienen uno o más nitrógeno(s) básico suficiente para formar sales de adición de ácido aceptables farmacéuticamente, mediante tratamiento con un ácido adecuado. Los ácidos adecuados incluyen ácidos inorgánicos aceptables farmacéuticamente y ácidos orgánicos aceptables farmacéuticamente. Las sales de adición de ácido aceptables farmacéuticamente representativas incluyen sales acetato, aspartato, benenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato cálcico, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, dihidrocioruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, formiato, fumarato, galacturonato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexanoato, hidrobromuro, hidrocioruro, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, propionato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tannato, tartrato, teoclaro, y tosilaro.

Otras repeticiones de compuestos de la invención tienen un grupo funcional ácido, lo suficientemente ácido para formar sales. Las sales representativas incluyen sales de metal aceptables farmacéuticamente, tales como sales de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, aluminio, y cinc; carbonatos y bicarbonatos de un catión de metal aceptable farmacéuticamente tal como sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, aluminio, y cinc; amins primarias, secundarias, y terciarias, orgánicas, aceptables farmacéuticamente, incluyendo amins alifáticas, amins aromáticas, diaminas alifáticas, e hidroxil alquilaminas tales como metilamina, etilamina, 2-hidroxietilamina, dietilamina, trietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, ciclohexilamina, trietanolamina, colina, arginina, lisina, e histidina.

Otras sales no aceptables farmacéuticamente, por ejemplo, trifluoroacetato, pueden usarse, por ejemplo en el aislamiento de compuestos de la invención, y están incluidas dentro del alcance de esta invención.

La invención incluye dentro de su alcance todas las formas estequiométricas y no estequiométricas posibles de las sales de los compuestos de Fórmula (I).

Los expertos en la técnica comprenderán que ciertos derivados protegidos de compuestos de Fórmula (I), los cuales pueden formarse antes de la fase de protección final, puedan no poseer actividad farmacológica como tal, pero, en ciertos casos, pueden administrarse oralmente o parenteralmente y, después de ello, metabolizarse en el cuerpo para formar compuestos de la invención que son activos farmacológicamente. Por ello, dichos derivados pueden describirse como "profármacos" (los cuales no forman parte de la invención).

Además, ciertos compuestos de la invención pueden actuar como profármacos de otros compuestos de la invención. Los ejemplos de profármacos adecuados para los compuestos de la presente invención se describen en *Drugs of Today*, Vol. 19, No. 9, págs., 499-538, (1983) y en *Topics in Chemistry*, capítulo 31, págs., 306-316 y en *Design of Prodrugs*, por H. Bundgaard, Elsevier, Capítulo 1, (1985) (las divulgaciones de dichos documentos se incorporan en la presente invención como referencia). Además, los expertos en la técnica comprenderán que ciertos restos, conocidos por los expertos en la técnica como "pro-restos" (los cuales no forman parte de la invención), por ejemplo tal como se describen por H. Bundgaard en *Design of Prodrugs* (la divulgación de dicho documento se incorpora en la presente invención como referencia), puedan colocarse sobre las funcionalidad apropiadas cuando dichas funcionalidades están presentes dentro de los compuestos de la invención. Los "pro-restos" preferidos para compuestos de la invención incluyen derivados éster, éster carbonato, semi-éster, éster fosfato, éster nitro, éster sulfato, sulfóxido, amida, carbamato, azo-, fosfamida, glucósido, éter, acetal, y cetal de los compuestos de Fórmula (I).

Los compuestos de la invención inhiben la enzima de catepsina C y pueden ser útiles en el tratamiento de afecciones en las que la patología básica es (al menos en parte) atribuible a implicaciones de la catepsina C o en afecciones en las que la inhibición de catepsina C ofrece algunos beneficios clínicos, incluso considerando que la patología básica no es atribuible (incluso en parte) a implicaciones de la catepsina C. Los ejemplos de dichas afecciones incluyen EPOC, artritis reumatoide, osteoartritis, asma, y esclerosis múltiple. De acuerdo con ello, en otro aspecto, la invención está dirigida a compuestos para uso en procedimientos de tratamiento de dichas afecciones.

Tal como se usa en la presente invención, "tratamiento" en referencia a un estado, significa (1) la mejora del estado a tratar o una o más de las manifestaciones biológicas del estado a tratar, (2) la interferencia con (a) uno o más de los puntos en la cascada biológica que conduce a, o es responsable, del estado a tratar, o (b) una o más de las manifestaciones biológicas del estado a tratar, o (3) el alivio de uno o más de los síntomas o efectos asociados con el estado a tratar.

Una "cantidad eficaz" significa la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal l humano que está siendo buscada, por ejemplo, por un investigador o médico. Además, el término "cantidad eficaz terapéuticamente" significa cualquier cantidad que, comparada con un sujeto

correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, da como resultado un tratamiento mejorado, curación, prevención, o mejoramiento de una enfermedad, trastorno, o efecto secundario, o una disminución en la velocidad de avance de una enfermedad o trastorno. El término incluye igualmente dentro de su alcance cantidades eficaces para potenciar la función fisiológica normal.

5 Tal como se usa en la presente invención, "paciente" se refiere a un humano o animal.

Los compuestos de la invención pueden administrarse por cualquier vía de administración adecuada, incluyendo tanto la administración sistémica como la administración tópica. La administración sistémica incluye la administración oral, administración parenteral, administración transdérmica, administración rectal, y la administración por inhalación. La administración parenteral se refiere a vías de administración distintas de la entérica, transdérmica, o mediante
10 inhalación, y es, típicamente, mediante inyección o infusión. La administración parenteral incluye la inyección o infusión intravenosa, intramuscular, y subcutánea. La inhalación se refiere a la administración dentro de los pulmones del paciente, en lugar de inhalarse a través de la boca o a través de las vías nasales. La administración tópica incluye la aplicación a la piel, así como la administración intraocular, ótica, intravaginal, e intranasal.

Los compuestos de la invención pueden administrarse de una vez o de acuerdo con un régimen de dosificación, en el que un cierto número de dosis son administradas a intervalos de tiempo variables durante un periodo de tiempo dado. Por ejemplo, las dosis pueden administrarse una, dos, tres, o cuatro veces al día. Las dosis pueden administrarse hasta que se alcance el efecto terapéutico deseado, o indefinidamente para mantener el efecto terapéutico deseado. Los regímenes de dosificación adecuados para un compuesto de la invención dependen de las propiedades farmacocinéticas de dicho compuesto, tal como absorción, distribución, y vida media, lo cual puede ser determinado por el médico experto. Además, los regímenes de dosificación adecuados, que incluyen la cantidad administrada y la duración de dichos regímenes a la que son administrados, para un compuesto de la invención, dependen del estado a tratar, la severidad del estado a tratar, la edad y estado físico del paciente a tratar, la historia médica del paciente a tratar, la naturaleza de la terapia concurrente, la vía particular de administración elegida, el efecto terapéutico deseado, y factores similares dentro del conocimiento y experiencia del médico experto. Se da por sobreentendido además por dichos médicos expertos, que los regímenes de dosificación adecuados pueden requerir ajustes dada una respuesta de un paciente individual al régimen de dosificación o a lo largo del tiempo, como cambio necesario para el paciente individual. Las dosificaciones diarias típicas varían desde 1 mg hasta 1000 mg.
15
20
25

La invención incluye el uso de compuestos de la invención para la preparación de una composición para el tratamiento p mejora de enfermedades medidas por la enzima de catepsina C, en un sujeto que la necesita, en el que la composición comprende una mezcla de uno o más de los compuestos de la invención y un excipiente aceptable farmacéuticamente opcional.
30

La invención incluye además compuestos de la invención como una sustancia terapéutica activa, en particular en el tratamiento de enfermedades mediadas por la enzima de catepsina C. Específicamente, la invención incluye compuestos de la invención en el tratamiento de la EPOC, artritis reumatoide, osteoartritis, asma, y esclerosis múltiple.

35 En otro aspecto, la invención incluye el uso de compuestos de la invención en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de los trastornos anteriores.

Composiciones

Los compuestos de la invención se formularán, normalmente, pero no necesariamente, en forma de una composición farmacéutica antes de la administración a un paciente. De acuerdo con ello, en otro aspecto, la invención está dirigida a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y un excipiente aceptable farmacéuticamente.
40

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse y envasarse a granel, del que puede extraerse una cantidad eficaz de un compuesto de la invención y, a continuación, administrarse a un paciente, tal como en forma de polvos, jarabes, y soluciones para inyección. Como alternativa, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse y envasarse en una forma de dosificación unitaria, en la que cada unidad físicamente discreta contiene una cantidad eficaz de un compuesto de la invención. Cuando se preparan en forma de dosificación unitaria, las composiciones farmacéuticas de la invención contienen, típicamente, desde 1 mg hasta 1000 mg.
45

Las composiciones farmacéuticas de la invención contienen, típicamente, un compuesto de la invención. No obstante, en ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la invención contienen más de un compuesto de la invención. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la invención contienen dos compuestos de la invención. Además, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden opcionalmente comprender, además, uno o más compuestos activos farmacéuticamente adicionales. Al contrario, las composiciones farmacéuticas de la invención contienen, típicamente, más de un excipiente aceptable farmacéuticamente. Sin embargo, en ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la invención contienen un excipiente aceptable farmacéuticamente.
50
55

Tal como se usa en la presente invención, "excipiente aceptable farmacéuticamente" significa un material, composición o vehículo implicado en dar forma o consistencia a la composición y el cual es seguro cuando se administra a

un paciente. Cada excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la composición farmacéutica cuando se mezclan, de manera tal que se eviten aquellas interacciones que reducirían substancialmente la eficacia del compuesto de la invención cuando se administra a un paciente y las interacciones que darían como resultado que las composiciones farmacéuticas no fueran aceptables farmacéuticamente. Además, cada excipiente debe ser, por supuesto, de pureza lo suficientemente alta como para hacerlo aceptable farmacéuticamente.

Los compuestos de la invención y el excipiente o excipientes aceptables farmacéuticamente se formularán, típicamente, en una forma de dosificación adaptada para administración al paciente por la vía de administración deseada. Por ejemplo, las formas de dosificación incluyen las adaptadas para (1) administración oral tal como comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, píldoras, trociscos, polvos, jarabes, elixires, suspensiones, soluciones, emulsiones, bolsitas, y sellos; (2) administración parenteral tal como soluciones estériles, suspensiones, y polvos para reconstitución; (3) administración transdérmica tal como parches transdérmicos; (4) administración rectal tal como supositorios; (5) inhalación tal como aerosoles y soluciones; y (6) administración tópica tal como cremas, ungüentos, lociones, soluciones, pastas, espráis, espumas, y geles.

Los excipientes aceptables farmacéuticamente adecuados variarán dependiendo de la forma de dosificación particular elegida. Además, los excipientes aceptables farmacéuticamente adecuados pueden elegirse para una función particular a la cual puedan servir en la composición. Por ejemplo, ciertos excipientes aceptables farmacéuticamente pueden elegirse por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación unitarias. Ciertos excipientes aceptables farmacéuticamente pueden elegirse por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación estables. Ciertos excipientes aceptables farmacéuticamente pueden elegirse por su capacidad para facilitar el llevar o transportar el compuesto o compuestos de la invención una vez administrados al paciente desde un órgano, o parte del cuerpo, a otro órgano, o parte del cuerpo. Ciertos excipientes aceptables farmacéuticamente pueden elegirse por su capacidad para potenciar la adaptabilidad del paciente.

Los excipientes adecuados farmacéuticamente adecuados incluyen los siguientes tipo de excipientes: diluyentes, cargas, aglomerantes, desintegrantes, lubricantes, deslizantes, agentes de granulación, agentes de recubrimiento, agentes humectantes, disolventes, co-disolventes, agentes de suspensión, emulsificadores, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes enmascaradores del aroma, agentes colorantes, agentes anti-apelmazantes, humectantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes incrementadores de la viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizadores, tensioactivos, y agentes de tamponación. El técnico experto comprenderá que ciertos excipientes aceptables farmacéuticamente pueden servir para más de una función y pueden servir para funciones alternativas, dependiendo de la cantidad del excipiente presente en la formulación y de qué otros ingredientes están presentes en la formulación.

Los técnicos expertos poseen el conocimiento y experiencia en la técnica para permitirles seleccionar los excipientes aceptables farmacéuticamente adecuados en las cantidades apropiadas para uso en la invención. Además, existe un cierto número de recursos disponibles para el técnico experto que describen excipientes aceptables farmacéuticamente y que pueden ser útiles en la selección de los excipientes aceptables farmacéuticamente adecuados. Los ejemplos incluyen la Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), y The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the pharmaceutical Press).

Las composiciones farmacéuticas de la invención se preparan usando técnicas y procedimientos conocidos para los expertos en la técnica. Algunos de los procedimientos comúnmente usados en la técnica se describen en la Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

En un aspecto, la invención está dirigida a una forma de dosificación oral sólida tal como un comprimido o cápsula que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la invención y un diluyente o carga. Los diluyentes y cargas adecuadas incluye lactosa, sacarosa, dextrosa, manitol, sorbitol, almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata, y almidón pre-gelatinizado), celulosa y sus derivados (por ejemplo, celulosa microcristalina), sulfato cálcico, y fosfato cálcico dibásico. La forma de dosificación sólida oral pueden comprender, además, un aglomerante. Los aglomerantes adecuados incluyen almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata, y almidón pre-gelatinizado), gelatina, goma arábiga, alginato sódico, ácido algínico, tragacanto, goma guar, povidona, y celulosa y sus derivados (por ejemplo, celulosa microcristalina). La forma de dosificación oral sólida puede comprender, además, un desintegrante. Los desintegrantes adecuados incluyen crospovidona, glicolato de almidón sódico, croscarmelosa, ácido algínico, y carboximetil celulosa sódica. La forma de dosificación oral sólida puede comprender, además, un lubricante. Los lubricantes adecuados incluyen ácido esteárico, estearato magnésico, estearato cálcico, y talco.

En otro aspecto, la invención está dirigida a una forma de dosificación adaptada para administración a un paciente mediante inhalación. Por ejemplo, el compuesto de la invención puede inhalarse dentro de los pulmones en forma de un polvo seco, un aerosol, una suspensión, o una solución.

Las aplicaciones en polvo sólido para suministro al pulmón mediante inhalación comprenden, típicamente, un compuesto de la invención en forma de un polvo finamente dividido, conjuntamente con uno o más excipientes aceptables farmacéuticamente en forma de polvos finamente divididos. Los excipientes aceptables farmacéuticamente

particularmente adecuados para uso en polvos secos son conocidos para los expertos en la técnica, e incluyen lactosa, almidón, manitol, y mono-, di-, y polisacáridos.

5 El polvo seco puede administrarse al paciente vía un reservorio inhalador de polvo seco (RDPI) que tiene un reservorio adecuado para almacenamiento múltiple (dosis no medidas) de medicamento en forma de polvo seco. Los RDPI incluyen, típicamente, unos medios para la medición de cada dosis de medicamento a partir del reservorio a una posición de suministro. Por ejemplo, los medios de medición pueden comprender una copa de medición, que es

10 Como alternativa, el polvo seco puede presentarse en cápsulas (por ejemplo, gelatina o plástico), cartuchos, o envases blíster para uso en un inhalador de polvo seco multi-dosis (MDPI). Los MDPIs son inhaladores en los que el medicamento está comprendido dentro de un envase multi-dosis que contiene (o, dicho de otra forma, lleva) dosis definidas múltiples (o partes de las mismas) de medicamento. Cuando el polvo seco se presenta en forma de un envase blíster, este comprende múltiples blíster para contener el medicamento en forma de polvo seco. Los blíster están típicamente dispuestos en forma regular para facilitar la liberación del medicamento a partir de los mismos.

15 Por ejemplo, los blíster pueden estar dispuestos en una forma generalmente circular sobre un envase blíster en forma de disco o los blíster pueden ser de forma alargada, comprendiendo, por ejemplo, una tira o una cinta. Cada cápsula, cartucho, o blíster, puede contener, por ejemplo, entre 20 µg-10 mg del compuesto de la invención.

20 Los aerosoles pueden formarse mediante la suspensión o disolución de un compuesto de la invención en un propulsor licuado. Los propulsores adecuados incluyen halocarburos, hidrocarburos, y otros gases licuados. Los propulsores representativos incluyen: triclorofluorometano (propulsor 11), diclorofluorometano (propulsor 12), diclorotetrafluoroetano (propulsor 114), tetrafluoroetano (HFA-134a), 1,1-difluoroetano (HFA.152^a), difluorometano (HFA-32), pentafluoroetano (HFA-12), heptafluoropropano (HFA-227a), perfluoropropano, perfluorobutano, perfluoropentano, butano, isobutano, y pentano. Los aerosoles que comprenden un compuesto de la invención se administrarán, típicamente, a un paciente con un inhalador de dosis medida (MDI). Dichos dispositivos son conocidos para los expertos en la

25 técnica.

Los aerosoles pueden contener excipientes aceptables farmacéuticamente adicionales típicamente usados con inhaladores de dosis múltiples, tales como tensioactivos, lubricantes, co-disolventes y otros excipientes, para mejorar la estabilidad física de la formulación, para mejorar el rendimiento de la válvula, para mejorar la solubilidad, o para mejorar el sabor.

30 Las suspensiones y soluciones que comprenden un compuesto de la invención pueden igualmente administrarse a un paciente vía un nebulizador. El agente disolvente o de suspensión usado para la nebulización puede ser cualquier líquido aceptable farmacéuticamente tal como agua, solución salina acuosa, alcoholes o glicoles, por ejemplo, etanol, alcohol isopropílico, glicerol, propileno glicol, polietileno glicol, etc., o mezclas de los mismos. Las soluciones salinas usan sales que muestran poca o ninguna actividad farmacológica después de administración. Tanto las sales orgánicas, tales como sales halógenas de metal alcalino o amonio, por ejemplo, cloruro sódico, cloruro potásico, o sales orgánicas, tales como sales de potasio, sodio y amonio, de ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido acético, ácido tartárico, etc., pueden usarse para este fin.

35

Otros excipientes aceptables farmacéuticamente pueden agregarse a la suspensión o solución. El compuesto de la invención puede estabilizarse mediante la adición de un ácido inorgánico, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y/o ácido fosfórico; un ácido orgánico, por ejemplo, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido acético, y ácido tartárico, etc., un agente acomplejante tal como EDTA o ácido cítrico y sales de los mismos; o un antioxidante tal como vitamina E o ácido ascórbico. Estos pueden usarse solos o conjuntamente para estabilizar el compuesto de la invención. Pueden agregarse conservantes tales como cloruro de benzalconio, o ácido benzoico y sales de los mismos. Puede agregarse tensioactivo, en particular, para mejorar la estabilidad física de las suspensiones. Estos

40

45 incluyen lecitina, dioctilsulfosuccinato sódico, ácido oleico y ésteres de sorbitano.

Procedimientos de preparación

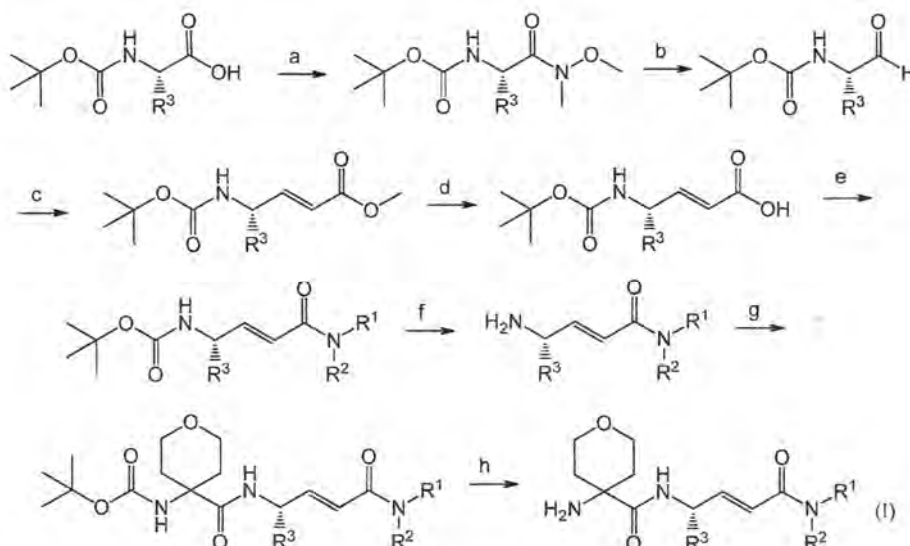
Los compuestos de Fórmula (I) pueden obtenerse usando procedimientos de síntesis ilustrados en los Esquemas más adelante o diseñarse en base al conocimiento de un químico orgánico experto. Las síntesis proporcionadas en estos Esquemas son aplicables para la producción de compuestos de la invención que tienen una diversidad de grupos R¹-R³ diferentes usando precursores apropiados, los cuales son adecuadamente protegidos si es necesario, para lograr compatibilidad con las reacciones descritas en la presente invención. La subsiguiente desprotección, cuando es necesaria, proporciona, a continuación, compuestos de la naturaleza divulgada de manera general. Aunque los Esquemas se muestran únicamente con compuestos de Fórmula (I), son ilustrativos de procedimientos que pueden usarse para obtener los compuestos de la invención.

50

55 Los nombres de los compuestos se generaron usando el programa de software denominado ACD/Name Pro V6.02, disponible de Advanced Chemistry Development, Inc., 110 Yonge Street, 14th Floor, Toronto, Ontario, Canada, MSC 1T4 ([ht-tp://www.acdlabs.com/](http://www.acdlabs.com/)).

Tal como se muestra en el Esquema 1, los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse en una secuencia multi-etapa partiendo de un α -aminoácido Boc-prottegido, tal como el ácido (2S)-2-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino)-butanoico comercialmente disponible o *N*-*terc*-butoxicarbonil)-L-leucina. La formación de un derivado amida apropiado, tal como la amida de Weinreb, usando una amina o sal de amina apropiada, tal como hidrocloreuro de *N*,*O*-dimetilhidroxilamina, con un reactivo de acoplamiento apropiado, tal como 1,1'-carbonyldimidazol, y una base apropiada, tal como DIPEA, en un disolvente apropiado, tal como CH₂Cl₂, seguido de reducción con un agente de reducción apropiado, tal como LiAlH₄, en un disolvente apropiado, tal como Et₂O, proporciona el aldehído requerido. La formación de enoato con un reactivo de olefinación apropiado, tal como (trifenilfosforanilideno) acetato de metilo, en un disolvente adecuado, tal como Et₂O, está seguida por la hidrólisis éster con un reactivo apropiado, tal como LiOH, en un sistema disolvente apropiado, tal como THF, MeOH, y agua. Esto está seguido por la formación de enlace amida con una amina cíclica o acíclica apropiada y un reactivo o reactivos de acoplamiento adecuados, tal como el reactivo [®]T3P o BOP, y una base apropiada, tal como Et₃N, o DIPEA, en un disolvente apropiado, tal como CH₂Cl₂ o DMF. La Boc-desprotección con un reactivo apropiado, tal como TFA, está seguida por el acoplamiento de la amina liberada con ácido 4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico, con un reactivo o reactivos de acoplamiento adecuados, tal como [®]T3P, y una base apropiada, tal como Et₃N, en un disolvente apropiado, tal como CH₂Cl₂. La Boc-desprotección con un reactivo apropiado, tal como HCl, da como resultado la formación de los compuestos deseados de Fórmula (I), los cuales pueden aislarse como la forma de sal correspondiente o convertirse en la base libre usando técnicas convencionales.

Esquema I



Reactivos y condiciones: a) HCl-HN(OCH₃)CH₃, DIPEA, 1,1'-carbonyldimidazol, CH₂Cl₂; b) LiAlH₄, Et₂O; c) Ph₃P=CHCO₂CH₃, Et₂O; d) LiOH, THF, MeOH, agua; e) HNR¹R², [®]T3P, EtOAc, Et₃N, CH₂Cl₂ o HNR¹R², reactivo BOP, DIPEA, DMF; f) TFA, CH₂Cl₂; g) ácido 4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico, [®]T3P, EtOAc, Et₃N, CH₂Cl₂; h) HCl, isopropanol.

25 Ejemplos de síntesis

La invención se describirá a continuación con referencia a los ejemplos siguientes, los cuales son únicamente ilustrativos y no deben considerarse como una limitación del alcance de la invención. Todas las temperaturas están dadas en grados Celsius, todos los disolventes son de la más alta pureza disponible y todas las reacciones se desarrollan bajo condiciones anhidras, en una atmósfera de argón (Ar) o nitrógeno (N₂), en caso necesario.

30 Se usaron placas de capa fina Analtech Silica Gel GF y E. Merck Silica Gel 60 F-254 para la cromatografía de capa fina. Tanto la cromatografía ultrarrápida como de gravedad se llevaron a cabo sobre gel de sílice E. Merck Kieselgel 60 (malla 230-400). El sistema CombiFlash[®] usado para purificación en esta solicitud se adquirió a Isco, Inc. La purificación CombiFlash[®] se llevó a cabo usando columnas de gel de sílice pre-empaquetadas, un detector con longitud de onda UV a 254 nm y una diversidad de disolventes o de combinaciones de disolventes. La HPLC preparativa se realizó usando un Gilson Preparative System con detección UV de longitud de onda variable o un sistema Agilent Mass Directed AutoPrep (MDAP) tanto con detección UV de masa como de longitud de onda variable. Se usaron una diversidad de columnas de fase inversa, por ejemplo, Luna 5u C18(2) 100A, SunFire C18, XBridge C18, dependiendo la elección del soporte de columna de las condiciones usadas en la purificación. Los compuestos se eluyeron usando un gradiente de CH₃CN y agua. En condiciones neutras se usó un gradiente de CH₃CN y agua sin modificador adicional, en condiciones ácidas se usó un modificador ácido, usualmente TFA al 0,1% (agregado tanto al CH₃CN como al agua) y en condiciones básicas se usó un modificador básico, usualmente NH₄OH al 0,1% (agre-

gado al agua). La HPLC analítica se llevó a cabo usando un sistema Agilent con detección UV de longitud de onda variable, usando cromatografía de fase inversa con un gradiente de CH₃CN y agua, con un modificador de TFA al 0,05 ó 0,1% (agregado a cada disolvente). La LC-MS se determinó usando o bien un PE Sciex Single Quadrupole LC/MS API-150a, o bien instrumentos Waters ZQ. El compuesto se analizó usando una columna de fase inversa, por ejemplo, ThermoAquasil/Aquasil C18, Acquity UPLC C18, Thermo Hypersil Gold, eluyendo usando un gradiente de CH₃CN y agua con un bajo porcentaje de un modificador ácido, tal como TFA al 0,2% o ácido fórmico al 0,1%.

Los espectros de resonancia magnética nuclear se registraron a 400 MHz usando un espectrómetro Bruker AVANCE 400 o Bruker DPX400. CDCl₃ es deuteriocloroformo. DMSO-d₆ es hexadeuteriodimetilsulfóxido, y MeOD es tetradeuteriometanol. Los desplazamientos químicos se registraron en partes por millón (δ) con excitación atenuada a partir del patrón interno de tetrametilsilano (TMS) o calibrados con respecto a la señal del protón residual en el disolvente de NMR (por ejemplo, CHCl₃ en CDCl₃). Las abreviaturas para los datos de RMN son las siguientes: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, m = multiplete, dd = doblete de dobletes, dt = doblete de tripletes, app = evidente, br = ancho. J indica la constante de acoplamiento de RMN medida en Hertzios. Los puntos de fusión se determinaron usando un aparato Electrothermal 9100 (Electrothermal Engineering Ltd).

El calentamiento de las mezclas de reacción con irradiaciones de microondas se llevó a cabo sobre un microondas Smith Creator (adquirido a Personal Chemistry, Foxbono, MA, actualmente propiedad de Biotage), un Emrys Optimizer (adquirido a Personal Chemistry), o un Explorer (adquirido a CEM, Mathews, NC).

Los cartuchos o columnas conteniendo grupos funcionales a base de polímero (ácido, base, quelatores de metales. Etc.) pueden usarse como parte de la manipulación del compuesto. Las columnas o cartuchos de "amina" se usaron para neutralizar o basificar las mezclas o productos de reacción ácidos. Estas incluyen NH₂ Aminoprpyl SPE-ed SPE Cartridges disponibles de Applied Separations y cartuchos dietilamina SPE, disponibles de United Chemical Technologies, Inc.

Las abreviaturas están listadas en la tabla que figura a continuación. Todas las abreviaturas restantes son tal como se describen en la ACS Style Guide (American Chemical Society, Washington, DC, 1986).

25 **Tabla de abreviaturas**

Reactivo BOP: hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetil-amino)-fosfonio	[®] T3P, anhídrido de ácido propano fosfónico
Et ₃ N: trietilamina	CH ₂ Cl ₂ : diclorometano
DIPEA: <i>N,N</i> -diisopropiletilamina	DMSO: dimetil sulfóxido
TFA: ácido trifluoroacético	THF: tetrahidrofurano
HCL: ácido clorhídrico	DMF: <i>N,N</i> -dimetilformamida
NaHCO ₃ : bicarbonato sódico	EtOAc: acetato de etilo
Na ₂ SO ₄ : sulfato sódico	Et ₂ O: dietil éter
LiAlH ₄ : hidruro de aluminio y litio	MeOH: metanol
ml: mililitro(s)	CH ₃ CN: acetonitrilo
min: minuto(s)	ac: acuoso
h: horas	M: molar
g: gramo(s)	mmol: milimol(s)
mg: miligramo(s)	TA: temperatura ambiente

Compuestos intermedios

Compuesto intermedio 1

((1S)-1-[[metil(metiloxi)amino]carbonil]propil)carbamato de 1,1-dimetiletilo



A una solución de ácido (2S)- 2-(((1,1-dimeteil)oxi)carbonil)amino)butanoico (2,50 g, 12,3 mmol) en THF (15,0 ml), se agregó 1,1'-carbonildiimidazol (2,39 g, 14,8 mmol), en porciones, durante aproximadamente 10 minutos. Después de agitación durante 30 minutos a TA, se agregó una solución de hidrocioruro de *N,O*-dimetilhidroxilamina (1,32 g, 13,5 mmol) y DIPEA (2,36 ml, 13,5 mmol) en DMF (4,0 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA, seguido de concentración al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con HCl ac. 1 M (2x20 ml), NaHCO₃ ac. saturado (2x30 ml), y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del epígrafe (2,60g, 88%), en forma de un aceite incoloro, transparente. LC-MS m/z 247 (M+H)⁺, 0,94 min (tiempo de retención).

10 **Compuesto intermedio 2**

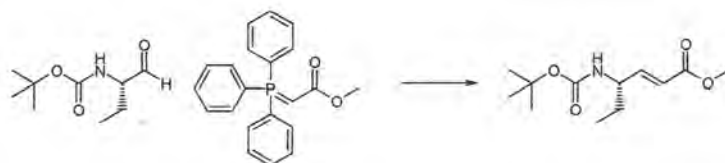
[(1S)-1-formilpropil]carbamato de 1,1-dimeteilto



A una solución de LiAlH₄ (0,453 g, 1,9 mmol) en Et₂O (20 ml) a 0°C, se agregó gota a gota una solución de ((1S)-1-[[metil(metilo)xi]amino]carbonil]propil)carbamato de 1,1-dimeteilto (2,67 g, 10,8 mmol) en Et₂O (15 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0°C y se interrumpió con EtOAc (6,5 ml), seguido de bisulfato potásico acuoso al 5% (6,5 ml). La mezcla de reacción se lavó con HCl acuoso 1 M (3x10 ml), NaHCO₃ ac. saturado (2x30 ml), y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del epígrafe, en forma de un aceite incoloro, transparente.

Compuesto intermedio 3

20 **(2E,4S)-4-(((1,1-dimeteil)oxi)carbonil)amino)-2-hexenoato de metilo**



A una solución agitada de (trifenilfosforanilideno) acetato de metilo (4,35 g, 13,0 mmol) en Et₂O (25 ml) a TA, se agregó una solución del Compuesto Intermedio 2 en Et₂O (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. El sólido se separó mediante filtración y la solución se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía de columna (EtOAc/hexanos al 0-50%) proporcionó el compuesto del epígrafe (1,44 g, 55% en dos etapas), en forma de un aceite incoloro, transparente. LC-MS m/z 244 (M+H)⁺, 0,98 min (tiempo retención).

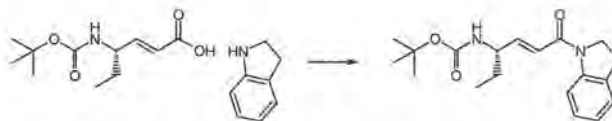
Compuesto intermedio 4

Acido (2E,4S)-4-(((1,1-dimeteil)oxi)carbonil)amino)-2-hexenoico

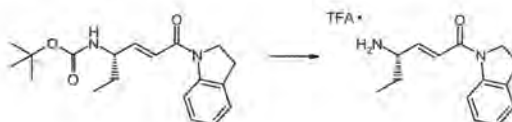


Se agregó LiOH (2,95 g, 123 mmol) a una solución de (2E,4S)-4-(((1,1-dimeteil)oxi)carbonil)amino)-2-hexenoato de metilo (6 g, 24,66 mmol) en THF (50 ml), MeOH (10,00 ml), y agua (50,0 ml). La reacción se agitó durante una noche a TA. Después de 18,5 horas, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para separar el THF y el MeOH. Se agregó agua (40 ml), y la mezcla acuosa se ajustó a pH = 3 con HCl ac. 6 M, tal como se midió mediante papel pH. Se agregó EtOAc (80 ml), las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron bajo presión reducida, y se secaron bajo alto vacío, proporcionando 6,09 g del compuesto del epígrafe. LC-MS m/z 230 (M+H)⁺, 0,77 min (tiempo retención).

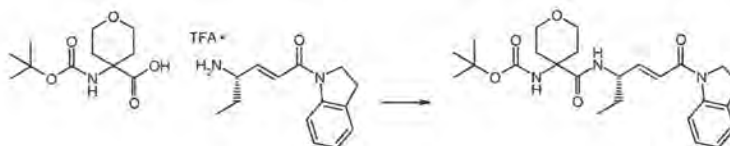
Compuesto intermedio 5

[(1S,2E)-4-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1-etil-4-oxo-2-buten-1-il] carbamato de 1,1-dimetiletilo

Una solución de [®]T3P al 50% en peso en EtOAc (22,00 ml, 37,0 mmol) se agregó gota a gota mediante embudo de adición a una solución de ácido (2E,4S)-4-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino)-2-hexenoico (5,65 g, 24,64 mmol), 2,3-dihidro-1H-indol (2,76 ml, 24,64 mmol), y Et₃N (11 ml, 79 mmol) en CH₂Cl₂ (90 ml) a 0°C (temperatura del baño). Se retiró el hielo del baño, y la reacción se agitó a TA. Después de 30 minutos, la reacción se interrumpió mediante la adición gota a gota de NaHCO₃ ac. saturado (50 ml). Las capas se separaron, y la reacción se lavó con ácido cítrico al 10% (1x50 ml). Las capas orgánicas se concentraron bajo una corriente de nitrógeno y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, proporcionando 7,21 g (89%) del compuesto del epígrafe. LC-MS m/z 331 (M+H)⁺, 1,05 min (tiempo retención).

Compuesto intermedio 6**Trifluoroacetato de [(1S,2E)-4-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1-etil-4-oxo-2-buten-1-il]amina**

Se agregó TFA (25 ml, 324 mmol) a una solución de [(1S,2E)-4-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1-etil-4-oxo-2-buten-1-il] carbamato de 1,1-dimetiletilo (7,21 g, 21,82 mmol) en CH₂Cl₂ (25 ml). La reacción se agitó a TA. Después de 3,5 horas, se agregó CH₂Cl₂ (200 ml), y la reacción se concentró bajo presión reducida y se secó bajo alto vacío. LC-MS m/z 231 (M+H)⁺, 0,69 min (tiempo retención).

Compuesto intermedio 7**[4-(((1S,2E)-4-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1-etil-4-oxo-2-buten-1-il)amino)carbonil]tetrahidro-2H-piran-4-il]carbamato de 1,1-dimetiletilo**

Una solución de [®]T3P al 50% en peso en EtOAc (1,3 ml, 2,184 mmol) se agregó gota a gota a una solución de trifluoroacetato de [(1S,2E)-4-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1-etil-4-oxo-2-buten-1-il]amina (500 mg, 1,452 mmol), ácido 4-((terc-butoxicarbonil)amino)tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (356 mg, 1,452 mmol), y Et₃N (1 ml, 7,21 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) a 0°C (temperatura del baño). Se retiró el hielo del baño, y la reacción se agitó a TA. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se lavó con NaHCO₃ (1x5 ml) y ácido cítrico al 10% (1x5 ml). La capa orgánica se concentró bajo una corriente de nitrógeno y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, proporcionando 251 mg (38%) del compuesto del epígrafe. LC-MS m/z 458 (M+H)⁺, 0,96 min (tiempo retención).

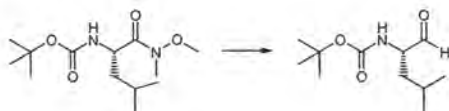
Compuesto intermedio 8**N²-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)-N¹-metil-N¹-(metiloxi)-L-leucinamida**

A una solución de *N*-(terc-butoxicarbonil)-L-leucina (3,00 g, 13,0 mmol) en THF (25,0 ml), se agregó 1,1'-carbonyldiimidazol (2,52 g, 15,6 mmol), en porciones, durante aproximadamente 10 minutos. Después de agitación durante 1 hora a TA, se agregó una solución de hidrocloreto de *N,O*-dimetilhidroxilamina (1,39 g, 14,3 mmol) y DI-PEA (2,49 ml, 14,3 mmol) en DMF (6,0 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2,5 h a TA, seguido de concen-

tración al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con HCl ac. 1 M (2x20 ml), NaHCO₃ ac. saturado (2x20 ml), y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del epígrafe (2,34g, 86%), en forma de un aceite incoloro, transparente. LC-MS m/z 275 (M+H)⁺, 1,17 min (tiempo de retención).

5 Compuesto intermedio 9

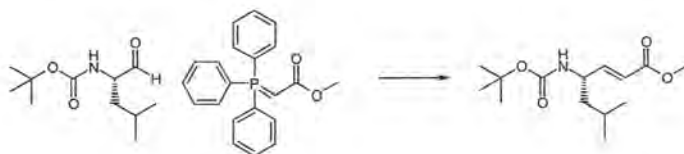
[(1S)-1-formil-3-metilbutil]carbamato de 1,1-dimetiletilo



10 A una solución de LiAlH₄ (0,356 g, 9,38 mmol) en Et₂O (20 ml) a 0°C, se agregó gota a gota una solución de N²-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-N¹-metil-N¹-(metiloxi)-L-leucinamida (2,34 g, 8,53 mmol) en Et₂O (15 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0°C y se interrumpió con EtOAc (6 ml), seguido de bisulfato potásico acuoso al 5% (6 ml). La mezcla de reacción se lavó con HCl acuoso 1 M (2x10 ml), NaHCO₃ ac. saturado (2x10 ml), y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del epígrafe, en forma de un aceite incoloro, transparente.

Compuesto intermedio 10

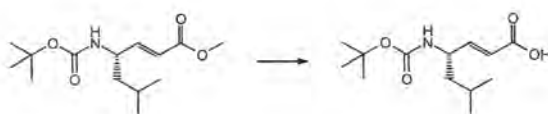
15 (2E,4S)-4-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)-6-metil-2-heptenoato de metilo



20 A una solución agitada de (trifenilfosforanilideno) acetato de metilo (3,42 g, 10,2 mmol) en Et₂O (25 ml) a TA, se agregó una solución del Compuesto Intermedio 9 en Et₂O (15 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas a TA. El sólido se separó mediante filtración y la solución se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía de columna (EtOAc/hexanos al 0-50%) proporcionó el compuesto del epígrafe (1,74 g, 75% en dos etapas), en forma de un aceite incoloro, transparente. LC-MS m/z 272 (M+H)⁺, 1,22 min (tiempo retención).

Compuesto intermedio 11

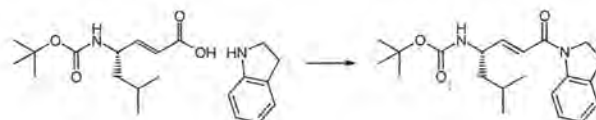
Acido (2E,4S)-4-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)-6-metil-2-heptenoico



25 A una solución de (2E,4S)-4-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)-6-metil-2-heptenoato de metilo (5,00 g, 18,43 mmol) en THF (15 ml), MeOH (15,0 ml), y agua (15,0 ml), se agregó LiOH (2,206 g, 92,00 mmol). Después de agitación durante 2 horas a TA, la mezcla de reacción se concentró al vacío. La mezcla de reacción se acidificó con HCl ac. 6 M hasta pH = 5 y, a continuación, se extrajo EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del epígrafe (4,7 g, 99%), en forma de un semi-sólido de color blanco. LC-MS m/z 158 (M+H-Boc)⁺, 0,94 min (tiempo retención).

Compuesto intermedio 12

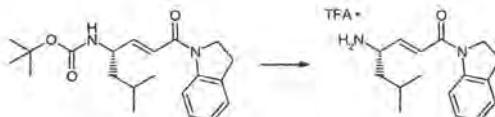
[(1S,2E)-4-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1-(2-metilpropil)-4-oxo-2-buten-1-il]carbamato de 1,1-dimetiletilo



5 A una solución de ácido (2*E*,4*S*)-4-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino)-6-metil-2-heptenoico (4,70 g, 18,26 mmol) en DMF (30,0 ml), se agregaron reactivo BOP (8,08 g, 18,26 mmol) y DIPEA (6,38 ml, 36,5 mmol). Después de agitación a TA durante 5 minutos, se agregó 2,3-dihidro-1*H*-indol (2,053 ml, 18,26 mmol) y la agitación continuó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía de columna ultrarrápida (EtOAc/hexanos al 0.20%), proporcionando el compuesto del epígrafe (4,83 g, 74%), en forma de un sólido de color blanco. LC-MS m/z 359 (M+H)⁺, 1,18 min (tiempo retención).

Compuesto intermedio 13

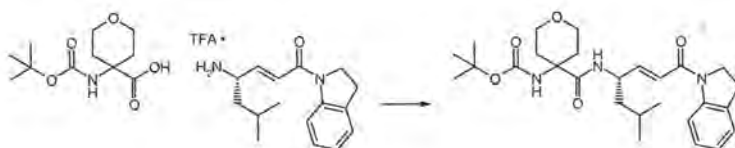
Trifluoroacetato de [(1*S*,2*E*)-4-(2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)-1-(2-metilpropil)-4-oxo-2-buten-1-il]amina



10 A una solución de [(1*S*,2*E*)-4-(2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)-1-(2-metilpropil)-4-oxo-2-buten-1-il]carbamato de 1,1-dimetiletilo (3,21 g, 8,95 mmol) en CH₂Cl₂ (10,0 ml) se agregó TFA (10 ml, 130 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 17,5 horas a TA y, a continuación, se concentró bajo presión reducida y se secó bajo alto vacío, proporcionando el compuesto del epígrafe. LC-MS m/z 259 (M+H)⁺, 0,76 min (tiempo retención).

15 Compuesto intermedio 14

[4-(((1*S*,2*E*)-4-(2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)-1-(2-metilpropil)-4-oxo-2-buten-1-il)amino)carbonil]tetrahidro-2*H*-piran-4-il]carbamato de 1,1-dimetiletilo

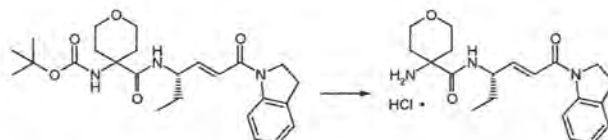


20 Una solución de [®]T3P al 50% en peso en EtOAc (1,2 ml, 2,016 mmol) se agregó gota a gota a una solución de trifluoroacetato de [(1*S*,2*E*)-4-(2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)-1-(2-metilpropil)-4-oxo-2-buten-1-il]amina (500 mg, 1,343 mmol), ácido 4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxílico (329 mg, 1,343 mmol), y Et₃N (0,93 ml, 6,71 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) a 0°C (temperatura del baño). Se retiró el hielo del baño, y la reacción se agitó a TA. Después de 1 hora y 20 minutos, la reacción se lavó con NaHCO₃ ac. saturada (1x5 ml) y ácido cítrico al 10% (1x5 ml). La capa orgánica se concentró bajo una corriente de nitrógeno y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, proporcionando 204 mg (31%) del compuesto del epígrafe. LC-MS m/z 488 (M+H)⁺, 1,07 min (tiempo retención).

Compuestos de Fórmula (I)

Ejemplo 1

N-[(1*S*,2*E*)-4-(2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)-1-etil-4-oxo-2-buten-1-il]tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida

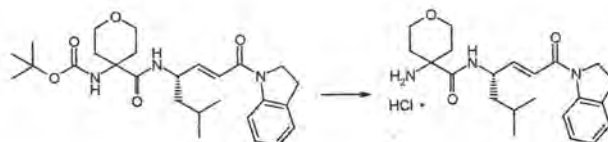


30 Se agregó una solución de HCl ac. concentrado (0,23 ml, 2,76 mmol) a una solución de [4-(((1*S*,2*E*)-4-(2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)-1-etil-4-oxo-2-buten-1-il)amino)carbonil]tetrahidro-2*H*-piran-4-il]carbamato de 1,1-dimetiletilo (251 mg, 0,549 mmol) en isopropanol (2,5 ml). El matraz de reacción estaba provisto de un condensador de aire, y la mezcla de reacción se calentó a 65°C (temperatura del baño) durante 1 hora y 45 minutos. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. Se agregó agua (5 ml) al residuo, y la mezcla se concentró bajo presión reducida a 65°C. SE AGREGÓ AGUA (2 ml) al residuo, y la mezcla se liofilizó, proporcionando 193,3 mg (89%) del compuesto del epígrafe. LC-MS m/z 358 (M+H)⁺, 0,68 min (tiempo retención). RMN-¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,14 (br.s, 1 H); 7,25 (d, J=7,03, 1 H); 7,18 (t, J=7,53 Hz, 1 H); 7,02-7,09 (m, 1 H); 6,83 (dd, J=15,18, 6,65 Hz, 1 H); 6,49 (d, J=14,8 Hz, 1 H); 4,56 (d, J=7,28 Hz, 1 H); 4,22 (br.s, 2 H); 3,95 (d, J=7,53 Hz, 1 H); 3,88-3,94 (m, 1 H); 3,71-3,78 (m, 2 H);

3,23 (br.s, 2 H); 2,39-2,46 (m, 2 H); 1,79-1,86 (m, 2 H); 1,75 (s, 1 H); 1,72 (d, J=8,28 Hz, 1 H); 1,00 (t, J=7,40 Hz, 3 H).

Ejemplo 2

5 Hidrocloruro de 4-amino-*N*-[(1*S*,2*E*)-4-(2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)-1-(2-metilpropil)-4-oxo-2-buten-1-il]tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida



Se agregó una solución de HCl ac. concentrado (0,22 ml, 2,64 mmol) a una solución de [4-(((1*S*,2*E*)-4-(2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)-1-(2-metilpropil)-4-oxo-2-buten-1-il]amino)carbonil]tetrahidro-2*H*-piran-4-il]carbomato de 1,1-dimetiletilo (251 mg, 0,517 mmol) en isopropanol (2,5 ml). El matraz de reacción estaba provisto de un condensador de aire, y la mezcla de reacción se calentó a 65°C (temperatura del baño). Después de 1 hora y 45 minutos, el disolvente se eliminó bajo presión reducida a 60°C. Se agregó agua (5 ml) al residuo, y la mezcla se concentró bajo presión reducida a 65°C. Se agregó agua (2 ml) al residuo, y la mezcla se liofilizó, proporcionando 130,6 mg (60%) del compuesto del epígrafe. LC-MS m/z 386 (M+H)⁺, 0,79 min (tiempo retención). RMN-¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,15 (d, J=7,03, 1 H); 7,25 (d, J=7,03 Hz, 1 H); 7,18 (t, J=7,65 Hz, 1 H); 7,06 (t, J=7,91 Hz, 1 H); 6,81 (dd, J=15,18, 6,40 Hz, 1 H); 6,49 (br.s, 1 H); 4,7,3-4,85 (m, 2 H); 4,21 (t, J=8,28 Hz, 2 H); 3,91-3,97 (m, 2 H); 3,70-3,77 (m, 2 H); 3,25-3,21 (m, 2 H); 2,35-2,48 (m, 2 H); 1,82 (d, J=14,31 Hz, 2 H); 1,63-1,71 (m, 2 H); 1,50-1,57 (m, 1 H); 0,98 (dd, J=1,92, 6,40 Hz, 6 H).

Antecedentes biológicos

Ensayo(s) biológico(s)

20 Los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) son inhibidores de catepsina C, lo cual indirectamente inhibe la actividad de serina proteasas que son activadas por catepsina C, tal como NE. Por ello, los compuestos de Fórmula (I) son útiles en el tratamiento de la EPOC y otras afecciones que implican catepsina C y/o dichas serina proteasas. La actividad biológica de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) puede determinarse usando cualquier ensayo adecuado para la determinación de la actividad de un compuesto candidato tal como un inhibidor de catepsina C, o para la determinación de la capacidad de un compuesto candidato para prevenir la activación mediada por catepsina C de ciertas serina proteasas, así como de tejidos y modelos *in vivo* adecuados.

A. Transpeptidación de ensayo de viabilidad de luminiscencia basado en célula de leucina-leucina-O-metilo (LLOM)

Principio:

30 Se ha mostrado que la catepsina C cataliza la transpeptidación de dipeptidil metil-O-ésteres dentro de los lisosomas de células procedentes del linaje monocítico tal como HL60, U937 o THP1, ocasionando un efecto membranólítico que da como resultado la muerte celular (DL, Thiele, P. Lipsky, PNAS, vol. 87, págs. 83-87, (1990)). Este mecanismo se usó para evaluar la actividad de catepsina C en células, en la presencia de los compuestos de la invención.

35 Se resuspendieron células HL-60 congeladas a una concentración de $1,25 \times 10^5$ células/ml, en medio Dulbeccos modificado de Iscove (IMDM, conteniendo glutamina 25 mM), precalentado reciente, con FBS al 20%. Esta suspensión se dispersó (8 µl) dentro de placas de 384 pocillos de bajo volumen, blancas. Previamente, las placas se sellaron con 100 nl de compuesto a una concentración máxima de 2,5 mM y se diluyeron en serie a 1:3. Los pocillos de control y ensayo en blanco contenían 100 nl de DMSO. A continuación, cada pocillo recibió 2 µl de una solución 1,25 mM reciente de leucine-leucine-OMethyl (LLOM, Bachem) en IMDM mas HEPES 25 mM (concentración final de LLOM 250 µM). Las placas se cubrieron y se incubaron durante 4 horas a 37°C en una incubadora con CO₂ al 5% y, a continuación, se retiraron y equilibraron a temperatura ambiente durante 10 minutos. La viabilidad de las células se determinó con un ensayo luminiscente CellTiter-Glo (Promega), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La viabilidad de la célula se comparó con controles que no contenían LLOM (100%).

B. Ensayo *in vitro* de catepsina C recombinante:

45 La actividad de catepsina C humana recombinante se midió mediante la escisión de un sustrato fluorogénico, H-Ser-Tyr-AMC. En resumen, se incubaron 24 pM de catepsina C con compuesto de ensayo (por ejemplo, inhibidor), en un tampón consistente en acetato sódico 50 mM, cloruro sódico 30 mM, CHAPS 1 mM, ditiotreitilo 1 mM, EDTA 1 mM, pH 5,5, a temperatura ambiente durante una hora. Después de una hora de incubación del compuesto de ensayo con catepsina C, el ensayo de actividad se inició mediante la adición de un volumen igual de H-Ser-Tyr-AMC

0,010 mM en el mismo tampón. Después de una hora, la ensayo de actividad se interrumpió mediante la adición de 1/5 de volumen de 100 μ M de E-64. El producto de reacción se midió sobre un conjunto lector de fluorescencia a una longitud de onda de excitación de 360 nm y una longitud de onda de emisión de 460 nm y equipado con un espejo dicróico a 400 nm.

- 5 Los compuestos de los Ejemplos 1 y 2 mostraron, cada uno de ellos, 50% de inhibición de catepsina C a una concentración menor de 1 nM en un promedio de dos experimentos.

C. En sayo *in vivo* de exposición a humo de cigarrillo a ratones:

Exposición a humo de cigarrillo a ratones y administración de fármaco:

- 10 Comenzando a los 3-4 meses de edad, ratones C57BL/6 hembras (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) recibieron exposición solo nasal a humo de cigarrillo al 4% procedente de cigarrillos 3R4F (College of Agriculture, Reference Cigarette Program, University of Kentucky), durante 2 horas/día, 5 días/semana durante 18 semanas. El humo se generó mediante un Baumgartner-Jaeger CSM 2070i Smoking Machine (CH Technologies Inc., Westwood, NJ). Durante la exposición al humo o aire (controles falsos), los ratones se mantuvieron en tubos de confinamiento con-
15 teniendo inserciones en forma de cono nasal de acero inoxidable. Dos horas después de la exposición al humo final, se recogió fluido de lavado broncoalveolar (BAL) (n = 3 por grupo de tratamiento). Durante las 6 semanas finales de la exposición de 18 semanas, a los ratones se les administró medicamento o vehículo solamente (metilcelulosa al 1%/citrate 25 mM, pH 4,0) oralmente, dos veces al día (a intervalos de 11 y 13 horas). 7 días/semana. Los ratones expuestos-falsos recibieron solamente vehículo, en tanto que los ratones expuestos al humo recibieron uno de los
20 tratamientos siguientes: vehículo solamente, el Compuesto del Ejemplo 1 a 1, 10 ó 30 mg/kg, o el Compuesto del Ejemplo 2 a 1, 10 ó 30 mg/kg.

Los ratones recibieron la primera dosis diaria de fármaco o vehículo solamente, hasta 1 hora antes del inicio de la exposición al humo/falsa.

Lavado broncoalveolar:

- 25 Los animales se eutanizaron usando inyección i.p. de 0,1 ml de Fatal Plus (Vortech Pharmaceuticals, Dearborn, MI) y las tráqueas se canularon con un entubado PE90 con una sección de 7,62 cm (BD, Franklin Lakes, NJ), al cual se sujetó una aguja de galga 21 de punta roma conectada a una llave de 3 vías (Baxter Healthcare, Deerfield, IL). Se inyectaron cuatro partes alícuotas de 1 ml de PBS enfriado en hielo y se retiraron secuencialmente a través del entubado por separado, y el fluido BAL se centrifugó a 140xg durante 2 minutos. Los gránulos de células aislados procedentes de las cuatro partes alícuotas se combinaron y las células totales se contaron usando un hemocitómetro.
30 El análisis de células diferencial se llevó a cabo sobre centrifugadoras celulares usando el teñido de Wright-Geimsa.

Análisis estadístico:

- Los datos se presentan en las Figuras 1, 2 y 3 como la media+S.E.M. La significancia estadística se determinó usando ANOVA de una vía con un post-ensayo Bonferroni. Los valores de $p < 0,05$ se consideraron significativos. *, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$; ***, $p < 0,001$. Los valores porcentuales mostrados indican la inhibición porcentual de la ventana
35 entre animales tratados con vehículo/expuestos al humo y animales tratados con vehículo/expuestos falsos.

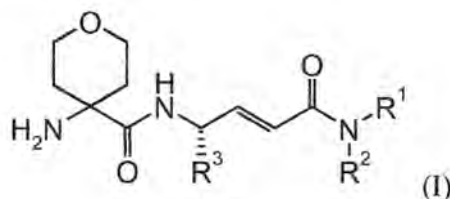
Los compuestos de la invención se estima que son útiles en terapia tal como se define anteriormente y no tienen efectos inaceptables o desfavorables cuando se usan en concordancia con un régimen terapéutico permitido.

Los ejemplos y ensayo anteriores se han establecido para ilustrar la invención, no para limitarla. Lo reservado a los inventores está determinado por referencia a las reivindicaciones.

40

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo:



en la que:

- 5 R^1 y R^2 están cada uno independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C₁-C₈), alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), cicloalquenilo(C₅-C₈), bicicloalquilo(C₆-C₁₀), heterocicloalquilo, cicloalquilo(C₃-C₈)alquilo(C₁-C₆), cicloalquenilo(C₅-C₈)alquilo(C₁-C₆), heterocicloalquilalquilo(C₁-C₆), arilo, heteroarilo, arilalquilo(C₁-C₆), y heteroarilalquilo(C₁-C₆);

- 10 en la que cualquier alquilo(C₁-C₈), alquenilo(C₂-C₈), o alquinilo(C₂-C₈) está opcionalmente substituido una a tres veces, independientemente, por -CF₃, ciano, -CO₂alquilo(C₁-C₄), -COHnalquilo(C₁-C₄), -CONalquilo(C₁-C₄)alquilo(C₁-C₄), -SO₂alquilo(C₁-C₄), -SO₂NHalquilo(C₁-C₄), -SO₂Nalquilo(C₁-C₄)alquilo(C₁-C₄), amino, alquilamino(C₁-C₄), (alquilo(C₁-C₄))(alquilo(C₁-C₄))amino, hidroxilo, o alcoxi(C₁-C₄);

- 15 y en la que cualquier grupo cicloalquilo, cicloalquenilo, bicicloalquilo, o heterocicloalquilo está opcionalmente substituido una a tres veces, independientemente, por alquilo(C₁-C₄), haloalquilo(C₁-C₄), ciano, -CO₂alquilo(C₁-C₄), -COHnalquilo(C₁-C₄), -CONalquilo(C₁-C₄)alquilo(C₁-C₄), -SO₂alquilo(C₁-C₄), -SO₂NHalquilo(C₁-C₄), -SO₂Nalquilo(C₁-C₄)alquilo(C₁-C₄), amino, alquilamino(C₁-C₄), (alquilo(C₁-C₄))(alquilo(C₁-C₄))amino, hidroxilo, alcoxi(C₁-C₄), arilo, o arilalquilo(C₁-C₄), en la que el resto arilo de dicho arilo o arilalquilo(C₁-C₄) está opcionalmente substituida una a tres veces, independientemente, por halógeno, -CF₃, alquilo(C₁-C₄), hidroxilo, o alcoxi(C₁-C₄);

- 20 y en la que cualquier grupo arilo o heteroarilo está opcionalmente substituido una a tres veces, independientemente, por halógeno, alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆), cicloalquenilo(C₅-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), ciano, -CO₂alquilo(C₁-C₄), -CONHalquilo(C₁-C₄), -CONalquilo(C₁-C₄)alquilo(C₁-C₄), -SO₂alquilo(C₁-C₄), -SO₂NHalquilo(C₁-C₄), -SO₂Nalquilo(C₁-C₄)alquilo(C₁-C₄), amino, alquilamino(C₁-C₄), (alquilo(C₁-C₄))(alquilo(C₁-C₄))amino, hidroxilo, alcoxi(C₁-C₄), alquiltio(C₁-C₄), arilo, heteroarilo, arilalquilo(C₁-C₄), o heteroarilalquilo(C₁-C₄);

- 25 en la que cualquier resto arilo o heteroarilo de dicho arilo, heteroarilo, arilalquilo(C₁-C₄), o heteroarilalquilo(C₁-C₄) está opcionalmente substituido una a tres veces, independientemente, por halógeno, -CF₃, alquilo(C₁-C₄), hidroxilo, o alcoxi(C₁-C₄);

- 30 y en la que cualquier cicloalquilo(C₃-C₆) está opcionalmente substituido una a tres veces, independientemente, por alquilo(C₁-C₄), arilo, o heteroarilo;

en la que dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente substituido una a tres veces, independientemente, por halógeno, -CF₃, alquilo(C₁-C₄), hidroxilo, o alcoxi(C₁-C₄);

- 35 o R^1 y R^2 tomados conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos, representan un anillo saturado o insaturado de 5 a 7 miembros conteniendo, opcionalmente, otro heteroátomo que es oxígeno, nitrógeno, o azufre, en el que dicho anillo está opcionalmente fusionado a un anillo cicloalquilo(C₃-C₈), heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

- 40 o R^1 y R^2 tomados conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos, representan un sistema de anillo bicíclico puentado de 6 a 10 miembros, opcionalmente fusionado a un anillo cicloalquilo(C₃-C₈), heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo; y

R^3 es hidrógeno, alquilo(C₁-C₈), haloalquilo(C₁-C₈), alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), cicloalquilo(C₃-C₆), cicloalquenilo(C₅-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆)alquilo(C₁-C₄), cicloalquenilo(C₅-C₆)alquilo(C₁-C₄), o arilalquilo(C₁-C₄), en el que el resto arilo del arilalquilo(C₁-C₄) está opcionalmente substituido una a tres veces, independientemente, por halógeno, alquilo(C₁-C₄), o -CF₃.

- 45 2. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 y R^2 tomados conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos, representan un anillo saturado o insaturado de 5 a 7 miembros conteniendo, opcional-

mente, otro heteroátomo que es oxígeno, nitrógeno, o azufre; en el que dicho anillo está opcionalmente fusionado a un anillo cicloalquilo(C₃-C₈), heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo.

- 5 3. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ y R² tomados conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos, representan un anillo saturado o insaturado de 5 a 6 miembros, opcionalmente fusionado a un resto fenilo.
4. El compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R³ es alquilo(C₁-C₆) o cicloalquilo(C₃-C₆)alquilo(C₁-C₂).
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 4-amino-*N*-[(1*S*,2*E*)-4-(2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)-1-etil-4-oxo-2-buten-1-il]tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo.
- 10 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, que es hidrocioruro de 4-amino-*N*-[(1*S*,2*E*)-4-(2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)-1-etil-4-oxo-2-buten-1-il]tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida.
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 4-amino-*N*-[(1*S*,2*E*)-4-(2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)-1-(2-metilpropil)-4-oxo-2-buten-1-il]tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo.
- 15 8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, que es hidrocioruro de 4-amino-*N*-[(1*S*,2*E*)-4-(2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)-1-(2-metilpropil)-4-oxo-2-buten-1-il]tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida.
9. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, y un excipiente aceptable farmacéuticamente.
- 20 10. Un procedimiento de preparación de la composición tal como se define en la reivindicación 9, comprendiendo el procedimiento la mezcla del compuesto o sal con el excipiente aceptable farmacéuticamente.
11. El compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, para su uso en terapia.
12. El compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, para su uso en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- 25 13. Uso del compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.