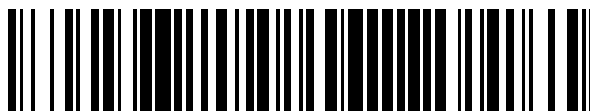


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 437**

51 Int. Cl.:

C07D 233/32	(2006.01)	C07D 207/28	(2006.01)
C07D 401/06	(2006.01)	C07D 207/26	(2006.01)
C07D 405/12	(2006.01)	C07D 211/76	(2006.01)
C07D 409/12	(2006.01)	C07D 233/34	(2006.01)
C07D 417/12	(2006.01)	C07D 239/10	(2006.01)
C07D 207/22	(2006.01)		
C07D 275/03	(2006.01)		
C07D 211/78	(2006.01)		
C07D 213/81	(2006.01)		
C07D 401/12	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.05.2010 PCT/EP2010/056166**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **11.11.2010 WO10128102**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.05.2010 E 10715905 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.02.2017 EP 2427429**

54 Título: **Compuestos de carboxamida y su uso como inhibidores de calpaína**

30 Prioridad:

07.05.2009 US 176138 P
23.12.2009 US 289753 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.07.2017

73 Titular/es:

ABBVIE DEUTSCHLAND GMBH & CO. KG
(100.0%)
Mainzer Strasse 81
65189 Wiesbaden, DE

72 Inventor/es:

MACK, HELMUT;
KLING, ANDREAS;
JANTOS, KATJA;
MOELLER, ACHIM;
HORNBERGER, WILFRIED y
HUTCHINS, CHARLES, W.

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 625 437 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

Compuestos de carboxamida y su uso como inhibidores de calpaína

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos de carboxamida y su uso para la fabricación de un medicamento. Los compuestos de carboxamida son inhibidores de la calpaína (cisteína proteasas dependientes del calcio). Por lo tanto, la solicitud también describe el uso de estos compuestos de carboxamida para tratar un trastorno asociado con una actividad elevada de calpaína.

10 Las calpaínas son enzimas proteolíticas intracelulares del grupo de proteasas de cisteína y se encuentran en muchas células. La enzima calpaína es activada por la concentración elevada de calcio, con una distinción entre la calpaína I o μ -calpaína activada por concentraciones μ -molares de iones calcio y la calpaína II o m-calpaína activada por concentraciones m-molar de iones calcio. Actualmente, se postulan más isoenzimas de calpaína (M. E. Saez et al.; Drug Discovery Today 2006, 11 (19/20), pág. 917-923; K. Suzuki et al., Biol. Chem. Hoppe - Seyler 1995, 376 (9), pág. 523 - 529).

15 Las calpaínas juegan un papel importante en diversos procedimientos fisiológicos. Estos procedimientos incluyen la escisión de diferentes proteínas reguladoras tales como la proteína quinasa C, proteínas citoesqueléticas tales como MAP 2 y espectrina, proteínas musculares, degradación de proteínas en la artritis reumatoide, proteínas en la activación de plaquetas, metabolismo de neuropéptidos, proteínas en la mitosis y otras que son enumeradas por: M. J. Barrett et al., Life Sci. 1991, 48, pág. 1659-69; K. Wang et al., Trends in Pharmacol. Sci. 1994, 15, pág. 412-419.

20 Se han medido niveles elevados de calpaína en diversos procesos fisiopatológicos, por ejemplo: isquemia del corazón (p.ej., infarto de miocardio), riñón, pulmón, hígado o sistema nervioso central (p.ej., accidente cerebrovascular), inflamaciones, distrofias musculares, cataratas Diabetes, trastornos del VIH, lesiones del sistema nervioso central (p.ej., traumatismos cerebrales), Alzheimer, Huntington, enfermedades de Parkinson, esclerosis múltiple, etc. (véase KK Wang) y enfermedades infecciosas tales como la malaria (I. M. Medana et al., Neuropath. Y Appl. Neurobiol. 2007, 33, pág. 179-192). Se supone que existe una conexión entre estas enfermedades y los niveles de calcio intracelular generalmente o persistentemente elevados. Esto da como resultado que los procesos dependientes del calcio se hiperactiven y ya no estén sujetos a un control fisiológico normal. Una hiperactivación correspondiente de calpaínas también puede desencadenar procesos fisiopatológicos.

25 Por esta razón, se postuló que los inhibidores de la calpaína podrían ser útiles para tratar estas enfermedades. Este postulado fue confirmado por una variedad de investigaciones. Así, Seung-Chyul Hong et al., Stroke 1994, 25 (3), pág. 663-669, y R. T. Bartus et al., Neurological Res. 1995, 17, pág. 249-258, han demostrado que los inhibidores de calpaína tienen un efecto neuroprotector en los trastornos neurodegenerativos agudos o isquemias como ocurre después del ictus cerebral. K. E. Saatman et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1996, 93, pág. 3428-3433, describen que después del trauma cerebral experimental, los inhibidores de la calpaína también mejoraron la recuperación de los déficit de rendimiento de la memoria y los deterioros neuromotores. C. L. Edelstein et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1995, 92, pág. 7662-6, encontraron que los inhibidores de calpaína tienen un efecto protector en los riñones dañados por hipoxia. Yoshida, Ken Ischi et al., Jap. Circ. J. 1995, 59 (1), pág. 40-48, señalaron que los inhibidores de calpaína tuvieron efectos favorables tras el daño cardíaco que se produjo por isquemia o reperfusión. El inhibidor de la calpaína BDA-410 retrasó la progresión de la infección de malaria en un modelo de ratón de patogénesis de la malaria como muestra X. Li et al., en Mol. Biochem. Parasitol. 2007, 155 (1), pág. 26-32.

30 Estudios más recientes han mostrado en animales transgénicos de calpastatina que la expresión del inhibidor natural de la calpaína atenúa significativamente los efectos fisiopatológicos de la calpaína activada en la glomerulonefritis experimental mostrada por J. Peltier et al., J. Am. Chem. Soc. Nephrol. 2006, 17, pág. 3415-3423, en la remodelación cardiovascular en la hipertensión inducida por la angiotensina II, en la transmisión sináptica deteriorada en el síndrome miasténico congénito de canal lento mostrado por J. S. Groshong et al., J. Clin. Invest. 2007, 117 (10), pág. 2903 - 2912, en la fragmentación del ADN excitotóxico a través de las vías mitocondriales mostradas por J. Takano et al., J. Biol. Chem. 2005, 280 (16), pág. 16175 - 16184, y en los procesos necróticos en músculos distróficos mostrado por M. J. Spencer et al., en Hum. Mol. Gen. 2002, 11 (21), pág. 2645-2655.

35 Se ha demostrado en los últimos años que la función y el metabolismo de una serie de importantes proteínas implicadas en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer son modulados por la calpaína. Diversas influencias externas tales como, por ejemplo, las excitotoxinas, el estrés oxidativo o la acción de la proteína amiloide conducen a la hiperactivación de la calpaína en la célula nerviosa, causando, como cascada, una desregulación de la quinasa cdk5 específica del SNC y posteriormente una hiperfosforilación de la denominada proteína tau. Si bien la tarea real de la proteína tau consiste en estabilizar los microtúbulos y, por lo tanto, el citoesqueleto, tau fosforilada ya no puede cumplir esta función; el citoesqueleto se desmorona, el transporte axonal de la materia se ve afectado y, por tanto, eventualmente la célula nerviosa degenera (G. Patrick et al., Nature 1999, 402, pág. 615 - 622; E. A. Monaco et al., Curr. Alzheimer Res. 2004, 1 (1), pág. 33-38). La acumulación de tau fosforilada conduce adicionalmente a la formación de los llamados ovillos neurofibrilares (ONF) que, junto con las placas amiloides bien conocidas,

representan un sello patológico de la enfermedad de Alzheimer. También se observan cambios similares en la proteína tau, generalmente referida a una característica importante de las tauopatías, en otros trastornos (neuro)degenerativos tales como, por ejemplo, después del ictus, inflamaciones del cerebro, Parkinsonismo, en hidrocefalia de presión normal y enfermedad Creutzfeldt-Jakob.

5 La implicación de la calpaína en los procesos neurodegenerativos ha sido demostrada en ratones transgénicos con la ayuda de calpastatina, un inhibidor específico y natural de las calpaínas (Higuchi et al.; J. Biol. Chem. 2005, 280 (15), pág. 15229-15237). Con la ayuda de un inhibidor de calpaína se pudieron reducir notablemente los signos clínicos de la encefalomiелitis autoinmune aguda en un modelo de ratón de esclerosis múltiple (F. Mokhtarian et al.; J. Neuroimmunology 2006, 180, pág. 135-146). Se ha demostrado adicionalmente que los inhibidores de calpaína por un lado bloquean la degeneración inducida por A β de las neuronas (Park et al.; J. Neurosci. 2005, 25, pág. 5365-5375) y, además, reducen la liberación de la proteína precursora de β -amiloide (β APP) (J. Higaki et al., Neuron 1995, 14, pág. 651-659). Con este antecedente, los inhibidores de calpaína que tienen suficiente disponibilidad en el SNC representan un nuevo principio terapéutico para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos en general y en particular también de la enfermedad de Alzheimer.

La liberación de interleuquina-1 α es igualmente inhibida por los inhibidores de calpaína (N. Watanabe et al., Cytokine 1994, 6(6), pág. 597-601). Se ha encontrado adicionalmente que los inhibidores de calpaína muestran efectos citotóxicos sobre células tumorales (E. Shiba et al. 20th Meeting Int. Ass. Breast Cancer Res., Sendai Jp., 1994, 25-28 sept., Int. J. Oncol. S (Supl.), 1994, 381).

La participación de la calpaína en los trastornos del VIH sólo se ha demostrado recientemente. Así, se ha demostrado que la neurotoxicidad inducida por el VIH está mediada por la calpaína (O'Donnell et al.; J. Neurosci. 2006, 26(3), pág. 981-990). También se ha demostrado la implicación de la calpaína en la replicación del virus VIH (Teranishi y col.; Biochem. Biophys. Res. Comm. 2003, 303 (3), pág. 940 - 946).

Investigaciones recientes indican que la calpaína juega un papel en la denominada nocicepción, la percepción del dolor. Los inhibidores de calpaína mostraron un efecto claramente beneficioso en varios modelos de dolor preclínicamente relevantes, p.ej. en la hiperalgesia inducida térmicamente en ratas (Kunz et al., Pain 2004, 110, pág. 409-418), en la neuropatía inducida por Taxol (Wang et al.; Brain 2004, 127, pág. 671-679) y en los procesos inflamatorios agudos y crónicos (Cuzzocrea et al.; American Journal of Pathology 2000, 157 (6), pág. 2065-2079).

La implicación de la calpaína en el desarrollo de enfermedades renales, tales como enfermedades renales crónicas, p.ej. nefropatía diabética, también se ha demostrado recientemente. Así, Y. Shi et al. han demostrado en modelos animales que el inhibidor natural de la calpaína calpastatina se regula a la baja durante la isquemia-reperusión renal (Am. J. Physiol. Physiol. Renal. 2000, 279, pág. 509-517). Además, A. Dnyanmote et al., Toxicology and Applied Pharmacology 2006, 215, pág. 146-157, han demostrado que la inhibición de la calpaína mediante la expresión en exceso de la calpastatina reduce la progresión de la lesión renal inducida por DCVC en un modelo de insuficiencia renal aguda. Además, Peltier et al. Han demostrado que la activación y secreción de calpaína promueve la lesión glomerular en la glomerulonefritis experimental (Mermelada. Soc. Nephrol. 2006, 17, pág. 3415-3423). También se ha demostrado que los inhibidores de la calpaína reducen la disfunción renal y la lesión causada por isquemia-reperusión renal y por lo tanto pueden ser útiles para aumentar la tolerancia del riñón contra la lesión renal asociada con cirugía aortovascular o trasplante renal (P. Chatterjee et al., Biochem. Pharmacol. 2005, 7, pág. 1121-1131).

Otras posibles aplicaciones de los inhibidores de la calpaína se detallan en: M.E. Saez et al., Drug Discovery Today 2006, 11 (19/20), págs. 917-923; N. O. Carragher, Curr. Pharm. Design 2006, 12, pág. 615-638; K. K. Wang et al., Drugs of the Future 1998, 23 (7), pág. 741-749; y Trends in Pharmacol. Sci. 1994, 15, pág. 412-419.

50 Con los inhibidores de la calpaína descritos hasta la fecha se hace una distinción general entre los inhibidores irreversibles y reversibles, y los inhibidores peptídicos y no peptídicos.

Los inhibidores irreversibles son usualmente sustancias alquilantes. Tienen la desventaja de que en primer lugar reaccionan de forma no selectiva y/o son inestables en el organismo. Por lo tanto, los inhibidores correspondientes a menudo muestran efectos secundarios no deseados tales como toxicidad, y su aplicación está por lo tanto notablemente restringida. Los inhibidores irreversibles incluyen, por ejemplo, epóxidos tales como E64, α -halocetonas y disulfuros.

Un gran número de inhibidores de calpaína reversibles conocidos son aldehídos peptídicos que derivan en particular de di- o tripéptidos tales como, por ejemplo, Z-Val-Phe-H (MDL 28170). También se describen derivados y profármacos estructuralmente derivados de aldehídos, especialmente acetales y hemiacetales correspondientes (p.ej., hidroxitetrahydrofuranos, hidroxioxazolindinas, hidroximorfolinas y similares), pero también iminas o hidrazonas. Sin embargo, en condiciones fisiológicas, los aldehídos peptídicos y compuestos relacionados tienen generalmente la desventaja de que, debido a su reactividad, son frecuentemente inestables, se metabolizan

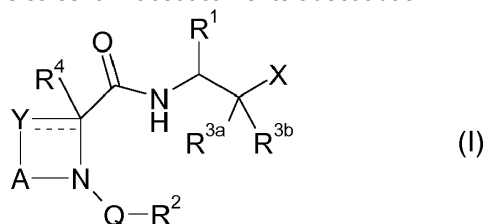
rápidamente y son propensos a reacciones inespecíficas que también pueden causar efectos tóxicos (J. A. Fehrentz y B. Castro, Synthesis 1983, pág. 676-78).

5 En los últimos años, se han descrito varias carboxamidas no peptídicas que tienen una función β -ceto en el radical amina e inhiben la calpaína. Así, el documento WO-98/16512 describe derivados de ácido 3-amino-2-oxocarboxílico cuyo grupo amino se amida con un compuesto de ácido 4-piperidincarboxílico. El documento WO-99/17775 describe compuestos similares que se amidan con un ácido quinolincarboxílico. Los documentos WO-98/25883, WO-98/25899 y WO-99/54294 describen derivados de ácido 3-amino-2-oxo-carboxílico cuyo grupo amino se amida con un ácido benzoico sustituido. El documento WO-99/61423 describe derivados de ácido 3-amino-2-oxo-carboxílico
10 cuyo grupo amino se amida con un ácido carboxílico aromático que lleva un residuo tetrahydroquinolina/isoquinolina y 2,3-dihidroindol/isoindol. Compuestos similares en los que el residuo de ácido carboxílico aromático lleva un radical heterocloalquilo o un radical (hetero)arilo que está opcionalmente conectado a través de un conector se describen en los documentos WO-99/54320, WO-99/54310, WO-99/54304 y WO-99/54305. Asimismo, el documento WO-08/080969 describe nicotinamidas de derivados de ácido 3-amino-2-oxo-carboxílico que en la posición 2 del anillo de piridina están conectados a un pirazol sustituido a través de un átomo de nitrógeno. El documento WO-03/080182 describe el uso de las amidas anteriormente mencionadas para el tratamiento de enfermedades pulmonares. Los inhibidores de calpaína no peptídicos mencionados en el mismo también tienen una serie de desventajas, en particular una selectividad baja o ausente con respecto a las cisteína proteasas relacionadas, tales como varias catepsinas, que también puede conducir a efectos secundarios no deseados.

20 El documento WO-07/016589 y el documento WO-08/106130 describen derivados de ácido 2-oxocarboxílico que portan un grupo 2-pirrolidincarboxilamido *N*-acilado en la posición 3. También se describe su uso para tratar infecciones por virus de hepatitis C.

25 La presente invención se basa por tanto en el objeto de proporcionar compuestos que inhiben, en particular selectivamente, la calpaína incluso a bajas concentraciones séricas. Los compuestos estaban destinados en particular a mostrar una alta selectividad en relación con la inhibición de la calpaína, es decir, inhibir otras cisteínas proteasas, p.ej. catepsina, no en absoluto o sólo a concentraciones más altas.

30 Este objeto y otros objetos se consiguen por los compuestos de carboxamida de fórmula general I que se describen a continuación, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente adecuadas:



donde

35

indica un enlace sencillo;

40 R^1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , donde los tres últimos radicales mencionados pueden estar parcialmente o completamente halogenados y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} ,
cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquil(C_3-C_7)alquilo C_1-C_4 , donde un grupo CH_2 en el radical cicloalquilo de los dos últimos radicales mencionados se pueden remplazar por O, NH, o S, o dos átomos de C adyacentes pueden formar un doble enlace, donde el radical cicloalquilo puede tener
45 adicionalmente 1, 2, 3 o 4 radicales R^{1b} ,
arilo, hetarilo, arilalquilo C_1-C_6 , arilalquenilo C_2-C_6 , hetarilalquilo C_1-C_4 o hetarilalquenilo C_2-C_6 , donde arilo y hetarilo en los últimos 6 radicales mencionados pueden estar insustituídos o portar 1, 2, 3 o 4 radicales R^{1c} idénticos o diferentes; donde
 R^{1a} se seleccionan independientemente entre sí entre OH, SH, COOH, CN, OCH_2COOH , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , cicloalquil(C_3-C_7)oxi, alquil(C_1-C_6)tio, haloalquil(C_1-C_6)tio, $COOR^{a1}$, $CONR^{a2}R^{a3}$, $SO_2NR^{a2}R^{a3}$, $-NR^{a2}-SO_2-R^{a4}$, $NR^{a2}-CO-R^{a5}$, SO_2-R^{a4} y $NR^{a6}R^{a7}$,
50 R^{1b} se seleccionan independientemente entre sí entre OH, SH, COOH, CN, OCH_2COOH , halógeno, fenilo que tiene opcionalmente 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d} ,
alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alquil(C_1-C_6)tio, donde los radicales alquilo en los 3 últimos sustituyentes mencionados pueden estar parcialmente o completamente halogenados y/o tener 1,
55 2 o 3 sustituyentes R^{1a} ,

COOR^{b1} , $\text{CONR}^{b2}\text{R}^{b3}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{b2}\text{R}^{b3}$, $\text{NR}^{b2}\text{-SO}_2\text{-R}^{b4}$, $\text{NR}^{b2}\text{-CO-R}^{b5}$, $\text{SO}_2\text{-R}^{b4}$ y $\text{NR}^{b6}\text{R}^{b7}$,
 además dos radicales R^{1b} pueden formar juntos un grupo alquileo $\text{C}_1\text{-C}_4$, o 2
 radicales R^{1b} unidos a átomos de C adyacentes de cicloalquilo pueden formar junto con los átomos
 de carbono a los que están unidos también un anillo de benceno,
 5 R^{1c} se seleccionan independientemente entre sí entre OH, SH, halógeno, NO_2 , NH_2 , CN, COOH,
 OCH_2COOH , alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_6$)alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alquil($\text{C}_1\text{-C}_6$)tio, donde los
 radicales alquilo en los 4 últimos sustituyentes mencionados pueden estar parcialmente o
 completamente halogenados y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} ,
 10 cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$, cicloalquil($\text{C}_3\text{-C}_7$)alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, cicloalquil($\text{C}_3\text{-C}_7$)oxi, donde el radical cicloalquilo
 de los tres últimos radicales mencionados puede tener 1, 2, 3 o 4 radicales R^{1b} , y donde 1 o 2
 grupos CH_2 en el radical cicloalquilo pueden ser remplazados por O, NH o S,
 arilo, hetarilo, O-arilo, O- CH_2 -arilo, donde los tres últimos radicales mencionados están
 insustituídos en el radical arilo o pueden portar 1, 2, 3 o 4 radicales R^{1d} , COOR^{c1} , $\text{CONR}^{c2}\text{R}^{c3}$,
 15 $\text{SO}_2\text{NR}^{c2}\text{R}^{c3}$, $\text{NR}^{c2}\text{-SO}_2\text{-R}^{c4}$, $\text{NR}^{c2}\text{-CO-R}^{c5}$, $\text{SO}_2\text{-R}^{c4}$, $\text{-(CH}_2\text{)}_p\text{-NR}^{c6}\text{R}^{c7}$ con $p = 0, 1, 2, 3, 4, 5$ o 6 y O-
 $\text{(CH}_2\text{)}_q\text{-NR}^{c6}\text{R}^{c7}$ con $q = 2, 3, 4, 5$ o 6; donde
 R^{a1} , R^{b1} y R^{c1} son independientemente entre sí H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$
 que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} , o alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$,
 cicloalquil($\text{C}_3\text{-C}_7$)alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, heterocicloalquil($\text{C}_3\text{-C}_7$)alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_6$)alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$,
 20 arilo, arilalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, hetarilo o hetarilalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, donde arilo y hetarilo en los 4 últimos
 radicales mencionados están insustituídos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d} ,
 R^{a2} , R^{b2} y R^{c2} son independientemente entre sí H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$
 que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} , o alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$,
 cicloalquil($\text{C}_3\text{-C}_7$)alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, heterocicloalquil($\text{C}_3\text{-C}_7$)alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_6$)alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$,
 25 arilo, arilalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, hetarilo o hetarilalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, donde arilo y hetarilo en los 4 últimos
 radicales mencionados están insustituídos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d} , y
 R^{a3} , R^{b3} y R^{c3} son independientemente entre sí H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$
 que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} , o alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$,
 cicloalquil($\text{C}_3\text{-C}_7$)alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, heterocicloalquil($\text{C}_3\text{-C}_7$)alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_6$)alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$,
 30 arilo, arilalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, hetarilo o hetarilalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, donde arilo y hetarilo en los 4 últimos
 radicales mencionados están insustituídos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d} , o
 los dos radicales R^{a2} y R^{a3} , o R^{b2} y R^{b3} o R^{c2} y R^{c3} forman junto con el átomo de N un heterociclo
 nitrogenado opcionalmente sustituido de 3 a 7 miembros que puede tener opcionalmente 1, 2 o 3
 heteroátomos diferentes o idénticos adicionales del grupo de O, N, S como miembros anulares,
 35 R^{a4} , R^{b4} y R^{c4} son independientemente entre sí alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ que
 tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} , o alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$, cicloalquil($\text{C}_3\text{-C}_7$)
 alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, heterocicloalquil($\text{C}_3\text{-C}_7$)alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_6$)alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, arilo, arilalquilo
 $\text{C}_1\text{-C}_4$, hetarilo o hetarilalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, donde arilo y hetarilo en los 4 últimos radicales mencionados
 están insustituídos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d} , y
 40 R^{a5} , R^{b5} y R^{c5} tienen independientemente entre sí uno de los significados mencionados para R^{a1} ,
 R^{b1} y R^{c1} ,
 R^{a6} , R^{b6} y R^{c6} son independientemente entre sí H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$,
 alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} , o alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$,
 cicloalquil($\text{C}_3\text{-C}_7$)alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, heterocicloalquil($\text{C}_3\text{-C}_7$)alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_6$)alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$,
 45 CO-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, CO-O-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, SO_2 -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, arilo, hetarilo, O-arilo, OCH_2 -arilo,
 arilalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, hetarilalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, CO-arilo, CO-hetarilo, CO-(arilalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), CO-
 (hetarilalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), CO-O-arilo, CO-O-hetarilo, CO-O-(arilalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), CO-O-(hetarilalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$),
 SO_2 -arilo, SO_2 -hetarilo, SO_2 -(arilalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$) o SO_2 -(hetarilalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), donde arilo y
 hetarilo en los 18 últimos radicales están insustituídos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d} , y
 50 R^{a7} , R^{b7} y R^{c7} son independientemente entre sí H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$
 que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} , o alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$,
 cicloalquil($\text{C}_3\text{-C}_7$)alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, heterocicloalquil($\text{C}_3\text{-C}_7$)alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_6$)alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$,
 arilo, arilalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, hetarilo o hetarilalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, donde arilo y hetarilo en los 4 últimos
 radicales mencionados están insustituídos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d} , o
 55 los dos radicales R^{a6} y R^{a7} , o R^{b6} y R^{b7} o R^{c6} y R^{c7} forman junto con el átomo de N un heterociclo
 nitrogenado opcionalmente sustituido de 3 a 7 miembros que puede tener opcionalmente 1, 2 o 3
 heteroátomos diferentes o idénticos adicionales del grupo de O, N y S como miembros anulares,
 o dos radicales R^{1b} o R^{1c} unidos a átomos de C adyacentes forman junto con los átomos de C a
 los que están unidos un carbociclo opcionalmente sustituido de 4, 5, 6, o 7 miembros o un
 heterociclo opcionalmente sustituido que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos diferentes o idénticos del
 60 grupo de O, N y S como miembros anulares;
 R^{1d} se selecciona entre, halógeno, OH, SH, NO_2 , COOH, C(O)NH_2 , CHO, CN, NH_2 , OCH_2COOH ,
 alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquil($\text{C}_1\text{-C}_6$)tio, haloalquil($\text{C}_1\text{-C}_6$)tio,
 CO-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, CO-O-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, NH-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, NHCHO, NH-C(O)alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, y SO_2 -
 alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o dos radicales R^{1d} unidos a átomos de carbono adyacentes pueden formar juntos un

radical -O-Alk"-O- donde Alk" es alcanodiilo C₁-C₂ lineal, que está insustituido o en donde 1 o 2 átomos de hidrógeno pueden ser remplazados por flúor, cloro o metilo, p.ej. Alk" es CH₂, CF₂, CHF, CHCH₃ o C(CH₃)₂, en particular CH₂;

- 5 R² es cicloalquilo C₃-C₇, donde un grupo CH₂ en el radical cicloalquilo puede ser remplazado por O, NH, o S, o dos átomos de C adyacentes pueden formar un doble enlace, donde el radical cicloalquilo puede tener adicionalmente 1, 2, 3 o 4 radicales R^{2a}, arilo, o hetarilo, donde arilo y hetarilo pueden estar insustituidos o portar 1, 2, 3 o 4 radicales R^{2b} idénticos o diferentes; donde R^{2a} tiene uno de los significados indicados para R^{1b}, y
- 10 R^{2b} tiene uno de los significados indicados para R^{1c};
- R^{3a} y R^{3b} son independientemente entre sí hidroxi o alcoxi C₁-C₄, o junto con el átomo de carbono al que están unidos son C=O o C=NR³; o
- 15 R^{3a} y R^{3b} forman juntos un radical S-Alk-S, O-Alk-S u O-Alk-O, en donde Alk es alcanodiilo C₂-C₅ lineal, que puede estar insustituido o sustituido con 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre alquilo C₁-C₄ o halógeno;
- R³ es H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquil(C₃-C₆)alquilo C₁-C₄, alquenoil(C₂-C₆)oxi, cicloalquil(C₃-C₆)oxi o cicloalquil(C₃-C₆)alquil(C₁-C₄)oxi;
- 20 R⁴ indica hidrógeno;
- A es C=O, S(=O) o S(=O)₂;
- 25 Q es un enlace sencillo o un radical Alk'-Z, en donde
- Z está unido a R² y se selecciona entre un enlace sencillo, O, S, S(=O), S(=O)₂ y NR^q, donde R^q se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁-C₄ y haloalquilo C₁-C₄;
- 30 Alk' es alcanodiilo C₁-C₃ lineal, en donde 1, 2 o 3 átomos de hidrógeno pueden ser remplazados por alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ o halógeno;
- X es hidrógeno o un radical de fórmulas C(=O)-O-R^{x1}, C(=O)-NR^{x2}R^{x3}, C(=O)-N(R^{x4})-(alquilenilo C₁-C₆)-NR^{x2}R^{x3} o C(=O)-N(R^{x4})NR^{x2}R^{x3}, donde
- 35 R^{x1} es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa}, o alqueno C₂-C₆, alqueno C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)alquilo C₁-C₄, heterocicloalquil(C₃-C₇)alquilo C₁-C₄, alcoxi(C₁-C₆)alquilo C₁-C₄, donde alquilo, alqueno, alcoxi, alqueno, cicloalquilo, heterocicloalquilo en los 6 últimos radicales mencionados están insustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa}, o arilo, arilalquilo C₁-C₄, hetarilo o hetarilalquilo C₁-C₄, donde arilo y hetarilo en los 4 últimos radicales mencionados están insustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xd},
- 40 R^{x2} es H, OH, CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa}, o alqueno C₂-C₆, alqueno C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)alquilo C₁-C₄, heterocicloalquil(C₃-C₇)alquilo C₁-C₄, alcoxi(C₁-C₆)alquilo C₁-C₄, CO-alquilo C₁-C₆, CO-O-alquilo C₁-C₆, SO₂-alquilo C₁-C₆, O-alquilo C₁-C₆, donde alquilo, alcoxi, alqueno, alqueno, cicloalquilo, heterocicloalquilo en los 10 últimos radicales mencionados están insustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa},
- 45 arilo, O-arilo, O-CH₂-arilo, hetarilo, O-CH₂-hetarilo, arilalquilo C₁-C₄, hetarilalquilo C₁-C₄, CO-arilo, CO-hetarilo, CO-(arilalquilo C₁-C₄), CO-(hetarilalquilo C₁-C₄), CO-O-arilo, CO-O-hetarilo, CO-O-(arilalquilo C₁-C₄), CO-O-(hetarilalquilo C₁-C₄), SO₂-arilo, SO₂-hetarilo, SO₂-(arilalquilo C₁-C₄) o SO₂-(hetarilalquilo C₁-C₄), donde arilo y hetarilo en los 19 últimos radicales mencionados están insustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xd}, y
- 50 R^{x3} es H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa}, o alqueno C₂-C₆, alqueno C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)alquilo C₁-C₄, heterocicloalquil(C₃-C₇)alquilo C₁-C₄, alcoxi(C₁-C₆)alquilo C₁-C₄, donde alquilo, alqueno, alcoxi, alqueno, cicloalquilo, heterocicloalquilo en los 6 últimos radicales mencionados están insustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa},
- 55 arilo, arilalquilo C₁-C₄, hetarilo o hetarilalquilo C₁-C₄, donde arilo y hetarilo en los 4 últimos radicales mencionados están insustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xd}, o
- 60 los dos radicales R^{x2} y R^{x3} forman junto con el átomo de N un heterociclo nitrogenado que tiene de 3 a 7 miembros que puede tener opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos diferentes o idénticos adicionales del grupo de O, N, S como miembros anulares, y que puede tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xb},
- R^{x4} es H, OH, CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes

R^{xa} , o alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquil(C_3-C_7)alquilo C_1-C_4 , heterocicloalquil(C_3-C_7)alquilo C_1-C_4 , alcoxi(C_1-C_6)alquilo C_1-C_4 , CO-alquilo C_1-C_6 , CO-O-alquilo C_1-C_6 , SO_2 -alquilo C_1-C_6 , donde alquilo, alqueno, alcoxi, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo en los 9 últimos radicales mencionados están insustituídos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa} , arilo, O-arilo, O- CH_2 -arilo, hetarilo, arilalquilo C_1-C_4 , hetarilalquilo C_1-C_4 , CO-arilo, CO-hetarilo, CO-(arilalquilo C_1-C_4), CO-(hetarilalquilo C_1-C_4), CO-O-arilo, CO-O-hetarilo, CO-O-(arilalquilo C_1-C_4), CO-O-(hetarilalquilo C_1-C_4), SO_2 -arilo, SO_2 -hetarilo, SO_2 -(arilalquilo C_1-C_4) o SO_2 -(hetarilalquilo C_1-C_4), donde arilo y hetarilo en los 18 últimos radicales están insustituídos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xd} , y

donde R^{xa} tiene uno de los significados indicados para R^{1a} , R^{xb} tiene uno de los significados indicados para R^{1b} , y R^{xd} tiene uno de los significados indicados para R^{1d} ;

Y es CH_2 , CH_2-CH_2 , $CH_2-CH_2-CH_2$, $N(R^{y\#})-CH_2$ o $N(R^{y\#})-CH_2-CH_2$, donde en los 5 radicales mencionados anteriormente, 1 o 2 átomos de hidrógeno pueden ser remplazados por un radical R^y , R^y se seleccionan independientemente entre sí entre hidrógeno, OH, SH, halógeno, NO_2 , NH_2 , CN, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , O- CF_3 , O- CHF_2 , O- CH_2F , COOH, OCH_2COOH , alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alcoxi(C_1-C_6)alquilo C_1-C_4 , alquil(C_1-C_6)tio, donde los 4 últimos radicales mencionados pueden estar parcialmente o completamente halogenados y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{ya} , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquil(C_3-C_7)alquilo C_1-C_4 , cicloalquil(C_3-C_7)-O, donde el radical cicloalquilo en los tres últimos radicales mencionados puede tener 1, 2, 3 o 4 radicales R^{yb} , y donde 1 o 2 grupos CH_2 en el radical cicloalquilo pueden ser remplazados por O, NH o S, arilo, hetarilo, O-arilo, CH_2 -arilo, O- CH_2 -arilo, donde los 4 últimos radicales mencionados están insustituídos en el radical arilo o pueden portar 1, 2, 3 o 4 radicales R^{yd} , $COOR^{y1}$, $CONR^{y2}R^{y3}$, $SO_2NR^{y2}R^{y3}$, $-NH-SO_2-R^{y4}$, $NH-CO-R^{y5}$, SO_2-R^{y4} , $-(CH_2)_p-NR^{y6}R^{y7}$ con $p = 0, 1, 2, 3, 4, 5$ o 6 y $O-(CH_2)_q-NR^{y6}R^{y7}$ con $q = 2, 3, 4, 5$ o 6 ;

donde

R^{ya} tiene uno de los significados indicados para R^{1a} ,
 R^{yb} tiene uno de los significados indicados para R^{1b} ,
 R^{yd} tiene uno de los significados indicados para R^{1d} ,
 R^{y1} tiene uno de los significados indicados para R^{c1} ,
 R^{y2} tiene uno de los significados indicados para R^{c2} ,
 R^{y3} tiene uno de los significados indicados para R^{c3} ,
 R^{y4} tiene uno de los significados indicados para R^{c4} ,
 R^{y5} tiene uno de los significados indicados para R^{c5} ,
 R^{y6} tiene uno de los significados indicados para R^{c6} , y
 R^{y7} tiene uno de los significados indicados para R^{c7} ;

$R^{y\#}$ se seleccionan independientemente entre sí entre hidrógeno, NH_2 , CN, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , O- CF_3 , O- CHF_2 , O- CH_2F , OCH_2COOH , alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alcoxi(C_1-C_6)alquilo C_1-C_4 , alquil(C_1-C_6)tio, donde en los 4 últimos radicales mencionados pueden estar parcialmente o completamente halogenados y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{ya} , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquil(C_3-C_7)alquilo C_1-C_4 , cicloalquil(C_3-C_7)-O, donde el radical cicloalquilo en los tres últimos radicales mencionados puede tener 1, 2, 3 o 4 radicales R^{yb} , y donde 1 o 2 grupos CH_2 en el radical cicloalquilo pueden ser remplazados por O, NH o S, arilo, hetarilo, O-arilo, CH_2 -arilo, O- CH_2 -arilo, donde los 4 últimos radicales mencionados están insustituídos en el radical arilo o pueden portar 1, 2, 3 o 4 radicales R^{yd} , $COOR^{y1}$, $CONR^{y2}R^{y3}$, $SO_2NR^{y2}R^{y3}$, $-NH-SO_2-R^{y4}$, $NH-CO-R^{y5}$, SO_2-R^{y4} , $-(CH_2)_p-NR^{y6}R^{y7}$ con $p = 0, 1, 2, 3, 4, 5$ o 6 y $O-(CH_2)_q-NR^{y6}R^{y7}$ con $q = 2, 3, 4, 5$ o 6 .

Por lo tanto, la presente invención se refiere a los compuestos de carboxamida de la fórmula general I, a sus tautómeros ya las sales farmacéuticamente adecuadas de los compuestos I de carboxamida.

Los compuestos de carboxamida de la invención de la fórmula I, sus sales y sus tautómeros inhiben eficazmente la calpaína incluso a bajas concentraciones. Se distinguen adicionalmente por una alta selectividad en relación con la inhibición de la calpaína en comparación con otras cisteína proteasas tales como catepsina B, catepsina K, catepsina L y catepsina S.

Los compuestos de carboxamida de la invención de la fórmula I, sus sales y sus tautómeros son por lo tanto

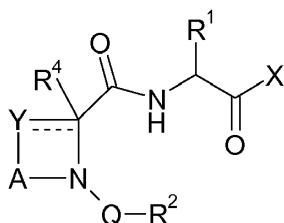
particularmente adecuados para el tratamiento de trastornos y afecciones en criaturas, especialmente criaturas humanas, que están asociados con una elevada actividad de calpaína.

5 Por lo tanto, la invención se refiere también al uso de compuestos de carboxamida de fórmula I, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente adecuadas para la fabricación de un medicamento, en particular de un medicamento adecuado para el tratamiento de un trastorno o afección asociados con una elevada actividad de calpaína.

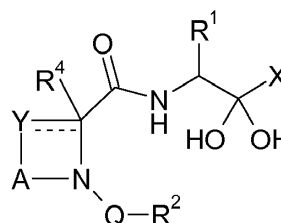
10 La invención se refiere adicionalmente a un medicamento, en particular a un medicamento que es adecuado para el tratamiento de un trastorno o una afección que está asociada con una actividad elevada de calpaína. El medicamento comprende al menos un compuesto de carboxamida de la fórmula I, como se describe en la presente memoria, un tautómero o una sal farmacéuticamente adecuada del compuesto I.

15 Los compuestos de carboxamida de la fórmula I pueden estar en forma de compuestos β-ceto, es decir los radicales R^{3a} y R^{3b} en los compuestos de la fórmula I forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un grupo carbonilo como se muestra en la fórmula a la izquierda en el Esquema A. Los compuestos de la invención también pueden estar en forma de un hidrato, es decir, los radicales R^{3a} y R^{3b} son cada uno OH, como se muestra en la fórmula de la derecha en el Esquema A. R¹, R², R⁴, Q, X, A e Y en el Esquema A tienen los significados anteriormente mencionados.

Esquema A:



(I) para R^{3a}/R^{3b} = O

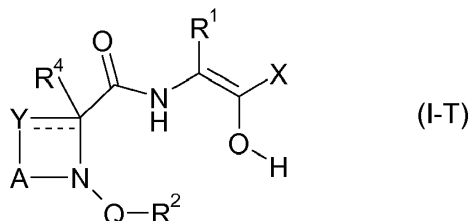


(I) para R^{3a} = R^{3b} = OH

20 En presencia de agua, especialmente en condiciones fisiológicas, en una mezcla están presentes habitualmente tanto la forma β-ceto como la forma de hidrato.

25 Cuando sólo se indica la forma β-ceto en las siguientes fórmulas y descripciones, se pretende incluir también el hidrato y sus mezclas con la forma β-ceto a menos que se indique lo contrario. Los hidratos y las formas β-ceto son igualmente adecuados como inhibidores de calpaína.

30 Los compuestos de carboxamida de la invención de fórmula I también son capaces de formar tautómeros cuando R^{3a} y R^{3b} forman un grupo carbonilo junto con el átomo de carbono al que están unidos. Los tautómeros son igualmente adecuados como inhibidores de la calpaína. Los ejemplos concretos de tautómeros que se van a mencionar son los compuestos de fórmula I-T:



35 R¹, R², R⁴, Q, A, X e Y en la fórmula I-T tienen los significados anteriormente mencionados.

40 Los compuestos de carboxamida de la invención de fórmula I también pueden formar hemiacetales, hemicetales, acetales o cetales con alcoholes o iminas con aminas primarias o amoníaco. Estos compuestos son igualmente adecuados como inhibidores de la calpaína ya que son profármacos de los compuestos I, donde CR^{3a}R^{3b} es un grupo carbonilo (es decir, C = O) o C(OH)₂. Por consiguiente, los compuestos en los que uno o ambos radicales R^{3a} y R^{3b} son un radical derivado de un alcohol, y especialmente alcoxi C₁-C₄, también se pueden usar de acuerdo con la invención.

45 El término profármaco, según se utiliza en la presente memoria, se refiere a un compuesto que se transforma en

condiciones metabólicas en un compuesto de fórmula I. Además de los hemiacetales, hemicetales, acetales y cetales anteriormente mencionados, los profármacos de los compuestos I incluyen los compuestos de la fórmula I, en donde R^{3a} y R^{3b} juntos forman un grupo O-Alk-O, S-Alk-O o S-Alk-S, donde Alk es alcanodiilo C_2-C_5 lineal, que puede estar insustituido o sustituido con 1, 2, 3 ó 4 radicales seleccionados entre alquilo C_1-C_4 o halógeno, incluyendo los ejemplos para tales grupos $O(CH_2)_2O$, $O(CH_2)_5O$, $O(CH_2)_4O$, $S(CH_2)_2O$, $S(CH_2)_5O$, $S(CH_2)_4O$, etc. Otros profármacos de los compuestos I incluyen los compuestos de fórmula I, en donde R^{3a} y R^{3b} junto con el átomo de carbono forman un grupo $C=NR^3$, donde R^3 se selecciona entre H, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , cicloalquil(C_3-C_6)alquilo C_1-C_4 , alquenoil(C_2-C_6)oxi, cicloalquil(C_3-C_6)oxi, cicloalquil(C_3-C_6)alquil(C_1-C_4)oxi. Bajo condiciones metabólicas, los profármacos anteriormente mencionados se transforman en los compuestos β -ceto correspondientes de fórmula I ($CR^{3a}R^{3b}$ es $C=O$) o en sus hidratos ($CR^{3a}R^{3b}$ es $C(OH)_2$). Análogamente, compuestos en donde R^{3a} y R^{3b} son alcoxi C_1-C_4 son útiles como profármacos.

Igualmente es posible utilizar sales farmacéuticamente adecuadas de los compuestos de carboxamida de fórmula I, de sus tautómeros o de sus profármacos, especialmente sales de adición de ácidos con ácidos orgánicos o inorgánicos fisiológicamente tolerados. Los ejemplos de los ácidos orgánicos e inorgánicos fisiológicamente tolerados adecuados son ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácidos sulfónicos orgánicos que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, p.ej. ácidos alquil(C_1-C_4)sulfónicos tales como ácido metanosulfónico, ácidos sulfónicos cicloalifáticos tales como ácidos S-(+)-10-canforsulfónicos y ácidos sulfónicos aromáticos tales como ácido bencenosulfónico y ácido toluenosulfónico, ácidos di- y tricarbónicos y ácidos hidroxycarbónicos que tienen 2 a 10 átomos de carbono, tales como ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido múxico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido glicólico y ácido adipico, así como ácido *cis*- y *trans*-cinámico, ácido furan-2-carboxílico y ácido benzoico. Otros ácidos adecuados se describen en "Fortschritte der Arzneimittelforschung", Volumen 10, páginas 224 y siguientes, Birkhäuser Verlag, Basilea y Stuttgart, 1966. Las sales fisiológicamente toleradas de los compuestos de fórmula I pueden estar en forma de mono-, di-, tri- o tetrasales, lo que significa que pueden comprender 1, 2, 3 ó 4 de las moléculas de ácido antes mencionadas por molécula de fórmula I. Las moléculas de ácido pueden estar presentes en su forma ácida o en forma de anión.

Los compuestos de la invención pueden estar en forma de una mezcla de diastereoisómeros, o de una mezcla de diastereómeros en donde uno de los dos diastereómeros está enriquecido o de compuestos esencialmente diastereoméricamente puros (exceso diastereomérico > 90%). Los compuestos están preferiblemente en forma de compuestos esencialmente diastereoméricamente puros (exceso diastereomérico > 90%). Los compuestos I de la invención pueden además estar en forma de una mezcla de enantiómeros (por ejemplo en forma de racemato), de una mezcla de enantiómeros en la que uno de los dos enantiómeros está enriquecido, o esencialmente en compuestos enantioméricamente puros (exceso enantiomérico ee > 90%). Sin embargo, los compuestos de la invención son con frecuencia propensos a la epimerización en relación con la configuración del átomo de carbono que porta el radical R^1 , de manera que frecuentemente se obtienen mezclas con respecto a este átomo de carbono, o compuestos que presentan una configuración uniforme con respecto a este átomo de C forman mezclas bajo condiciones fisiológicas. Sin embargo, en relación con otros estereocentros y la aparición, asociada a los mismos, de enantiómeros y diastereómeros, se prefiere emplear los compuestos enantioméricamente puros o diastereoméricamente puros. Los compuestos de fórmula I, donde

Indica que un enlace sencillo tendrá un centro de quiralidad en el átomo de carbono que porta R^4 .

En el contexto de la presente descripción, a menos que se indique lo contrario, los términos "alquilo", "alcoxi", "alquiltio", "haloalquilo", "haloalcoxi", "haloalquiltio", "alqueno", alquino, alqueno y los radicales derivados de los mismos incluyen siempre tanto "alquilo" no ramificado como ramificado, "alcoxi", "alquiltio", "haloalquilo", "haloalcoxi", "haloalquiltio", "alqueno", "alquino" y "alqueno", respectivamente.

El prefijo C_n-C_m indica el número respectivo de carbonos en la unidad hidrocarbonada. A menos que se indique lo contrario, los sustituyentes halogenados tienen preferiblemente de uno a cinco átomos de halógeno idénticos o diferentes, especialmente átomos de flúor o átomos de cloro. Alqueno C_0 o $(CH_2)_0$ o expresiones similares en el contexto de la descripción designan, a menos que se indique lo contrario, un enlace sencillo.

El término "halógeno" designa en cada caso flúor, bromo, cloro o yodo, específicamente flúor, cloro o bromo.

Los ejemplos de otros significados son:

Alquilo, y los radicales alquilo, por ejemplo en alcoxi, alquiltio, arilalquilo, hetarilalquilo, cicloalquilalquilo o alcoxialquilo: radicales hidrocarbonados saturados, de cadena lineal o ramificada que tienen uno o más átomos de C, p.ej. de 1 a 4, de 1 a 6 o de 1 a 10 átomos de carbono, p.ej. alquilo C_1-C_6 tales como metilo, etilo, propilo, 1-

metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo. En una realización de la invención, alquilo representa grupos alquilo pequeños tales como alquilo C₁-C₄. En otra realización de la invención, alquilo representa grupos alquilo más grandes tales como alquilo C₅-C₁₀.

Haloalquilo: un radical alquilo que tiene normalmente de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono como se mencionó anteriormente, cuyos átomos de hidrógeno son parcial o totalmente remplazados por átomos de halógeno tales como flúor, cloro, bromo y/o yodo, p.ej. clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2-yodoetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloro-2-fluoroetilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2,2-dicloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, pentafluoroetilo, 2-fluoropropilo, 3-fluoropropilo, 2,2-difluoropropilo, 2,3-difluoropropilo, 2-cloropropilo, 3-cloropropilo, 2,3-dicloropropilo, 2-bromopropilo, 3-bromopropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 3,3,3-tricloropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, heptafluoropropilo, 1-(fluorometil)-2-fluoroetilo, 1-(clorometil)-2-cloroetilo, 1-(bromometil)-2-bromoetilo, 4-fluorobutilo, 4-clorobutilo, 4-bromobutilo y nonafluorobutilo.

Cicloalquilo, y los radicales cicloalquilo por ejemplo in cicloalcoxi o cicloalquilalquilo C₁-C₆: grupos hidrocarbonados monocíclicos, saturados que tienen tres o más átomos de C, p.ej. 3, 4, 5, 6 o 7 miembros anulares carbonados, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo.

Alqueno, y radicales alqueno por ejemplo en arilalqueno C₂-C₆: radicales hidrocarbonados monoinsaturados, de cadena lineal o ramificados que tienen dos o más átomos de C, p.ej. de 2 a 4, de 2 a 6 o de 2 a 10 átomos de carbono y un doble enlace en cualquier posición, p.ej. alqueno C₂-C₆ tal como etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metiletenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-1-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 3-metil-1-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 1,2-dimetil-1-propenilo, 1,2-dimetil-2-propenilo, 1-etil-1-propenilo, 1-etil-2-propenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-metil-1-pentenilo, 2-metil-1-pentenilo, 3-metil-1-pentenilo, 4-metil-1-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 3-metil-3-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 3-metil-4-pentenilo, 4-metil-4-pentenilo, 1,1-dimetil-2-butenilo, 1,1-dimetil-3-butenilo, 1,2-dimetil-1-butenilo, 1,2-dimetil-2-butenilo, 1,2-dimetil-3-butenilo, 1,3-dimetil-1-butenilo, 1,3-dimetil-2-butenilo, 1,3-dimetil-3-butenilo, 2,2-dimetil-3-butenilo, 2,3-dimetil-1-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 2,3-dimetil-3-butenilo, 3,3-dimetil-1-butenilo, 3,3-dimetil-2-butenilo, 1-etil-1-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 2-etil-2-butenilo, 2-etil-3-butenilo, 1,1,2-trimetil-2-propenilo, 1-etil-1-metil-2-propenilo, 1-etil-2-metil-1-propenilo, 1-etil-2-metil-2-propenilo.

Alquino: grupos hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada que tienen dos o más átomos de C, p.ej. de 2 a 4, de 2 a 6 o de 2 a 10 átomos de carbono y uno o dos enlaces triples en cualquier posición pero no adyacentes, p.ej. alquino C₂-C₆ tal como etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-metil-2-propinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-metil-2-butinilo, 1-metil-3-butinilo, 2-metil-3-butinilo, 3-metil-1-butinilo, 1,1-dimetil-2-propinilo, 1-etil-2-propinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, 1-metil-2-pentinilo, 1-metil-3-pentinilo, 1-metil-4-pentinilo, 2-metil-3-pentinilo, 2-metil-4-pentinilo, 3-metil-1-pentinilo, 3-metil-4-pentinilo, 4-metil-1-pentinilo, 4-metil-2-pentinilo, 1,1-dimetil-2-butinilo, 1,1-dimetil-3-butinilo, 1,2-dimetil-3-butinilo, 2,2-dimetil-3-butinilo, 3,3-dimetil-1-butinilo, 1-etil-2-butinilo, 1-etil-3-butinilo, 2-etil-3-butinilo, 1-etil-1-metil-2-propinilo.

Alcoxi o radicales alcoxi por ejemplo in alcoxilalquilo:

Alquilo como se ha definido antes que tiene preferiblemente de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de C, que se conecta a través de un átomo de O: p.ej. metoxi, etoxi, n-propoxi, 1-metiletoxi, butoxi, 1-metilpropoxi, 2-metilpropoxi o 1,1-dimetiletoxi, pentoxi, 1-metilbutoxi, 2-metilbutoxi, 3-metilbutoxi, 1,1-dimetilpropoxi, 1,2-dimetilpropoxi, 2,2-dimetilpropoxi, 1-etilpropoxi, hexoxi, 1-metilpentoxi, 2-metilpentoxi, 3-metilpentoxi, 4-metilpentoxi, 1,1-dimetilbutoxi, 1,2-dimetilbutoxi, 1,3-dimetilbutoxi, 2,2-dimetilbutoxi, 2,3-dimetilbutoxi, 3,3-dimetilbutoxi, 1-etilbutoxi, 2-etilbutoxi, 1,1,2-trimetilpropoxi, 1,2,2-trimetilpropoxi, 1-etil-1-metilpropoxi o 1-etil-2-metilpropoxi.

Haloalcoxi: alcoxi como se ha descrito anteriormente, donde los átomos de hidrógeno de estos grupos son parcialmente o totalmente remplazados por átomos de halógeno, es decir por ejemplo haloalcoxi C₁-C₆, tal como clorometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorofluorometoxi, diclorofluorometoxi, clorodifluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2-cloroetoxi, 2-bromoetoxi, 2-iodoetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2-cloro-2-fluoroetoxi, 2-cloro-2,2-difluoroetoxi, 2,2-dicloro-2-fluoroetoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, pentafluoroetoxi, 2-fluoropropoxi, 3-fluoropropoxi, 2,2-difluoropropoxi, 2,3-difluoropropoxi, 2-cloropropoxi, 3-cloropropoxi, 2,3-dicloropropoxi, 2-bromopropoxi, 3-bromopropoxi, 3,3,3-trifluoropropoxi, 3,3,3-tricloropropoxi, 2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi, heptafluoropropoxi, 1-(fluorometil)-2-fluoroetoxi, 1-(clorometil)-2-cloroetoxi, 1-(bromometil)-2-bromoetoxi, 4-fluorobutoxi, 4-clorobutoxi, 4-bromobutoxi, nonafluorobutoxi, 5-fluoro-1-pentoxi, 5-cloro-

1-pentoxi, 5-bromo-1-pentoxi, 5-iodo-1-pentoxi, 5,5,5-tricloro-1-pentoxi, undecafluoropentoxi, 6-fluoro-1-hexoxi, 6-cloro-1-hexoxi, 6-bromo-1-hexoxi, 6-iodo-1-hexoxi, 6,6,6-tricloro-1-hexoxi o dodecafluorohexoxi, específicamente clorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2-cloroetoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi.

5 Alcoxialquilo: un radical alquilo que tiene normalmente de 1 a 4 átomos de C, donde un átomo de hidrógeno es
reemplazado por un radical alcoxi que tiene normalmente de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de C. Los ejemplos del mismos
son $\text{CH}_2\text{-OCH}_3$, $\text{CH}_2\text{-OC}_2\text{H}_5$, n-propoximetilo, $\text{CH}_2\text{-OCH}(\text{CH}_3)_2$, n-butoximetilo, (1-metilpropoxi)metilo, (2-
metilpropoxi)metilo, $\text{CH}_2\text{-OC}(\text{CH}_3)_3$, 2-(metoxi)etilo, 2-(etoxi)etilo, 2-(n-propoxi)etilo, 2-(1-metiletoxi)etilo, 2-(n-
butoxi)etilo, 2-(1-metilpropoxi)etilo, 2-(2-metilpropoxi)etilo, 2-(1,1-dimetiletoxi)etilo, 2-(metoxi)propilo, 2-(etoxi)propilo,
10 2-(n-propoxi)propilo, 2-(1-metiletoxi)propilo, 2-(n-butoxi)propilo, 2-(1-metilpropoxi)propilo, 2-(2-metilpropoxi)propilo, 2-
(1,1-dimetiletoxi)propilo, 3-(metoxi)propilo, 3-(etoxi)propilo, 3-(n-propoxi)propilo, 3-(1-metiletoxi)propilo, 3-(n-
butoxi)propilo, 3-(1-metil-propoxi)propilo, 3-(2-metilpropoxi)propilo, 3-(1,1-dimetiletoxi)propilo, 2-(metoxi)butilo, 2-
(etoxi)butilo, 2-(n-propoxi)butilo, 2-(1-metiletoxi)butilo, 2-(n-butoxi)butilo, 2-(1-metilpropoxi)butilo, 2-(2-
metilpropoxi)butilo, 2-(1,1-dimetiletoxi)butilo, 3-(metoxi)butilo, 3-(etoxi)butilo, 3-(n-propoxi)butilo, 3-(1-metiletoxi)butilo,
15 3-(n-butoxi)butilo, 3-(1-metilpropoxi)butilo, 3-(2-metilpropoxi)butilo, 3-(1,1-dimetiletoxi)butilo, 4-(metoxi)butilo, 4-
(etoxi)butilo, 4-(n-propoxi)butilo, 4-(1-metiletoxi)butilo, 4-(n-butoxi)butilo, 4-(1-metilpropoxi)butilo, 4-(2-
metilpropoxi)butilo, 4-(1,1-dimetiletoxi)butilo, etc.

Alquitio: alquilo como se ha definido anteriormente que tiene preferiblemente de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de C, que
20 se conecta a través de un átomo de S, p.ej. metiltio, etiltio, n-propiltio y similares.

Haloalquiltio: haloalquilo como se ha definido anteriormente que tiene preferiblemente de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de
C, que se conecta a través de un átomo de S, p.ej. fluorometiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, 2-fluoroetiltio, 2,2-
difluoroetiltio, 2,2,2-trifluoroetiltio, pentafluoroetiltio, 2-fluoropropiltio, 3-fluoropropiltio, 2,2-difluoropropiltio, 2,3-
25 difluoropropiltio, y heptafluoropropiltio.

Arilo: un radical hidrocarbonado aromático mono-, bi- o tricíclico tal como fenilo o naftilo, especialmente fenilo.

Heterocicli: un radical heterocíclico que puede ser saturado o parcialmente insaturado y que normalmente tiene 3,
30 4, 5, 6, 7 o 8 átomos anulares, donde normalmente 1, 2, 3 o 4, en particular 1, 2 o 3, de los átomos anulares son
heteroátomos tales como N, S u O, además de átomos de carbono como miembros anulares.

Los ejemplos de heterociclos saturados son en particular:

35 Heterocicloalquilo: es decir un radical heterocíclico saturado que tiene normalmente 3, 4, 5, 6 o 7 átomos
anulares, donde normalmente 1, 2 o 3 de los átomos anulares son heteroátomos tales como N, S u O, además
de átomos de carbono como miembros anulares. Estos incluyen por ejemplo:

anillos saturados de 3-4 miembros, unidos a C tales como
40 2-oxiranilo, 2-oxetanilo, 3-oxetanilo, 2-aziridinilo, 3-tietanilo, 1-azetidínilo, 2-azetidínilo.

anillos saturados de 5 miembros, unidos a C tales como

45 tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, tetrahidropirrol-2-ilo,
tetrahidropirrol-3-ilo, tetrahidropirazol-3-ilo, tetrahidropirazol-4-ilo, tetrahidroisoxazol-3-ilo, tetrahidroisoxazol-
4-ilo, tetrahidroisoxazol-5-ilo, 1,2-oxatíolan-3-ilo, 1,2-oxatíolan-4-ilo, 1,2-oxatíolan-5-ilo, tetrahidroisotiazol-3-
ilo, tetrahidroisotiazol-4-ilo, tetrahidroisotiazol-5-ilo, 1,2-ditíolan-3-ilo, 1,2-ditíolan-4-ilo, tetrahidroimidazol-2-
ilo, tetrahidroimidazol-4-ilo, tetrahidrooxazol-2-ilo, tetrahidrooxazol-4-ilo, tetrahidrooxazol-5-ilo,
50 tetrahidrotiazol-2-ilo, tetrahidrotiazol-4-ilo, tetrahidrotiazol-5-ilo, 1,3-dioxolan-2-ilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, 1,3-
oxatíolan-2-ilo, 1,3-oxatíolan-4-ilo, 1,3-oxatíolan-5-ilo, 1,3-ditíolan-2-ilo, 1,3-ditíolan-4-ilo, 1,3,2-dioxatíolan-4-
ilo.

anillos saturados de 6 miembros, unidos a C tales como:

55 tetrahidropiran-2-ilo, tetrahidropiran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-
ilo, tetrahidrotiopiran-2-ilo, tetrahidrotiopiran-3-ilo, tetrahidrotiopiran-4-ilo, 1,3-dioxan-2-ilo, 1,3-dioxan-4-
ilo, 1,3-dioxan-5-ilo, 1,4-dioxan-2-ilo, 1,3-ditian-2-ilo, 1,3-ditian-4-ilo, 1,3-ditian-5-ilo, 1,4-ditian-2-ilo, 1,3-
oxatían-2-ilo, 1,3-oxatían-4-ilo, 1,3-oxatían-5-ilo, 1,3-oxatían-6-ilo, 1,4-oxatían-2-ilo, 1,4-oxatían-3-ilo, 1,2-
ditian-3-ilo, 1,2-ditian-4-ilo, hexahidropirimidin-2-ilo, hexahidropirimidin-4-ilo, hexahidropirimidin-5-ilo,
60 hexahidropiridin-2-ilo, hexahidropiridin-3-ilo, hexahidropiridin-4-ilo, tetrahidro-1,3-oxazin-2-ilo,
tetrahidro-1,3-oxazin-4-ilo, tetrahidro-1,3-oxazin-5-ilo, tetrahidro-1,3-oxazin-6-ilo, tetrahidro-1,3-tiazin-2-
ilo, tetrahidro-1,3-tiazin-4-ilo, tetrahidro-1,3-tiazin-5-ilo, tetrahidro-1,3-tiazin-6-ilo, tetrahidro-1,4-tiazin-2-
ilo, tetrahidro-1,4-tiazin-3-ilo, tetrahidro-1,4-oxazin-2-ilo, tetrahidro-1,4-oxazin-3-ilo, tetrahidro-1,2-oxazin-
3-ilo, tetrahidro-1,2-oxazin-4-ilo, tetrahidro-1,2-oxazin-5-ilo, tetrahidro-1,2-oxazin-6-ilo.

anillos saturados de 5 miembros, unidos a N tales como:

tetrahidropirrol-1-ilo, tetrahidropirazol-1-ilo, tetrahidroisoxazol-2-ilo, tetrahidroisotiazol-2-ilo,
 tetrahidroimidazol-1-ilo, tetrahidrooxazol-3-ilo, tetrahidrotiazol-3-ilo.

anillos saturados de 6 miembros, unidos a N tales como:

piperidin-1-ilo, hexahidropirimidin-1-ilo, hexahidropirazin-1-ilo, hexahidro-piridazin-1-ilo, tetrahidro-1,3-
 oxazin-3-ilo, tetrahidro-1,3-tiazin-3-ilo, tetrahidro-1,4-tiazin-4-ilo, tetrahidro-1,4-oxazin-4-ilo, tetrahidro-
 1,2-oxazin-2-ilo.

Radicales heterocíclicos insaturados que tienen normalmente 4, 5, 6 o 7 átomos anulares, donde normalmente 1, 2 o
 3 de los átomos anulares son heteroátomos tales como N, S u O, además de átomos de carbono como miembros
 anulares. Estos incluyen por ejemplo:

anillos parcialmente insaturados de 5 miembros, unidos a C tales como:

2,3-dihidrofuran-2-ilo, 2,3-dihidrofuran-3-ilo, 2,5-dihidrofuran-2-ilo, 2,5-dihidrofuran-3-ilo, 4,5-dihidrofuran-2-
 ilo, 4,5-dihidrofuran-3-ilo, 2,3-dihidrotien-2-ilo, 2,3-dihidrotien-3-ilo, 2,5-dihidrotien-2-ilo, 2,5-dihidrotien-3-ilo,
 4,5-dihidrotien-2-ilo, 4,5-dihidrotien-3-ilo, 2,3-dihidro-1H-pirrol-2-ilo, 2,3-dihidro-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dihidro-
 1H-pirrol-2-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-3-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirrol-2-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirrol-3-ilo, 3,4-dihidro-
 2H-pirrol-2-ilo, 3,4-dihidro-2H-pirrol-3-ilo, 3,4-dihidro-5H-pirrol-2-ilo, 3,4-dihidro-5H-pirrol-3-ilo, 4,5-dihidro-
 1H-pirazol-3-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirazol-4-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirazol-5-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirazol-3-ilo, 2,5-
 dihidro-1H-pirazol-4-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirazol-5-ilo, 4,5-dihidroisoxazol-3-ilo, 4,5-dihidroisoxazol-4-ilo, 4,5-
 dihidroisoxazol-5-ilo, 2,5-dihidroisoxazol-3-ilo, 2,5-dihidroisoxazol-4-ilo, 2,5-dihidroisoxazol-5-ilo, 2,3-
 dihidroisoxazol-3-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-4-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-5-ilo, 4,5-dihidroisotiazol-3-ilo, 4,5-
 dihidroisotiazol-4-ilo, 4,5-dihidroisotiazol-5-ilo, 2,5-dihidroisotiazol-3-ilo, 2,5-dihidroisotiazol-4-ilo, 2,5-
 dihidroisotiazol-5-ilo, 2,3-dihidroisotiazol-3-ilo, 2,3-dihidroisotiazol-4-ilo, 2,3-dihidroisotiazol-5-ilo, 4,5-dihidro-
 1H-imidazol-2-ilo, 4,5-dihidro-1H-imidazol-4-ilo, 4,5-dihidro-1H-imidazol-5-ilo, 2,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo,
 2,5-dihidro-1H-imidazol-4-ilo, 2,5-dihidro-1H-imidazol-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-imidazol-2-ilo, 2,3-dihidro-1H-
 imidazol-4-ilo, 4,5-dihidrooxazol-2-ilo, 4,5-dihidrooxazol-4-ilo, 4,5-dihidrooxazol-5-ilo, 2,5-dihidrooxazol-2-ilo,
 2,5-dihidrooxazol-4-ilo, 2,5-dihidrooxazol-5-ilo, 2,3-dihidrooxazol-2-ilo, 2,3-dihidrooxazol-4-ilo, 2,3-
 dihidrooxazol-5-ilo, 4,5-dihidrotiazol-2-ilo, 4,5-dihidrotiazol-4-ilo, 4,5-dihidrotiazol-5-ilo, 2,5-dihidrotiazol-2-ilo,
 2,5-dihidrotiazol-4-ilo, 2,5-dihidrotiazol-5-ilo, 2,3-dihidrotiazol-2-ilo, 2,3-dihidrotiazol-4-ilo, 2,3-dihidrotiazol-5-
 ilo, 1,3-dioxol-2-ilo, 1,3-dioxol-4-ilo, 1,3-ditiol-2-ilo, 1,3-ditiol-4-ilo, 1,3-oxatiol-2-ilo, 1,3-oxatiol-4-ilo, 1,3-
 oxatiol-5-ilo.

anillos parcialmente insaturados de 6 miembros, unidos a C tales como:

2H-3,4-dihidropiran-6-ilo, 2H-3,4-dihidropiran-5-ilo, 2H-3,4-dihidropiran-4-ilo, 2H-3,4-dihidropiran-3-ilo, 2H-
 3,4-dihidropiran-2-ilo, 2H-3,4-dihidrotiopiran-6-ilo, 2H-3,4-dihidrotiopiran-5-ilo, 2H-3,4-dihidrotiopiran-4-ilo,
 2H-3,4-dihidrotiopiran-3-ilo, 2H-3,4-dihidrotiopiran-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-6-ilo, 1,2,3,4-
 tetrahidropiridin-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-4-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-2-
 ilo, 2H-5,6-dihidropiran-2-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-3-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-4-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-5-ilo,
 2H-5,6-dihidropiran-6-ilo, 2H-5,6-dihidrotiopiran-2-ilo, 2H-5,6-dihidrotiopiran-3-ilo, 2H-5,6-dihidrotiopiran-4-
 ilo, 2H-5,6-dihidrotiopiran-5-ilo, 2H-5,6-dihidrotiopiran-6-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-ilo, 1,2,5,6-
 tetrahidropiridin-3-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-5-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-6-
 ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-3-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-4-ilo, 2,3,4,5-
 tetrahidropiridin-5-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-6-ilo, 4H-piran-2-ilo, 4H-piran-3-ilo, 4H-piran-4-ilo, 4H-tiopiran-
 2-ilo, 4H-tiopiran-3-ilo, 4H-tiopiran-4-ilo, 1,4-dihidropiridin-2-ilo, 1,4-dihidropiridin-3-ilo, 1,4-dihidropiridin-4-
 ilo, 2H-piran-2-ilo, 2H-piran-3-ilo, 2H-piran-4-ilo, 2H-piran-5-ilo, 2H-piran-6-ilo, 2H-tiopiran-2-ilo, 2H-tiopiran-
 3-ilo, 2H-tiopiran-4-ilo, 2H-tiopiran-5-ilo, 2H-tiopiran-6-ilo, 1,2-dihidropiridin-2-ilo, 1,2-dihidropiridin-3-ilo, 1,2-
 dihidropiridin-4-ilo, 1,2-dihidropiridin-5-ilo, 1,2-dihidropiridin-6-ilo, 3,4-dihidropiridin-2-ilo, 3,4-dihidropiridin-3-
 ilo, 3,4-dihidropiridin-4-ilo, 3,4-dihidropiridin-5-ilo, 3,4-dihidropiridin-6-ilo, 2,5-dihidropiridin-2-ilo, 2,5-
 dihidropiridin-3-ilo, 2,5-dihidropiridin-4-ilo, 2,5-dihidropiridin-5-ilo, 2,5-dihidropiridin-6-ilo, 2,3-dihidropiridin-2-
 ilo, 2,3-dihidropiridin-3-ilo, 2,3-dihidropiridin-4-ilo, 2,3-dihidropiridin-5-ilo, 2,3-dihidropiridin-6-ilo, 2H-5,6-
 dihidro-1,2-oxazin-3-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-4-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-5-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-
 oxazin-6-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-3-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-4-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-5-ilo, 2H-
 5,6-dihidro-1,2-tiazin-6-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-3-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-4-ilo, 4H-5,6-dihidro-
 1,2-oxazin-5-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-6-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-3-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-4-
 ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-5-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-6-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-3-ilo, 2H-3,6-
 dihidro-1,2-oxazin-4-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-5-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-6-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-
 tiazin-3-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-4-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-5-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-6-ilo, 2H-
 3,4-dihidro-1,2-oxazin-3-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-oxazin-4-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-oxazin-5-ilo, 2H-3,4-dihidro-

5 1,2-oxazin-6-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-3-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-4-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-5-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-6-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-3-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-4-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-5-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropiridazin-4-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-3-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-4-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-5-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-6-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridazin-3-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridazin-4-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-oxazin-2-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-oxazin-4-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-oxazin-5-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-oxazin-6-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-tiazin-2-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-tiazin-4-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-tiazin-5-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-tiazin-6-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-4-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-5-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-6-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirazin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirazin-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-6-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-2-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-3-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-5-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-6-ilo, 2H-1,3-oxazin-2-ilo, 2H-1,3-oxazin-4-ilo, 2H-1,3-oxazin-5-ilo, 2H-1,3-oxazin-6-ilo, 2H-1,3-tiazin-2-ilo, 2H-1,3-tiazin-4-ilo, 2H-1,3-tiazin-5-ilo, 2H-1,3-tiazin-6-ilo, 4H-1,3-oxazin-2-ilo, 4H-1,3-oxazin-4-ilo, 4H-1,3-oxazin-5-ilo, 4H-1,3-oxazin-6-ilo, 4H-1,3-tiazin-2-ilo, 4H-1,3-tiazin-4-ilo, 4H-1,3-tiazin-5-ilo, 4H-1,3-tiazin-6-ilo, 6H-1,3-oxazin-2-ilo, 6H-1,3-oxazin-4-ilo, 6H-1,3-oxazin-5-ilo, 6H-1,3-oxazin-6-ilo, 6H-1,3-tiazin-2-ilo, 6H-1,3-oxazin-4-ilo, 6H-1,3-oxazin-5-ilo, 6H-1,3-tiazin-6-ilo, 2H-1,4-oxazin-2-ilo, 2H-1,4-oxazin-3-ilo, 2H-1,4-oxazin-5-ilo, 2H-1,4-oxazin-6-ilo, 2H-1,4-tiazin-2-ilo, 2H-1,4-tiazin-3-ilo, 2H-1,4-tiazin-5-ilo, 2H-1,4-tiazin-6-ilo, 4H-1,4-oxazin-2-ilo, 4H-1,4-oxazin-3-ilo, 4H-1,4-tiazin-2-ilo, 4H-1,4-tiazin-3-ilo, 1,4-dihidropiridazin-3-ilo, 1,4-dihidropiridazin-4-ilo, 1,4-dihidropiridazin-5-ilo, 1,4-dihidropiridazin-6-ilo, 1,4-dihidropirazin-2-ilo, 1,2-dihidropirazin-2-ilo, 1,2-dihidropirazin-3-ilo, 1,2-dihidropirazin-5-ilo, 1,2-dihidropirazin-6-ilo, 1,4-dihidropirimidin-2-ilo, 1,4-dihidropirimidin-4-ilo, 1,4-dihidropirimidin-5-ilo, 1,4-dihidropirimidin-6-ilo, 3,4-dihidropirimidin-2-ilo, 3,4-dihidropirimidin-4-ilo, 3,4-dihidropirimidin-5-ilo o 3,4-dihidropirimidin-6-ilo.

25 anillos parcialmente insaturados de 5 miembros, unidos a N tales como:

30 2,3-dihidro-1H-pirrol-1-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-1-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirazol-1-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirazol-1-ilo, 2,3-dihidro-1H-pirazol-1-ilo, 2,5-dihidroisoxazol-2-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-2-ilo, 2,5-dihidroisotiazol-2-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-2-ilo, 4,5-dihidro-1H-imidazol-1-ilo, 2,5-dihidro-1H-imidazol-1-ilo, 2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo, 2,3-dihidrooxazol-3-ilo, 2,3-dihidrotiazol-3-ilo.

anillos parcialmente insaturados de 6 miembros, unidos a N tales como:

35 1,2,3,4-tetrahidropiridin-1-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-ilo, 1,4-dihidropiridin-1-ilo, 1,2-dihidropiridin-1-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-2-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-2-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-2-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-2-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-2-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-2-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-2-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-1-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-2-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridazin-1-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirazin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-3-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-4-ilo, 2H-1,2-oxazin-2-ilo, 2H-1,2-tiazin-2-ilo, 4H-1,4-oxazin-4-ilo, 4H-1,4-tiazin-4-ilo, 1,4-dihidropiridazin-1-ilo, 1,4-dihidropirazin-1-ilo, 1,2-dihidropirazin-1-ilo, 1,4-dihidropirimidin-1-ilo o 3,4-dihidropirimidin-3-ilo.

45 Hetarilo: un radical heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que tiene normalmente 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno o a heteroátomo seleccionado entre oxígeno y azufre y, opcionalmente, 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno como miembros anulares además de átomos de carbono como miembros anulares: por ejemplo

50 radicales heteroaromáticos de 5 miembros, unidos a C que tienen 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno o a heteroátomo seleccionado entre oxígeno y azufre y, si fuera apropiado, que tienen 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno como miembros anulares, tales como:

55 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, 1,2,3-oxadiazol-4-ilo, 1,2,3-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 1,2,3-tiadiazol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,3,4-tiadiazolil-2-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, tetrazol-5-ilo.

60 radicales heteroaromáticos de 6 miembros, unidos a C que tienen 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno como miembros anulares, tales como:

piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo, 1,3,5-triazin-2-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo, 1,2,4-triazin-5-ilo, 1,2,4-triazin-6-ilo, 1,2,4,5-tetrazin-3-ilo.

radicales heteroaromáticos de 5 miembros, unidos a N que tienen 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno como miembros anulares, tales como:

pirrol-1-ilo, pirazol-1-ilo, imidazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, tetrazol-1-ilo.

5 Heterociclilo también incluye heterociclos bicíclicos que tienen uno de los anillos heterocíclicos de 5 o 6 miembros anteriormente mencionados y un carbociclo saturado, insaturado o aromático adicional fusionado al mismo, por ejemplo un anillo de benceno, ciclohexano, ciclohexeno o ciclohexadieno, o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros adicional fusionado al mismo, donde el último puede ser igualmente saturado, insaturado o aromático.
10 Estos incluyen por ejemplo quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, indolizínilo, isoindolilo, indazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzo[b]tiazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo y benzimidazolilo. Los ejemplos de los compuestos heteroaromáticos de 5 a 6 miembros que comprenden un anillo de benceno fusionado incluyen dihidroindolilo, dihidroindolizínilo, dihidroisoindolilo, dihidroquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, cromenilo y cromanilo.

15 Arilalquilo: un radical arilo como se ha definido anteriormente que se conecta a través de un grupo alquileo, en particular a través de un grupo metileno, 1,1-metileno o 1,2-etileno, p.ej. bencilo, 1-feniletilo y 2-feniletilo.

Arilalquenilo: un radical arilo como se ha definido anteriormente, que se conecta a través de un grupo alquilenilo, en particular a través de un grupo 1,1-etenilo, 1,2-etenilo o 1,3-propenilo, p.ej. 2-feniletén-1-ilo y 1-feniletén-1-ilo.

20 Cicloalcoxi: un radical cicloalquilo como se ha definido anteriormente que se conecta a través de un oxígeno átomo, p.ej. ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi o ciclohexiloxi.

25 Cicloalquilalquilo: un radical cicloalquilo como se ha definido anteriormente que se conecta a través de un grupo alquileo, en particular a través de un grupo metileno, 1,1-metileno o 1,2-etileno, p.ej. ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo o ciclohexilmetilo.

Heterociclilalquilo y hetarilalquilo: un radical heterociclilo o hetarilo como se ha definido anteriormente que se conecta a través de un grupo alquileo, en particular a través de un grupo metileno, 1,1-metileno o 1,2-etileno.

30 La expresión "opcionalmente sustituido" en el contexto de la presente invención significa que el radical respectivo está sustituido o tiene 1, 2 o 3, en particular 1, sustituyentes que se seleccionan entre halógeno, alquilo C₁-C₄, OH, SH, CN, CF₃, O-CF₃, COOH, O-CH₂-COOH, alcoxi C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)tio, cicloalquilo C₃-C₇, COO-alquilo C₁-C₆, CONH₂, CONH-alquilo C₁-C₆, SO₂NH-alquilo C₁-C₆, CON-(alquilo C₁-C₆)₂, SO₂N-(alquilo C₁-C₆)₂, NH-SO₂-alquilo C₁-C₆, NH-CO-alquilo C₁-C₆, SO₂-alquilo C₁-C₆, O-fenilo, O-CH₂-fenilo, CONH-fenilo, SO₂NH-fenilo, CONH-hetarilo, SO₂NH-hetarilo, SO₂-fenilo, NH-SO₂-fenilo, NH-CO-fenilo, NH-SO₂-hetarilo y NH-CO-hetarilo, donde fenilo y hetarilo en los 11 últimos radicales mencionados están insustituídos o pueden tener 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan entre halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄.

40 En relación con su uso como inhibidores de calpaína, las variables R¹, R², R⁴, Q, A, Y y X tienen preferiblemente los siguientes significados, donde estos representan considerados por sí solos y combinados entre sí, realizaciones especiales de los compuestos de fórmula I:

45 R¹ alquilo C₁-C₁₀, preferiblemente alquilo C₃-C₁₀, que puede estar parcialmente o completamente halogenado y/o tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a}, en particular alquilo C₁-C₁₀ insustituido, específicamente alquilo C₃-C₁₀ insustituido o alquilo C₃-C₁₀ que está parcialmente o completamente halogenado y/o tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a},
50 cicloalquil(C₃-C₇)alquilo C₁-C₄, específicamente cicloalquil(C₃-C₇)metilo, 1-(cicloalquil(C₃-C₇))etilo o 2-(cicloalquil(C₃-C₇))etilo, donde el radical cicloalquilo puede tener 1, 2, 3 o 4 radicales R^{1b}, muy específicamente ciclohexilmetilo, fenilalquilo C₁-C₄ y hetarilalquilo C₁-C₄, en particular bencilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, hetarilmetilo, 1-hetariletilo, 2-hetariletilo tal como tienilmetilo, piridinilmetilo, donde fenilo y hetarilo en los últimos radicales mencionados pueden estar insustituídos o portar 1, 2, 3 o 4 radicales R^{1c} idénticos o diferentes.

55 Entre estos son preferidos los compuestos de fórmula general I donde R¹ es alquilo C₃-C₁₀ que está insustituido o puede estar parcialmente o completamente halogenado y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a}, en particular alquilo C₃-C₁₀ y el más preferido alquilo C₃-C₈.

60 Igualmente preferidos entre estos son los compuestos de fórmula general I donde R¹ es fenil-alquilo C₁-C₄ o hetarilalquilo C₁-C₄, donde fenilo y hetarilo en los 2 últimos radicales mencionados están insustituídos o portan 1, 2, 3 o 4 radicales R^{1c} idénticos o diferentes. En hetarilalquilo C₁-C₄, el radical hetarilo es preferiblemente piridilo o tienilo.

En una realización concreta preferida R¹ es fenil-alquilo C₁-C₄ y los más preferido bencilo, en donde el anillo de

fenilo in fenil-alquilo C₁-C₄ o bencilo está insustituido o porta 1, 2, 3 o 4 radicales R^{1c} idénticos o diferentes.

Con respecto a esto, R^{1a}, R^{1b} y R^{1c}, cuando están presentes, tienen los significados anteriormente mencionados. En particular:

- 5 R^{1a} es alcoxi C₁-C₄ o haloalcoxi C₁-C₄;
 R^{1b} es halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o haloalcoxi C₁-C₄; y
 R^{1c} es halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, OH, SH, CN, COOH, O-CH₂-COOH, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₄, alquil(C₁-C₆)tio, cicloalquilo C₃-C₇, COO-alquilo C₁-C₆, CONH₂, CONH-alquilo C₁-C₆, SO₂NH-alquilo C₁-C₆, CON-(alquilo C₁-C₆)₂, SO₂N-(alquilo C₁-C₆)₂, NH-SO₂-alquilo C₁-C₆, NH-CO-alquilo C₁-C₆, SO₂-alquilo C₁-C₆, O-fenilo, O-CH₂-fenilo, CONH-fenilo, SO₂NH-fenilo, CONH-hetarilo, SO₂NH-hetarilo, SO₂-fenilo, NH-SO₂-fenilo, NH-CO-fenilo, NH-SO₂-hetarilo, NH-CO-hetarilo donde fenilo y hetarilo en los 11 últimos radicales mencionados están insustituidos o pueden tener 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan entre halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄,
 10 -(CH₂)_p-NR^{c6}R^{c7} con p = 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6, en particular 0, y -O-(CH₂)_q-NR^{c6}R^{c7} con q = 2, 3, 4, 5 o 6, en particular 2, donde R^{c6}, R^{c7} son independientemente entre sí hidrógeno o alquilo C₁-C₆, o junto con el átomo de nitrógeno a lo que están unidos, son un residuo de morfolina, piperidina, pirrolidina, azetidina o piperazina, donde los 5 últimos radicales mencionados están insustituidos o pueden portar 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o haloalcoxi C₁-C₄. R^{1c} es en particular halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, especialmente fluoroalquilo C₁-C₂ tal como CF₃, CHF₂, CH₂F, especialmente CF₃, alcoxi C₁-C₄ o haloalcoxi C₁-C₄, especialmente fluoroalcoxi C₁-C₂ tal como O-CF₃, O-CHF₂ u O-CH₂F, especialmente OCF₃.
 15 R² es, en particular:
 20 arilo o hetarilo, donde arilo y hetarilo en los 2 últimos radicales mencionados pueden estar insustituidos o portar 1, 2, 3 o 4 radicales R^{2b} idénticos o diferentes.

Entre estos son preferidos aquellos compuestos de fórmula general I donde R² se selecciona entre arilo y hetarilo, específicamente entre fenilo, naftilo, tienilo y piridilo, y lo más preferido entre fenilo y naftilo, donde arilo y hetarilo (o fenilo, naftilo, tienilo y piridilo) pueden estar insustituidos o portar 1, 2, 3 o 4, en particular 1 o 2, radicales R^{2b} idénticos o diferentes.

Con respecto a esto R^{2b}, cuando está presente, tiene los significados anteriormente mencionados. En particular:

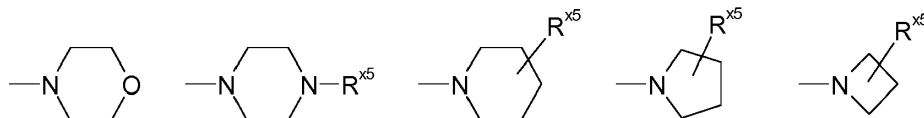
- 35 R^{2b} es halógeno, alquilo C₁-C₄, OH, SH, CN, CF₃, O-CF₃, COOH, O-CH₂-COOH, alcoxi C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)tio, cicloalquilo C₃-C₇, COO-alquilo C₁-C₆, CONH₂, CONH-alquilo C₁-C₆, SO₂NH-alquilo C₁-C₆, CON-(alquilo C₁-C₆)₂, SO₂N-(alquilo C₁-C₆)₂, NH-SO₂-alquilo C₁-C₆, NH-CO-alquilo C₁-C₆, SO₂-alquilo C₁-C₆, O-fenilo, O-CH₂-fenilo, CONH-fenilo, SO₂NH-fenilo, CONH-hetarilo, SO₂NH-hetarilo, SO₂-fenilo, NH-SO₂-fenilo, NH-CO-fenilo, NH-SO₂-hetarilo, NH-CO-hetarilo, donde fenilo y hetarilo en los 11 últimos radicales mencionados están insustituidos o pueden tener 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan entre halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄, -(CH₂)_p-NR^{c6}R^{c7} con p = 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6, en particular 0, y -O-(CH₂)_q-NR^{c6}R^{c7} con q = 2, 3, 4, 5 o 6, en particular 2, donde R^{c6}, R^{c7} son independientemente entre sí hidrógeno o alquilo C₁-C₆, o junto con el átomo de nitrógeno a lo que están unidos son un residuo de morfolina, piperidina, pirrolidina, azetidina o piperazina, donde los 5 últimos radicales mencionados están insustituidos o pueden portar 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o haloalcoxi C₁-C₄.
 40 R^{3a}, R^{3b} en particular OH o el grupo CR^{3a}R^{3b} es un grupo carbonilo, en donde el último es el más preferido.
 45 Q es un enlace sencillo o un radical Alk'-Z, en donde Z está unido a R² y preferiblemente se selecciona entre un enlace sencillo, O, S y NR^q, donde R^q se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁-C₄ y haloalquilo C₁-C₄; y Alk' es preferiblemente un alcanodiilo C₁-C₃ lineal.
 50

Se otorga una prioridad particular a los compuestos de fórmula I, en donde Q es un enlace sencillo, CH₂ o CH₂-CH₂ y específicamente CH₂ o CH₂-CH₂.

- 55 X es un radical C(=O)-NR^{x2}R^{x3} donde R^{x2} y R^{x3} tienen uno de los significados anteriormente mencionados. Los compuestos preferidos entre estos son aquellos en los que:
 R^{x2} es H, OH, CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa}, o alqueno C₂-C₆, alqueno C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)alquilo C₁-C₄, heterocicloalquil(C₃-C₇)alquilo C₁-C₄, alcoxi(C₁-C₆)alquilo C₁-C₄, arilo, hetarilo, arilalquilo C₁-C₄ o hetarilalquilo C₁-C₄, donde arilo y hetarilo en los 4 últimos radicales mencionados están insustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xd}. En particular, R^{x2} es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ que tiene 1 o 2 sustituyentes R^{xa}, cicloalquil(C₃-C₇)alquilo C₁-C₄, heterocicloalquil(C₃-C₇)alquilo C₁-C₄, arilo, hetarilo, arilalquilo C₁-C₄ o hetarilalquilo C₁-C₄.
 60 R^{x3} es H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆ que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa}. En particular, R^{x3} es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ que tiene 1 o 2 sustituyentes R^{xa}. R^{x3} es muy

particularmente preferiblemente hidrógeno.

Los compuestos de fórmula I que son igualmente preferidos son aquellos donde el grupo $\text{NR}^{\text{x}2}\text{R}^{\text{x}3}$ es un heterociclo con nitrógeno de las siguientes fórmulas:



donde $\text{R}^{\text{x}5}$ es hidrógeno o tiene el significado indicado para $\text{R}^{\text{x}b}$. En particular, $\text{R}^{\text{x}5}$ es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes $\text{R}^{\text{x}a}$, o alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_6$)alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, o COO -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, CONH_2 , CONH -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, SO_2NH -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, CON -(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$) $_2$, SO_2N -(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$) $_2$, NH-SO_2 -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, CONH -fenilo, SO_2NH -fenilo, CONH -hetarilo, SO_2NH -hetarilo, donde fenilo y hetarilo en los 4 últimos radicales mencionados están insustituídos o pueden tener 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan entre el halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ y haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$. En particular, $\text{R}^{\text{x}5}$ es hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$. En esta realización el grupo $\text{NR}^{\text{x}2}\text{R}^{\text{x}3}$ es preferiblemente morfolin-4-ilo.

En una realización particularmente preferida de la invención, X es $\text{C}(\text{O})\text{-NH}_2$.

En otra realización particularmente preferida de la invención, X es $\text{C}(\text{O})\text{-NHR}^{\text{x}2}$ donde $\text{R}^{\text{x}2}$ se selecciona preferiblemente entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_4$)alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, hidroxialcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, fenilo, en donde fenilo está insustituído o sustituido con uno, dos o tres radicales $\text{R}^{\text{x}d}$, fenilalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, en donde el radical fenilo de fenilalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ está insustituído o sustituido con uno, dos o tres radicales $\text{R}^{\text{x}d}$, hetarilo, cicloalquil($\text{C}_3\text{-C}_7$)o y cicloalquil($\text{C}_3\text{-C}_7$)-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$. En otra realización particularmente preferida de la invención, X es $\text{C}(\text{O})\text{-NHR}^{\text{x}2}$ donde $\text{R}^{\text{x}2}$ es heterocicloalquil($\text{C}_3\text{-C}_7$)alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o hetarilalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ donde heterocicliilo es un radical heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros que tiene como miembros anulares 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N y hetarilo es un radical heteroaromático de 5 o 6 miembros que tiene como miembros anulares 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N y donde en el radical hetarilo de hetarilalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ está insustituído o sustituido con uno, dos o tres radicales $\text{R}^{\text{x}d}$. Los ejemplos preferidos de heterocicloalquil($\text{C}_3\text{-C}_7$)alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ son tetrahidrofuran-2-ilmetilo o tetrahidrofuran-2-iletilo. Los ejemplos preferidos de hetarilalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ son piridin-2-ilmetilo, piridin-3-ilmetilo, piridin-4-ilmetilo, piridin-2-iletilo, piridin-3-iletilo, piridin-4-iletilo, piridin-2-ilpropilo, piridin-3-ilpropilo, piridin-4-ilpropilo, tiofen-2-ilmetilo, tiofen-2-iletilo, furan-2-ilmetilo, furan-2-iletilo, oxazo-2-ilmetilo, oxazol-2-iletilo, tiazol-5-ilmetilo, tiazol-2-ilmetilo, tiazol-5-iletilo, tiazol-2-iletilo, tiazol-4-ilmetilo, tiazol-4-iletilo, benzotiazol-2-ilmetilo o benzotiazol-2-iletilo.

En particular $\text{R}^{\text{x}2}$ es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, heterocicloalquilalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, fenilo, fenilalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o hetarilalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, donde fenilo y hetarilo en los 3 últimos radicales mencionados están insustituídos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes $\text{R}^{\text{x}d}$, hetarilo es un radical heteroaromático de 5 o 6 miembros que tiene como miembros anulares 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N y heterocicliilo es un radical heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros que tiene como miembros anulares 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N. $\text{R}^{\text{x}d}$ es preferiblemente halógeno tal como cloro o flúor, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, especialmente fluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$ tal como trifluorometilo o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ tal como metilo o etilo o dos radicales $\text{R}^{\text{x}d}$ unidos a átomos de C adyacentes forman juntos un radical $\text{-O-CH}_2\text{-O-}$.

Son particularmente preferidos los compuestos de fórmula I, en donde $\text{R}^{\text{x}2}$ es metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, bencilo, 2-clorobencilo, 4-trifluorometilbencilo, 1,3-benzodioxol-5-ilmetilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, piridin-2-ilmetilo, piridin-2-iletilo, piridin-2-ilpropilo, piridin-4-ilmetilo, tiofen-2-ilmetilo, furan-2-ilmetilo, oxazol-2-ilmetilo, tiazol-5-ilmetilo, tiazol-2-ilmetilo, benzotiazol-2-ilmetilo, oxazol-2-ilmetilo o tetrahidrofuran-2-ilo.

En otra realización de la invención, X es $\text{C}(\text{=O})\text{-N}(\text{R}^{\text{x}4})\text{NR}^{\text{x}2}\text{R}^{\text{x}3}$ donde $\text{R}^{\text{x}4}$ es preferiblemente hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, especialmente hidrógeno. En esta realización $\text{R}^{\text{x}3}$ es preferiblemente hidrógeno. $\text{R}^{\text{x}2}$ es preferiblemente CO -arilo, especialmente benzoilo o arilalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, especialmente bencilo.

En otra realización de la invención, X es hidrógeno.

En otra realización de la invención, X es $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{x}1}$ donde $\text{R}^{\text{x}1}$ tiene los significados anteriormente mencionados. En particular, $\text{R}^{\text{x}1}$ es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes $\text{R}^{\text{x}a}$, o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$, cicloalquil($\text{C}_3\text{-C}_7$)alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, heterocicloalquil($\text{C}_3\text{-C}_7$)alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_6$)alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, arilo, hetarilo, arilalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o hetarilalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, donde arilo y hetarilo en los 4 últimos radicales mencionados están insustituídos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes $\text{R}^{\text{x}d}$.

Con respecto a esto, $\text{R}^{\text{x}a}$ tiene los significados anteriormente mencionados y es en particular OH, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, o haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$. Con respecto a esto, $\text{R}^{\text{x}d}$ tiene los significados anteriormente mencionados y es preferiblemente F, Cl, OH, COOH , $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, CN, NH_2 , OCH_2COOH , alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$,

alquil(C₁-C₄)tio, haloalquil(C₁-C₄)tio, CO-alquilo C₁-C₄, CO-O-alquilo C₁-C₄, NH-alquilo C₁-C₄, NH-C(O)alquilo C₁-C₄ o SO₂-alquilo C₁-C₄.

A se selecciona entre C=O, S(=O) y S(=O)₂.

5

En una realización preferida de la invención, A es C=O.

R⁴ es hidrógeno. En una realización preferida de la invención, el átomo de carbono que porta el radical R⁴ tiene predominantemente la configuración R.

10

Y es un radical CH₂-CH₂, CH₂CH₂CH₂, N(R^{y#})-CH₂ o N(R^{y#})-CH₂-CH₂, cada uno de los cuales puede tener 1 o 2 átomos de hidrógeno remplazados por un radical R^y, en donde los radicales R^y, que pueden ser iguales o diferentes, y el radical R^{y#} tiene uno de los significados anteriormente mencionados.

15

En una realización preferida de la invención Y es un radical CH₂-CH₂ o CH₂CH₂CH₂ y particularmente preferido un radical CH₂-CH₂, cada uno de los cuales puede tener 1 o 2 átomos de hidrógeno remplazados por un radical R^y, en donde los radicales R^y que pueden ser idénticos o diferentes, teniendo cada uno uno de los significados anteriormente mencionados.

20

En otra realización preferida de la invención Y es un radical N(R^{y#})-CH₂ o N(R^{y#})-CH₂-CH₂, cada uno de los cuales puede tener 1 o 2 átomos de hidrógeno remplazados por un radical R^y, en donde los radicales R^y, que pueden ser iguales o diferentes, y el radical R^{y#} tienen uno de los significados anteriormente mencionados. Preferiblemente, N(R^{y#})-CH₂ y N(R^{y#})-CH₂-CH₂, respectivamente, se unen a la variable A a través del átomo de nitrógeno.

25

El radical cíclico de fórmula I que incluye la variable Y tiene preferiblemente 0, 1 o 2 sustituyentes R^y idénticos o diferentes distintos de hidrógeno y más preferiblemente 0 o 1 sustituyente R^y distinto de hidrógeno. Son particularmente preferidos los compuestos de fórmula I, en donde todos los sustituyentes R^y son hidrógeno.

30

Quando está presente un sustituyente R^y que no es hidrógeno, éste se selecciona preferiblemente entre OH, F, Cl, NH₂, CN, CF₃, CHF₂, O-CF₃, O-CHF₂, O-CH₂F, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alquil(C₁-C₆)amino, dialquil(C₁-C₆)amino, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, imidazolilo, alcoxi C₁-C₄, alcoxi(C₁-C₄)alquilo C₁-C₄, CONR^{y2}R^{y3}, SO₂NR^{y2}R^{y3}, NH-SO₂-R^{y4}, -(CH₂)_p-NR^{y6}R^{y7}, NH-CO-R^{y5}, donde p es 0, 1, 2, 3, 4, o 5, y donde R^{y2}, R^{y3}, R^{y4}, R^{y5}, R^{y6}, R^{y7} tienen los significados anteriormente mencionados, preferiblemente los significados mencionados preferidos más abajo, y son en particular H y alquilo C₁-C₆,

35

fenilo, bencilo y O-bencilo, donde el anillo de fenilo en los 3 últimos grupos mencionados puede tener 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, OH, SH, NO₂, COOH, C(O)NH₂, CHO, CN, NH₂, OCH₂COOH, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)tio, haloalquil(C₁-C₆)tio, CO-alquilo C₁-C₆, CO-O-alquilo C₁-C₆, NH-alquilo C₁-C₆, NHCHO, NH-C(O)alquilo C₁-C₆, y SO₂-alquilo C₁-C₆.

40

En particular, R^y que no es hidrógeno, es OH, F, Cl, NH₂, CN, CF₃, CHF₂, O-CF₃, O-CHF₂, O-CH₂F, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alquil(C₁-C₆)amino, dialquil(C₁-C₆)amino, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, imidazolilo, alcoxi C₁-C₄, alcoxi(C₁-C₄)alquilo C₁-C₄, CONH-alquilo C₁-C₆, SO₂N(alquilo C₁-C₆)₂, NH-SO₂-alquilo C₁-C₆, NH-CO-alquilo C₁-C₆, (CH₂)_p-N(alquilo C₁-C₆)₂, donde p es 2, 3 o 4.

45

R^y que no es hidrógeno, es particularmente preferiblemente F, Cl, CN, CF₃, CHF₂, O-CF₃, O-CHF₂, O-CH₂F o alquilo C₁-C₃.

50

Quando está presente un sustituyente R^{y#} que no es hidrógeno, éste se selecciona preferiblemente entre NH₂, CN, CF₃, CHF₂, O-CF₃, O-CHF₂, O-CH₂F, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alquil(C₁-C₆)amino, dialquil(C₁-C₆)amino, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, imidazolilo, alcoxi C₁-C₄, alcoxi(C₁-C₄)alquilo C₁-C₄, CONR^{y2}R^{y3}, SO₂NR^{y2}R^{y3}, NH-SO₂-R^{y4}, -(CH₂)_p-NR^{y6}R^{y7}, NH-CO-R^{y5}, donde p es 0, 1, 2, 3, 4, o 5, y donde R^{y2}, R^{y3}, R^{y4}, R^{y5}, R^{y6}, R^{y7} tienen los significados anteriormente mencionados, preferiblemente los significados mencionados preferidos más abajo, y son en particular H y alquilo C₁-C₆,

55

fenilo, bencilo y O-bencilo, donde el anillo de fenilo en los 3 últimos grupos mencionados puede tener 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, OH, SH, NO₂, COOH, C(O)NH₂, CHO, CN, NH₂, OCH₂COOH, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)tio, haloalquil(C₁-C₆)tio, CO-alquilo C₁-C₆, CO-O-alquilo C₁-C₆, NH-alquilo C₁-C₆, NHCHO, NH-C(O)alquilo C₁-C₆, y SO₂-alquilo C₁-C₆.

60

En particular, R^{y#} que no es hidrógeno, es NH₂, CN, CF₃, CHF₂, O-CF₃, O-CHF₂, O-CH₂F, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alquil(C₁-C₆)amino, dialquil(C₁-C₆)amino, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, imidazolilo, alcoxi C₁-C₄, alcoxi(C₁-C₄)alquilo C₁-C₄, CONH-alquilo C₁-C₆, SO₂N(alquilo C₁-C₆)₂, NH-SO₂-alquilo C₁-C₆, NH-CO-alquilo C₁-C₆, (CH₂)_p-N(alquilo C₁-C₆)₂, donde p es 2, 3 o 4.

R^{y#} que no es hidrógeno, es particularmente preferiblemente CF₃, CHF₂ o alquilo C₁-C₃.

Son más preferidos los compuestos de fórmula I en donde:

- 5 Y es un radical $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ o $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$, teniendo cada uno opcionalmente 1 o 2 átomos de H remplazados por radicales R^y idénticos o diferentes,
 Q es un enlace sencillo, un radical CH_2 o $\text{CH}_2\text{-CH}_2$,
 A es C=O ,
 R^1 es fenil-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, que está insustituido o porta 1, 2, 3 o 4 radicales R^{1c} idénticos o diferentes,
 R^2 es fenilo o naftilo, donde fenilo y naftilo pueden estar insustituidos o sustituidos con 1 o 2 radicales R^{2b} idénticos o diferentes,
 10 X es CONH_2 o CONHR^{x2} , y
 R^{3a} y R^{3b} son cada uno OH o el grupo $\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b}$ es un grupo carbonilo.

También son más preferidos los compuestos de fórmula I en donde:

- 15 Y es un radical $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ o $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$, teniendo cada uno opcionalmente 1 o 2 átomos de H remplazados por radicales R^y idénticos o diferentes,
 Q es un enlace sencillo, un radical CH_2 o $\text{CH}_2\text{-CH}_2$,
 A es C=O ,
 R^1 es alquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$,
 20 R^2 es fenilo o naftilo, donde fenilo y naftilo pueden estar insustituidos o sustituidos con 1 o 2 radicales R^{2b} idénticos o diferentes,
 X es CONH_2 o CONHR^{x2} , y
 R^{3a} y R^{3b} son cada uno OH o el grupo $\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b}$ es un grupo carbonilo.

25 También son más preferidos los compuestos de fórmula I en donde:

- Y es un radical $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ o $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$, teniendo cada uno opcionalmente 1 o 2 átomos de H remplazados por radicales R^y idénticos o diferentes,
 30 Q es un enlace sencillo, un radical CH_2 o $\text{CH}_2\text{-CH}_2$,
 A es C=O ,
 R^1 es fenil-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, que está insustituido o porta 1, 2, 3 o 4 radicales R^{1c} idénticos o diferentes,
 R^2 es fenilo o naftilo, donde fenilo y naftilo pueden estar insustituidos o sustituidos con 1 o 2 radicales R^{2b} idénticos o diferentes,
 X es $\text{C(=O)-N(R}^{x4})\text{NR}^{x2}\text{R}^{x3}$, y
 35 R^{3a} y R^{3b} son cada uno OH o el grupo $\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b}$ es un grupo carbonilo

También son más preferidos los compuestos de fórmula I en donde:

- 40 Y es un radical $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ o $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$, teniendo cada uno opcionalmente 1 o 2 átomos de H remplazados por radicales R^y idénticos o diferentes,
 Q es un enlace sencillo, un radical CH_2 o $\text{CH}_2\text{-CH}_2$,
 A es C=O ,
 R^1 es alquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$,
 45 R^2 es fenilo o naftilo, donde fenilo y naftilo pueden estar insustituidos o sustituidos con 1 o 2 radicales R^{2b} idénticos o diferentes,
 X es $\text{C(=O)-N(R}^{x4})\text{NR}^{x2}\text{R}^{x3}$, y
 R^{3a} y R^{3b} son cada uno OH o el grupo $\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b}$ es un grupo carbonilo.

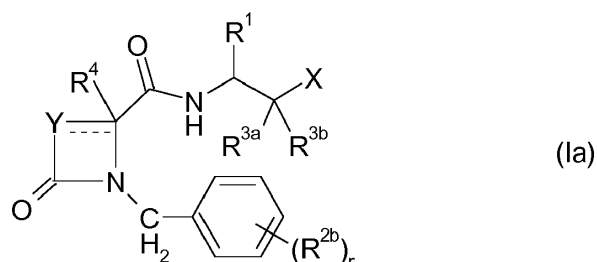
También son más preferidos los compuestos de fórmula I en donde:

- 50 Y es un radical $\text{N(R}^{y\#})\text{-CH}_2$ o $\text{N(R}^{y\#})\text{-CH}_2\text{-CH}_2$, teniendo cada uno opcionalmente 1 o 2 átomos de H remplazados por radicales R^y idénticos o diferentes,
 Q es un enlace sencillo, un radical CH_2 o $\text{CH}_2\text{-CH}_2$,
 A es C=O ,
 55 R^1 es fenil-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, que está insustituido o porta 1, 2, 3 o 4 radicales R^{1c} idénticos o diferentes,
 R^2 es fenilo o naftilo, donde fenilo y naftilo pueden estar insustituidos o sustituidos con 1 o 2 radicales R^{2b} idénticos o diferentes,
 X es CONH_2 o CONHR^{x2} , y
 R^{3a} y R^{3b} son cada uno OH o el grupo $\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b}$ es un grupo carbonilo.

60 También son más preferidos los compuestos de fórmula I en donde:

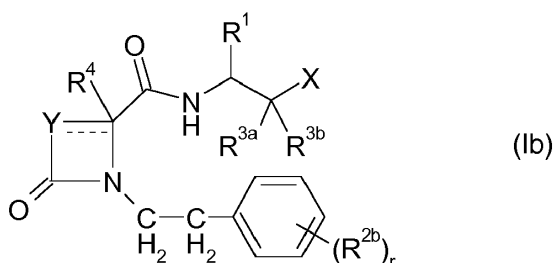
Y es un radical $\text{N(R}^{y\#})\text{-CH}_2$ o $\text{N(R}^{y\#})\text{-CH}_2\text{-CH}_2$, teniendo cada uno opcionalmente 1 o 2 átomos de H remplazados por radicales R^y idénticos o diferentes, en donde $\text{N(R}^{y\#})\text{-CH}_2$ y

- $N(R^{\#})-CH_2-CH_2$, respectivamente, se unen preferiblemente a la variable A a través del átomo de nitrógeno,
 Q es un enlace sencillo, un radical CH_2 o CH_2-CH_2 ,
 A es $C=O$,
 R^1 es alquilo C_3-C_8 ,
 5 R^2 es fenilo o naftilo, donde fenilo y naftilo pueden estar insustituídos o sustituidos con 1 o 2 radicales R^{2b} idénticos o diferentes,
 X es $CONH_2$ o $CONHR^{x2}$, y
 R^{3a} y R^{3b} son cada uno OH o el grupo $CR^{3a}R^{3b}$ es un grupo carbonilo.
- 10 Por otra parte, los radicales R^{ya} , R^{yb} , R^{yd} , R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , R^{y1} , R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} , R^{y2} , R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} , R^{y3} , R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} , R^{y4} , R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} , R^{y5} , R^{a6} , R^{b6} , R^{c6} , R^{y6} , R^{a7} , R^{b7} , R^{c7} y R^{y7} tienen, a no ser que se indique lo contrario, independientemente entre sí preferiblemente uno de los siguientes significados:
- 15 R^{ya} : alcoxi C_1-C_4 o haloalcoxi C_1-C_4 .
- R^{yb} : halógeno, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 o haloalcoxi C_1-C_4 .
- R^{yd} : F, Cl, OH, COOH, $C(O)NH_2$, CN, NH_2 , OCH_2COOH , alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , alquil(C_1-C_4)tio, haloalquil(C_1-C_4)tio, CO-alquilo C_1-C_4 , CO-O-alquilo C_1-C_4 , NH-alquilo C_1-C_4 , NH-C(O)alquilo C_1-C_4 o SO_2 -alquilo C_1-C_4 .
- 20 R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , R^{y1} independientemente entre sí: hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , fenilo, bencilo, hetarilo y hetarilmetilo, donde fenilo y hetarilo en los 4 últimos radicales mencionados están insustituídos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan entre halógeno, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 y haloalcoxi C_1-C_4 .
- 25 R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} , R^{y2} independientemente entre sí: hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , fenilo, bencilo, hetarilo y hetarilmetilo, donde fenilo y hetarilo en los 4 últimos radicales mencionados están insustituídos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan entre halógeno, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 y haloalcoxi C_1-C_4 .
- 30 R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} , R^{y3} independientemente entre sí: hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , o R^{a2} con R^{a3} (e igualmente R^{b2} con R^{b3} , R^{c2} con R^{c3} y R^{y2} con R^{y3}) junto con el átomo de nitrógeno a los que están unidos son un residuo de morfolina, piperidina, pirrolidina, azetidina o piperazina, donde los 5 últimos radicales mencionados están insustituídos o pueden portar 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 o haloalcoxi C_1-C_4 .
- 35 R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} , R^{y4} independientemente entre sí: alquilo C_1-C_6 , fenilo, bencilo, hetarilo y hetarilmetilo, donde fenilo y hetarilo en los 4 últimos radicales mencionados están insustituídos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan entre halógeno, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 y haloalcoxi C_1-C_4 .
- 40 R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} , R^{y5} independientemente entre sí: hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , fenilo, bencilo, hetarilo y hetarilmetilo, donde fenilo y hetarilo en los 4 últimos radicales mencionados están insustituídos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan entre halógeno, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 y haloalcoxi C_1-C_4 .
- 45 R^{a6} , R^{b6} , R^{c6} , R^{y6} independientemente entre sí: hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , fenilo, bencilo, hetarilo y hetarilmetilo, donde fenilo y hetarilo en los 4 últimos radicales mencionados están insustituídos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan entre halógeno, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 y haloalcoxi C_1-C_4 .
- 50 R^{a7} , R^{b7} , R^{c7} , R^{y7} independientemente entre sí: hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , o R^{a6} con R^{a7} (e igualmente R^{b6} con R^{b7} , R^{c6} con R^{c7} y R^{y6} con R^{y7}) junto con el átomo de nitrógeno a lo que están unidos son un residuo de morfolina, piperidina, pirrolidina, azetidina o piperazina, donde los 5 últimos radicales mencionados están insustituídos o pueden portar 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 o haloalcoxi C_1-C_4 .
- 55 Son especialmente preferidos entre los compuestos de carboxamida de la invención de fórmula I aquellos compuestos que corresponden a la fórmula general Ia,



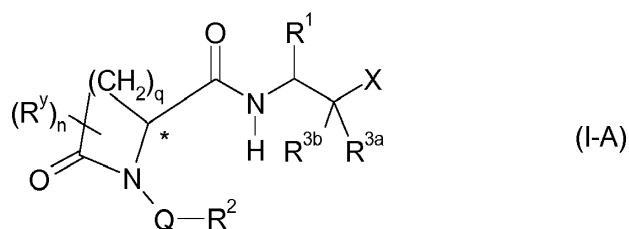
donde X, Y, R¹, R^{3a}, R^{3b}, R⁴ y R^{2b} tienen los significados anteriormente mencionados, en particular los significados mencionados dependiendo de lo que se prefiera, y r es un número entero de 0 a 4, preferiblemente de 0 a 2, y particularmente de 0 a 1. En fórmula la variable Y es preferiblemente un radical CH₂-CH₂, CH₂-CH₂-CH₂, N(R^{y#})-CH₂ o N(R^{y#})-CH₂-CH₂, teniendo cada uno opcionalmente 1 o 2, y preferiblemente 1, átomos de H remplazados por radicales R^y idénticos o diferentes. También se prefieren los tautómeros de Ia, las sales farmacéuticamente adecuadas de los mismos y los tautómeros de los mismos.

También son preferidos entre los compuestos de carboxamida de la invención de fórmula I aquellos compuestos que corresponden a la fórmula general Ib,



donde X, Y, R¹, R^{3a}, R^{3b}, R⁴ y R^{2b} tienen los significados anteriormente mencionados, en particular los significados mencionados dependiendo de lo que se prefiera, y r es un número entero de 0 a 4, preferiblemente de 0 a 2, y particularmente de 0 a 1. En fórmula Ib la variable Y es preferiblemente un radical CH₂-CH₂, CH₂-CH₂-CH₂, N(R^{y#})-CH₂ o N(R^{y#})-CH₂-CH₂, teniendo cada uno opcionalmente 1 o 2, y preferiblemente 1, átomos de H remplazados por radicales R^y idénticos o diferentes. También se prefieren los tautómeros de Ib, las sales farmacéuticamente adecuadas de los mismos y los tautómeros de los mismos.

También son preferidos entre los compuestos de carboxamida de la invención de fórmula I son aquellos compuestos que corresponden a la fórmula general I-A,



donde X, Q, R¹, R², R^{3a}, R^{3b} y R^y tienen los significados anteriormente mencionados, en particular los significados mencionados dependiendo de lo que se prefiera, la variable n es 0, 1 o 2, preferiblemente 0 o 1, y la variable q es 2 o 3, preferiblemente 2. En fórmula I-A Q es preferiblemente un enlace sencillo, un radical CH₂ o CH₂-CH₂ y particularmente preferido un radical CH₂ o CH₂-CH₂. La variable R² es preferiblemente fenilo, que está insustituido o porta de 1 a 4, preferiblemente de 1 a 2, radicales R^{2b} idénticos o diferentes. En los compuestos preferidos de fórmula I-A el átomo de carbono indicado con un asterisco tiene predominantemente la configuración R. También se prefieren los tautómeros de I-A, las sales farmacéuticamente adecuadas de los mismos y los tautómeros de los mismos.

En los compuestos de fórmula I-A el átomo de carbono indicado con un asterisco (*) es un centro de quiralidad. De este modo, los compuestos I-A pueden tener configuración R o configuración S con respecto a este centro de quiralidad. Las mezclas de los estereoisómeros de I-A que contienen cantidades casi iguales de los compuestos en donde este centro tiene configuración R y compuestos en donde este centro tiene configuración S se denominan compuestos *rac*, mientras que los compuestos donde una configuración domina significativamente se denominan

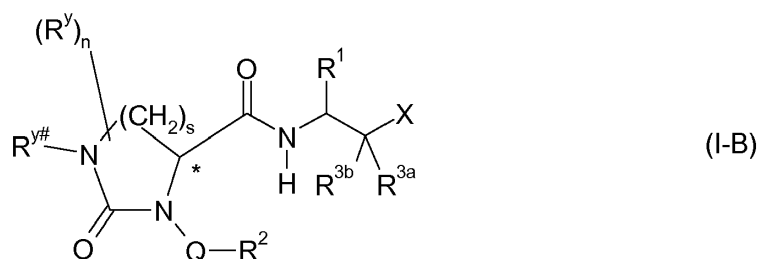
compuesto R y compuesto S, respectivamente.

Los ejemplos preferidos de compuestos de fórmula I-A comprenden:

- 5 *rac*-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3-clorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3-clorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 10 (2S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3-clorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(4-fluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida
 (2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(4-fluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(4-fluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3-metoxibencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida
 15 (2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3-metoxibencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3-metoxibencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3-trifluorometil-bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3-trifluorometil-bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3-trifluorometil-bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3-fluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3-fluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3-fluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-[2-(trifluorometoxi)-bencil]pirrolidin-2-carboxamida,
 (2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-[2-(trifluorometoxi)-bencil]pirrolidin-2-carboxamida,
 20 (2S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-[2-(trifluorometoxi)-bencil]pirrolidin-2-carboxamida,
rac-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(naftalen-1-ilmetil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(naftalen-1-ilmetil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(naftalen-1-ilmetil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(naftalen-2-ilmetil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(naftalen-2-ilmetil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(naftalen-2-ilmetil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-[3-(trifluorometoxi)bencil]-pirrolidin-2-carboxamida,
 (2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-[3-(trifluorometoxi)bencil]pirrolidin-2-carboxamida,
 25 (2S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-[3-(trifluorometoxi)bencil]pirrolidin-2-carboxamida,
rac-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-bencil-6-oxopiperidin-2-carboxamida,
 (2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-bencil-6-oxopiperidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-bencil-6-oxopiperidin-2-carboxamida,
rac-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-fenilpirrolidin-2-carboxamida,
 (2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-fenilpirrolidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-fenilpirrolidin-2-carboxamida,
rac-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3-cianobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida
 (2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3-cianobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3-cianobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-[2-(trifluorometil)bencil]-pirrolidin-2-carboxamida,
 (2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-[2-(trifluorometil)bencil]-pirrolidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-[2-(trifluorometil)bencil]-pirrolidin-2-carboxamida,
 (2RS,4S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-bencil-4-metil-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2R,4S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-bencil-4-metil-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2S,4S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-bencil-4-metil-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-1-bencil-N-{3,4-dioxo-1-fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)amino]butan-2-il}-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2R)-1-bencil-N-{3,4-dioxo-1-fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)amino]butan-2-il}-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2S)-1-bencil-N-{3,4-dioxo-1-fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)amino]butan-2-il}-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-1-bencil-N-[4-(etilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il]-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2R)-1-bencil-N-[4-(etilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il]-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2S)-1-bencil-N-[4-(etilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il]-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3,5-dimetoxibencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3,5-dimetoxibencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3,5-dimetoxibencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-(piridin-4-ilmetil)pirrolidin-2-carboxamida,
 (2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-(piridin-4-ilmetil)pirrolidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-(piridin-4-ilmetil)pirrolidin-2-carboxamida,
rac-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3,5-difluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3,5-difluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3,5-difluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,

(2R)-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(tiazol-2-ilmetilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2S)-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(tiazol-2-ilmetilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(tiofen-2-ilmetilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2R)-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(tiofen-2-ilmetilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2S)-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(tiofen-2-ilmetilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-N-(4-(ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(2,6-diclorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2R)-N-(4-(ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(2,6-diclorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-(4-(ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(2,6-diclorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-1-(2,6-diclorobencil)-N-(4-(etilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2R)-1-(2,6-diclorobencil)-N-(4-(etilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2S)-1-(2,6-diclorobencil)-N-(4-(etilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(piridin-4-ilmetilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2R)-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(piridin-4-ilmetilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2S)-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(piridin-4-ilmetilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-1-bencil-N-(4-(oxazol-2-ilmetilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2R)-1-bencil-N-(4-(oxazol-2-ilmetilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2S)-1-bencil-N-(4-(oxazol-2-ilmetilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(fenilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2R)-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(fenilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (S)-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(fenilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-N-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2R)-N-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-
 carboxamida,
 (2S)-N-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-
 carboxamida,
rac-1-bencil-N-(4-(4-fluorobencilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2R)-1-bencil-N-(4-(4-fluorobencilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2S)-1-bencil-N-(4-(4-fluorobencilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(4-(trifluorometil)bencilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2R)-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(4-(trifluorometil)bencilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2S)-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(4-(trifluorometil)bencilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(((R)-tetrahidrofuran-2-il)metilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-
 carboxamida,
 (2R)-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(((R)-tetrahidrofuran-2-il)metilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-
 carboxamida,
 (2S)-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(((R)-tetrahidrofuran-2-il)metilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-
 carboxamida,
rac-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-
 carboxamida,
 (2R)-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-
 carboxamida,
 (2S)-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-
 carboxamida,
rac-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(2-(tiofen-3-il)etilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2R)-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(2-(tiofen-3-il)etilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2S)-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(2-(tiofen-3-il)etilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-1-bencil-N-(4-(furan-2-ilmetilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2R)-1-bencil-N-(4-(furan-2-ilmetilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2S)-1-bencil-N-(4-(furan-2-ilmetilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-1-bencil-N-(4-(2-bencilhidrazinil)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2R)-1-bencil-N-(4-(2-bencilhidrazinil)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2S)-1-bencil-N-(4-(2-bencilhidrazinil)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-N-(4-(ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(2-metoxi-6-(trifluorometil)bencil)-5-oxopirrolidin-2-
 carboxamida
 (2R)-N-(4-(ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(2-metoxi-6-(trifluorometil)bencil)-5-oxopirrolidin-2-
 carboxamida y
 (2S)-N-(4-(ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(2-metoxi-6-(trifluorometil)bencil)-5-oxopirrolidin-2-
 carboxamida.

60 También son preferidos entre los compuestos de carboxamida de la invención de fórmula I aquellos compuestos que corresponden a la fórmula general I-B,



5 donde X, Q, R¹, R², R^{3a}, R^{3b}, R^y y R^{y#} tienen los significados anteriormente mencionados, en particular los significados mencionados dependiendo de lo que se prefiera, la variable n es 0, 1 o 2, preferiblemente 0 o 1, y la variable s es 1 o 2, preferiblemente 1. En fórmula 1-B Q es preferiblemente un enlace sencillo, un radical CH₂ o CH₂-CH₂ y particularmente preferido un radical CH₂ o CH₂-CH₂. La variable R² es preferiblemente fenilo, que está insustituído o porta de 1 a 4, preferiblemente de 1 a 2, radicales R^{2b} idénticos o diferentes. En compuestos preferidos de fórmula I-B el átomo de carbono indicado con un asterisco tiene predominantemente configuración R. También se prefieren los tautómeros de I-B, las sales farmacéuticamente adecuadas de los mismos y los tautómeros de los mismos.

10 En los compuestos de fórmula I-B el átomo de carbono indicado con un asterisco (*) es un centro de quiralidad. De este modo, los compuestos I-B pueden tener configuración R o configuración S con respecto a este centro de quiralidad. Las mezclas de estereoisómeros de I-A que contienen cantidades casi iguales de los compuestos en donde este centro tiene configuración R y compuestos en donde este centro tiene configuración S se denominan compuestos *rac*, mientras que los compuestos donde una configuración domina significativamente se denominan compuesto R y compuesto S, respectivamente.

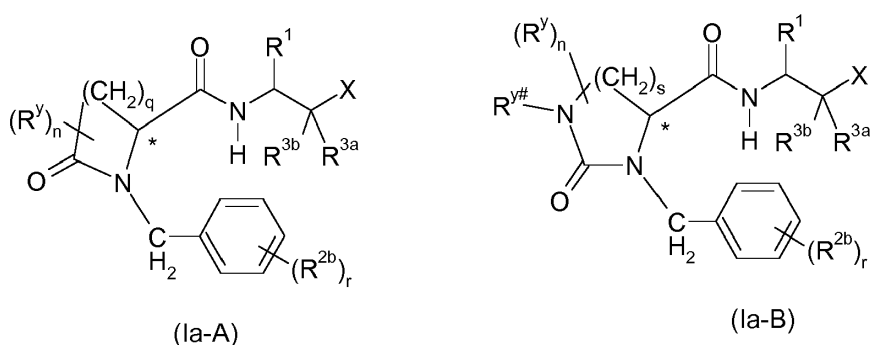
15 Los ejemplos preferidos de compuestos de fórmula I-B comprenden:

20 *rac*-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-3-bencil-1-metil-2-oxoimidazolidino-4-carboxamida,
 (4R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-3-bencil-1-metil-2-oxoimidazolidino-4-carboxamida,
 (4S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-3-bencil-1-metil-2-oxoimidazolidino-4-carboxamida.

25 Los ejemplos preferidos de compuestos de fórmula I, en donde Y es CH₂-CH₂, A es SO₂ y Q es CH₂ comprenden:

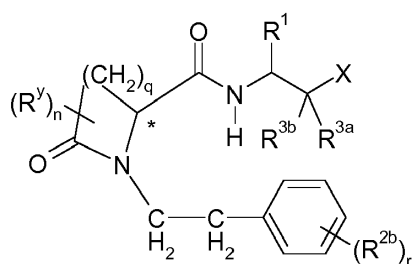
30 1,1-dioxido de N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-bencilisotiazolidino-3-carboxamida,
 1,1-dioxido de (3R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-bencilisotiazolidino-3-carboxamida y
 1,1-dioxido de (3S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-bencilisotiazolidino-3-carboxamida.

En cambio se prefieren entre los compuestos de carboxamida de la invención de fórmula I-A los compuestos que corresponden a las fórmulas generales Ia-A o Ia-B,

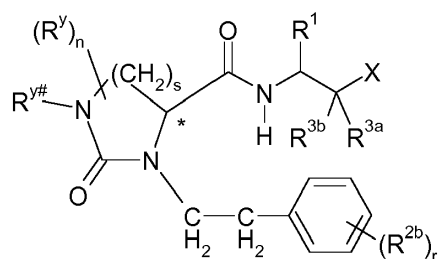


35 donde n, q, s, r, R^y, R^{y#}, R^{2b}, X, R¹, R^{3a} y R^{3b} tienen los significados anteriormente mencionados, en particular los mencionados dependiendo de lo que se prefiera.

40 En cambio se prefieren entre los compuestos de carboxamida de la invención de fórmula I-B los compuestos que corresponden a las fórmulas generales Ib-A o Ib-B,



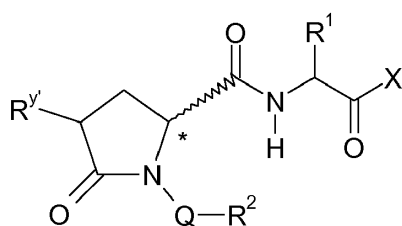
(Ib-A)



(Ib-B)

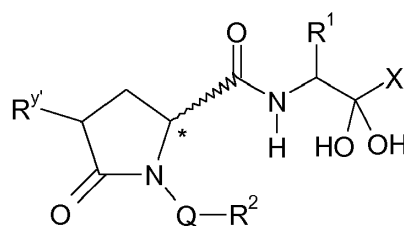
donde n, q, r, s, R^y, R^{y#}, R^{2b}, X, R¹, R^{3a} y R^{3b} tienen los significados anteriormente mencionados, en particular los mencionados dependiendo de lo que se prefiera.

5 Los compuestos de fórmulas generales I-A'.rac, I-A'.R, I-A''.rac, I-A''.R, I-B'.rac, I-B'.R, I-B''.rac, y I-B''.R, que se indican en las Tablas 1 a 228 de más abajo y donde CR^{3a}R^{3b} es una funcionalidad carbonilo o un grupo C(OH)₂, y sus tautómeros, profármacos y sales farmacéuticamente aceptables, representan per se realizaciones preferidas de la presente invención. Las Fórmulas I-A'.rac, I-A''.rac, I-B'.rac y I-B''.rac representan compuestos de carboxamida I-A y I-B que tienen predominantemente configuración R/S en el átomo de carbono indicado con un asterisco, según se ilustra mediante las líneas en zigzag. Las Fórmulas I-A'.R, I-A''.R, I-B'.R y I-B''.R, por otra parte, representan compuestos de carboxamida I-A y I-B que tienen predominantemente configuración R en el átomo de carbono correspondiente, según se ilustra mediante las líneas de trazos en forma de cuña. El asterisco indica el estereocentro. El significado para R¹ y R² indicado en la Tabla A de más abajo representa realizaciones de la invención que son igualmente preferidas independientemente entre sí y especialmente combinadas.

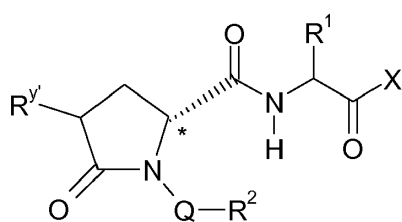


CR^{3a}R^{3b} = C=O

(I-A'.rac)

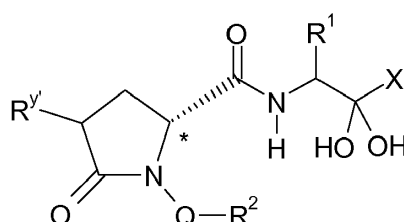


CR^{3a}R^{3b} = C(OH)₂



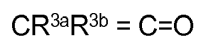
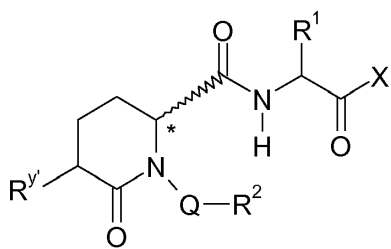
CR^{3a}R^{3b} = C=O

(I-A''.R)

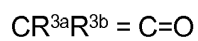
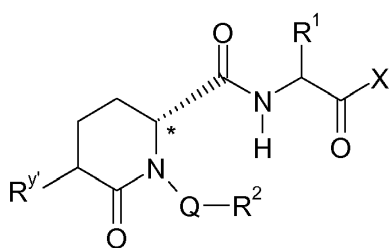
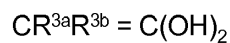
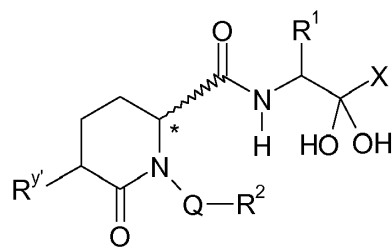


CR^{3a}R^{3b} = C(OH)₂

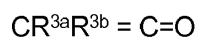
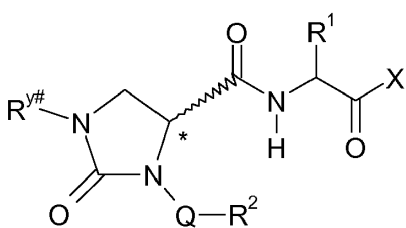
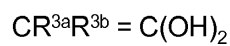
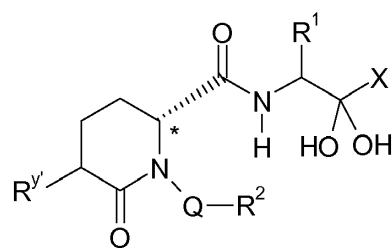
20



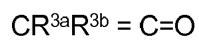
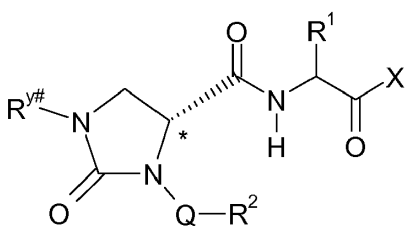
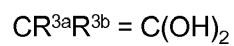
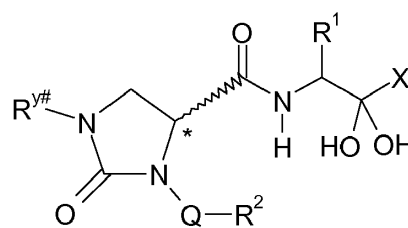
(I-A'').*rac*)



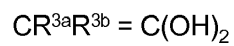
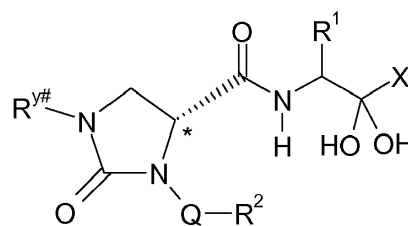
(I-A'').*R*)

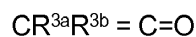
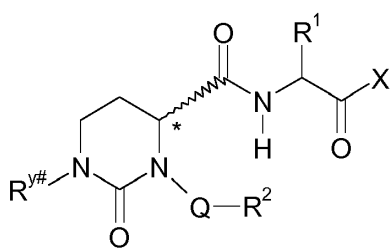


(I-B').*rac*)

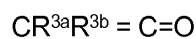
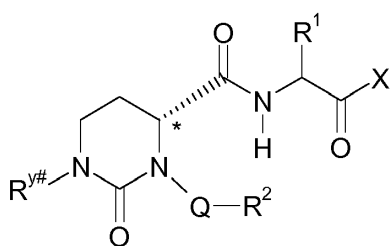
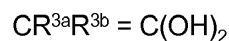
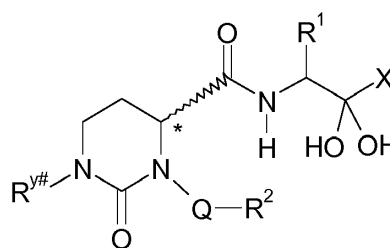


(I-B').*R*)

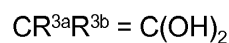
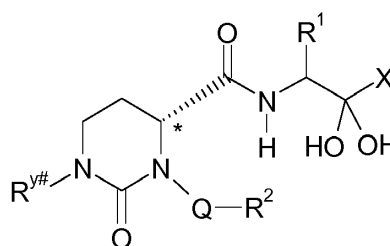




(I-B'').rac)



(I-B'').R)



5 Tabla 1

Compuestos de fórmula I-A'.rac, I-A'.R, I-A''.rac, I-A''.R, I-B'.rac, I-B'.R, I-B''.rac y I-B''.R, donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es carbamoilo, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, es hidrógeno, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R^1 y R^2 para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

10

Tabla 2

Compuestos de fórmula I-A'.rac, I-A'.R, I-A''.rac, I-A''.R, I-B'.rac, I-B'.R, I-B''.rac y I-B''.R, donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es carbamoilo, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, es CH_3 , Q es un enlace sencillo, y la combinación de R^1 y R^2 para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

15

Tabla 3

Compuestos de fórmula I-A'.rac, I-A'.R, I-A''.rac, I-A''.R, I-B'.rac, I-B'.R, I-B''.rac y I-B''.R, donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es carbamoilo, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, es CN, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R^1 y R^2 para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

20

Tabla 4

Compuestos de fórmula I-A'.rac, I-A'.R, I-A''.rac, y I-A''.R, donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es carbamoilo, R^y es Cl, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R^1 y R^2 para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

25

Tabla 5

Compuestos de fórmula I-A'.rac, I-A'.R, I-A''.rac, y I-A''.R, donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es carbamoilo, R^y es F, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R^1 y R^2 para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

30

35 Tabla 6

Compuestos de fórmula I-A'.rac, I-A'.R, I-A''.rac, I-A''.R, I-B'.rac, I-B'.R, I-B''.rac y I-B''.R, donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $-C(O)NHCH_3$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, es hidrógeno, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R^1 y R^2 para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

40

Tabla 7

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es -C(O)NHCH₃, R^y y R^{y#}, respectivamente, es CH₃, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

5 Tabla 8

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es -C(O)NHCH₃, R^y y R^{y#}, respectivamente, es CN, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

10

Tabla 9

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac* y I-A".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es -C(O)NHCH₃, R^y es Cl, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

15

Tabla 10

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac* y I-A".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es -C(O)NHCH₃, R^y es F, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

20

Tabla 11

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es carbamoilo, R^y y R^{y#}, respectivamente, es hidrógeno, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

25

Tabla 12

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es carbamoilo, R^y y R^{y#}, respectivamente, es CH₃, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

30

Tabla 13

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es carbamoilo, R^y y R^{y#}, respectivamente, es CN, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

35

Tabla 14

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac* y I-A".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es carbamoilo, R^y es Cl, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

40

Tabla 15

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac* y I-A".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es carbamoilo, R^y es F, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

45

Tabla 16

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es -C(O)NHCH₃, R^y y R^{y#}, respectivamente, es hidrógeno, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

50

Tabla 17

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es -C(O)NHCH₃, R^y y R^{y#}, respectivamente, es CH₃, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

55

60

Tabla 18

5 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es -C(O)NHCH₃, R^y y R^{y#}, respectivamente, es CN, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 19

10 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac* y I-A".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es -C(O)NHCH₃, R^y es Cl, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 20

15 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac* y I-A".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es -C(O)NHCH₃, R^y es F, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 21

20 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es carbamoilo, R^y y R^{y#}, respectivamente, es hidrógeno, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

25 Tabla 22

30 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es carbamoilo, R^y y R^{y#}, respectivamente, es CH₃, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 23

35 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es carbamoilo, R^y y R^{y#}, respectivamente, es CN, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 24

40 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac* y I-A".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es carbamoilo, R^y es Cl, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 25

45 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac* y I-A".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es carbamoilo, R^y es F, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 26

50 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es -C(O)NHCH₃, R^y y R^{y#}, respectivamente, es hidrógeno, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 27

55 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es -C(O)NHCH₃, R^y y R^{y#}, respectivamente, es CH₃, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 28

60 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es -C(O)NHCH₃, R^y y R^{y#}, respectivamente, es CN, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 29

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac* y I-A".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es -C(O)NHCH₃, R^y es Cl, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

5

Tabla 30

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac* y I-A".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es -C(O)NHCH₃, R^y es F, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

10

Tabla 31

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es carbamoilo, R^y y R^{y#}, respectivamente, es hidrógeno, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

15

Tabla 32

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es carbamoilo, R^y y R^{y#}, respectivamente, es CH₃, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

20

Tabla 33

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es carbamoilo, R^y y R^{y#}, respectivamente, es CN, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

25

Tabla 34

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac* y I-A".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es carbamoilo, R^y es Cl, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

30

Tabla 35

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac* y I-A".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es carbamoilo, R^y es F, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

35

Tabla 36

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es -C(O)NHCH₃, R^y y R^{y#}, respectivamente, es hidrógeno, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

40

Tabla 37

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es -C(O)NHCH₃, R^y y R^{y#}, respectivamente, es CH₃, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

45

50

Tabla 38

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es -C(O)NHCH₃, R^y y R^{y#}, respectivamente, es CN, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

55

Tabla 39

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac* y I-A".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es -C(O)NHCH₃, R^y es Cl, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

60

Tabla 40

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac* y I-A".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es -C(O)NHCH₃, R^y

es F, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 41

5 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac* y I-B''.*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es carbamoilo, R^y y R^{y#}, respectivamente, es hidrógeno, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 42

10 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac* y I-B''.*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es carbamoilo, R^y y R^{y#}, respectivamente, es CH₃, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

15 Tabla 43

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac* y I-B''.*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es carbamoilo, R^y y R^{y#}, respectivamente, es CN, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

20

Tabla 44

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac* y I-A''.*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es carbamoilo, R^y es Cl, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

25

Tabla 45

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac* y I-A''.*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es carbamoilo, R^y es F, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

30

Tabla 46

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac* y I-B''.*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es -C(O)NHCH₃, R^y y R^{y#}, respectivamente, es hidrógeno, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

35

Tabla 47

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac* y I-B''.*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es -C(O)NHCH₃, R^y y R^{y#}, respectivamente, es CH₃, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

40

45 Tabla 48

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac* y I-B''.*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es -C(O)NHCH₃, R^y y R^{y#}, respectivamente, es CN, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

50

Tabla 49

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac* y I-A''.*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es -C(O)NHCH₃, R^y es Cl, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

55

Tabla 50

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac* y I-A''.*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es -C(O)NHCH₃, R^y es F, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

60

Tabla 51

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es carbamoilo, R^y y R^{y#}, respectivamente, es hidrógeno, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

5 Tabla 52

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es carbamoilo, R^y y R^{y#}, respectivamente, es CH₃, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

10

Tabla 53

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es carbamoilo, R^y y R^{y#}, respectivamente, es CN, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

15

Tabla 54

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac* y I-A".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es carbamoilo, R^y es Cl, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

20

Tabla 55

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac* y I-A".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es carbamoilo, R^y es F, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

25

Tabla 56

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es -C(O)NHCH₃, R^y y R^{y#}, respectivamente, es hidrógeno, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

30

Tabla 57

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es -C(O)NHCH₃, R^y y R^{y#}, respectivamente, es CH₃, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

35

Tabla 58

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es -C(O)NHCH₃, R^y y R^{y#}, respectivamente, es CN, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

40

Tabla 59

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac* y I-A".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es -C(O)NHCH₃, R^y es Cl, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

45

Tabla 60

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac* y I-A".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es -C(O)NHCH₃, R^y es F, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

50

Tabla 61

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es -C(O)NHciclopropilo, R^y y R^{y#}, respectivamente, es hidrógeno, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

60

Tabla 62

5 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es -C(O)NHciclopropilo, R^y y R^{y#}, respectivamente, es CH₃, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 63

10 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es -C(O)NHciclopropilo, R^y y R^{y#}, respectivamente, es CN, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 64

15 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac* y I-A".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es -C(O)NHciclopropilo, R^y es Cl, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 65

20 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac* y I-A".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es -C(O)NHciclopropilo, R^y es F, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

25 Tabla 66

30 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es -C(O)NHciclopropilo, R^y y R^{y#}, respectivamente, es hidrógeno, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 67

35 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es -C(O)NHciclopropilo, R^y y R^{y#}, respectivamente, es CH₃, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 68

40 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es -C(O)NHciclopropilo, R^y y R^{y#}, respectivamente, es CN, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 69

45 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac* y I-A".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es -C(O)NHciclopropilo, R^y es Cl, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 70

50 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac* y I-A".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es -C(O)NHciclopropilo, R^y es F, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A,

Tabla 71

55 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es -C(O)NHciclopropilo, R^y y R^{y#}, respectivamente, es hidrógeno, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

60 Tabla 72

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es -C(O)NHciclopropilo, R^y y R^{y#}, respectivamente, es CH₃, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 73

5 Compuestos de fórmula I-A'.rac, I-A'.R, I-A".rac, I-A".R, I-B'.rac, I-B'.R, I-B".rac y I-B".R, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es -C(O)NHciclopropilo, R^y y R^{y#}, respectivamente, es CN, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 74

10 Compuestos de fórmula I-A'.rac, I-A'.R, I-A".rac y I-A".R, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es -C(O)NHciclopropilo, R^y es Cl, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 75

15 Compuestos de fórmula I-A'.rac, I-A'.R, I-A".rac y I-A".R, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es -C(O)NHciclopropilo, R^y es F, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 76

20 Compuestos de fórmula I-A'.rac, I-A'.R, I-A".rac, I-A".R, I-B'.rac, I-B'.R, I-B".rac y I-B".R, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es -C(O)NHciclopropilo, R^y y R^{y#}, respectivamente, es hidrógeno, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 77

25 Compuestos de fórmula I-A'.rac, I-A'.R, I-A".rac, I-A".R, I-B'.rac, I-B'.R, I-B".rac y I-B".R, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es -C(O)NHciclopropilo, R^y y R^{y#}, respectivamente, es CH₃, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

30

Tabla 78

35 Compuestos de fórmula I-A'.rac, I-A'.R, I-A".rac, I-A".R, I-B'.rac, I-B'.R, I-B".rac y I-B".R, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es -C(O)NHciclopropilo, R^y y R^{y#}, respectivamente, es CN, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 79

40 Compuestos de fórmula I-A'.rac, I-A'.R, I-A".rac y I-A".R, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es -C(O)NHciclopropilo, R^y es Cl, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 80

45 Compuestos de fórmula I-A'.rac, I-A'.R, I-A".rac y I-A".R, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es -C(O)NHciclopropilo, R^y es F, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 81

50 Compuestos de fórmula I-A'.rac, I-A'.R, I-A".rac, I-A".R, I-B'.rac, I-B'.R, I-B".rac y I-B".R, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es -C(O)NHciclopropilo, R^y y R^{y#}, respectivamente, es hidrógeno, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 82

55 Compuestos de fórmula I-A'.rac, I-A'.R, I-A".rac, I-A".R, I-B'.rac, I-B'.R, I-B".rac y I-B".R, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es -C(O)NHciclopropilo, R^y y R^{y#}, respectivamente, es CH₃, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

60

Tabla 83

Compuestos de fórmula I-A'.rac, I-A'.R, I-A".rac, I-A".R, I-B'.rac, I-B'.R, I-B".rac y I-B".R, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es -C(O)NHciclopropilo, R^y y R^{y#}, respectivamente, es CN, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para

un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 84

- 5 Compuestos de fórmula $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$ y $I-A''.R$, donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $-C(O)NH$ ciclopropilo, R^y es Cl, Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 85

- 10 Compuestos de fórmula $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$ y $I-A''.R$, donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $-C(O)NH$ ciclopropilo, R^y es F, Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

15 Tabla 86

- 20 Compuestos de fórmula $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$ y $I-B''.R$, donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH$ ciclopropilo, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, es hidrógeno, Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 87

- 25 Compuestos de fórmula $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$ y $I-B''.R$, donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH$ ciclopropilo, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, es CH_3 , Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 88

- 30 Compuestos de fórmula $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$ y $I-B''.R$, donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH$ ciclopropilo, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, es CN, Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 89

- 35 Compuestos de fórmula $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$ y $I-A''.R$, donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH$ ciclopropilo, R^y es Cl, Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 90

- 40 Compuestos de fórmula $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$ y $I-A''.R$, donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH$ ciclopropilo, R^y es F, Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

45 Tabla 91

- 50 Compuestos de fórmula $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$ y $I-B''.R$, donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH$ (bencilo), R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, es hidrógeno, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R^1 y R^2 para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 92

- 55 Compuestos de fórmula $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$ y $I-B''.R$, donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH$ (bencilo), R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, es CH_3 , Q es un enlace sencillo, y la combinación de R^1 y R^2 para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 93

- 60 Compuestos de fórmula $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$ y $I-B''.R$, donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH$ (bencilo), R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, es CN, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R^1 y R^2 para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 94

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac* y I-A".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es C(O)NH(bencilo), R^y es Cl, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

5 Tabla 95

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac* y I-A".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es C(O)NH(bencilo), R^y es F, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

10

Tabla 96

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es C(O)NH(bencilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es hidrógeno, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

15

Tabla 97

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es C(O)NH(bencilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es CH₃, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

20

Tabla 98

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es C(O)NH(bencilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es CN, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

25

Tabla 99

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac* y I-A".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es C(O)NH(bencilo), R^y es Cl, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

30

Tabla 100

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac* y I-A".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es C(O)NH(bencilo), R^y es F, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

35

Tabla 101

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es C(O)NH(bencilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es hidrógeno, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

40

Tabla 102

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es C(O)NH(bencilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es CH₃, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

50

Tabla 103

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es C(O)NH(bencilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es CN, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

55

Tabla 104

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac* y I-A".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es C(O)NH(bencilo), R^y es Cl, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

60

Tabla 105

5 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac* y I-A".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es C(O)NH(bencilo), R^y es F, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 106

10 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es C(O)NH(bencilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es hidrógeno, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 107

15 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es C(O)NH(bencilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es CH₃, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 108

20 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es C(O)NH(bencilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es CN, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 109

25 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac* y I-A".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es C(O)NH(bencilo), R^y es Cl, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

30

Tabla 110

35 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac* y I-A".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es C(O)NH(bencilo), R^y es F, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 111

40 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es C(O)NH(bencilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es hidrógeno, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 112

45 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es C(O)NH(bencilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es CH₃, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 113

50 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es C(O)NH(bencilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es CN, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 114

55 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac* y I-A".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es C(O)NH(bencilo), R^y es Cl, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

60

Tabla 115

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac* y I-A".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es C(O)NH(bencilo), R^y es F, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la

Tabla A.

Tabla 116

- 5 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es C(O)NH(bencilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es hidrógeno, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 117

- 10 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es C(O)NH(bencilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es CH₃, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

15 Tabla 118

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es C(O)NH(bencilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es CN, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

- 20 Tabla 119
- Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac* y I-A".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es C(O)NH(bencilo), R^y es Cl, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 120

- 30 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac* y I-A".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es C(O)NH(bencilo), R^y es F, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 121

- 35 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es C(O)NH(4-trifluorometilbencilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es hidrógeno, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 122

- 40 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es C(O)NH(4-trifluorometilbencilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es CH₃, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

45 Tabla 123

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es C(O)NH(4-trifluorometilbencilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es CN, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

- 50 Tabla 124
- Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac* y I-A".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es C(O)NH(4-trifluorometilbencilo), R^y es Cl, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 125

- 60 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac* y I-A".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es C(O)NH(4-trifluorometilbencilo), R^y es F, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 126

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es C(O)NH(4-trifluorometilbencilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es hidrógeno, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

5 Tabla 127

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es C(O)NH(4-trifluorometilbencilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es CH₃, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

10

Tabla 128

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es C(O)NH(4-trifluorometilbencilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es CN, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

15

Tabla 129

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac* y I-A".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es C(O)NH(4-trifluorometilbencilo), R^y es Cl, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

20

Tabla 130

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac* y I-A".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es C(O)NH(4-trifluorometilbencilo), R^y es F, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

25

Tabla 131

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es C(O)NH(4-trifluorometilbencilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es hidrógeno, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

30

Tabla 132

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es C(O)NH(4-trifluorometilbencilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es CH₃, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

35

Tabla 133

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es C(O)NH(4-trifluorometilbencilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es CN, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

40

Tabla 134

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac* y I-A".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es C(O)NH(4-trifluorometilbencilo), R^y es Cl, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

50

Tabla 135

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac* y I-A".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es C(O)NH(4-trifluorometilbencilo), R^y es F, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

55

Tabla 136

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es C(O)NH(4-trifluorometilbencilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es hidrógeno, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

60

Tabla 137

5 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es C(O)NH(4-trifluorometilbencilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es CH₃, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 138

10 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es C(O)NH(4-trifluorometilbencilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es CN, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 139

15 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac* y I-A".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es C(O)NH(4-trifluorometilbencilo), R^y es Cl, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 140

20 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac* y I-A".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es C(O)NH(4-trifluorometilbencilo), R^y es F, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 141

25 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es C(O)NH(4-trifluorometilbencilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es hidrógeno, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

30

Tabla 142

35 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es C(O)NH(4-trifluorometilbencilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es CH₃, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 143

40 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es C(O)NH(4-trifluorometilbencilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es CN, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 144

45 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac* y I-A".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es C(O)NH(4-trifluorometilbencilo), R^y es Cl, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 145

50 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac* y I-A".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es C(O)NH(4-trifluorometilbencilo), R^y es F, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 146

55 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es C(O)NH(4-trifluorometilbencilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es hidrógeno, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

60

Tabla 147

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es C(O)NH(4-trifluorometilbencilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es CH₃, Q es CH₂-CH₂, y la combinación

de R^1 y R^2 para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 148

- 5 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac* y I-B''.*R*, donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH(4\text{-trifluorometilbencilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, es CN, Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 149

- 10 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac* y I-A''.*R*, donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH(4\text{-trifluorometilbencilo})$, R^y es Cl, Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

15 Tabla 150

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac* y I-A''.*R*, donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH(4\text{-trifluorometilbencilo})$, R^y es F, Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

20

Tabla 151

- 25 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac* y I-B''.*R*, donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH(\text{piridin-4-ilmetilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, es hidrógeno, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R^1 y R^2 para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 152

- 30 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac* y I-B''.*R*, donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH(\text{piridin-4-ilmetilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, es CH_3 , Q es un enlace sencillo, y la combinación de R^1 y R^2 para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 153

- 35 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac* y I-B''.*R*, donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH(\text{piridin-4-ilmetilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, es CN, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R^1 y R^2 para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 154

- 40 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac* y I-A''.*R*, donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH(\text{piridin-4-ilmetilo})$, R^y es Cl, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R^1 y R^2 para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

45 Tabla 155

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac* y I-A''.*R*, donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH(\text{piridin-4-ilmetilo})$, R^y es F, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R^1 y R^2 para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

50

Tabla 156

- 55 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac* y I-B''.*R*, donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH(\text{piridin-4-ilmetilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, es hidrógeno, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R^1 y R^2 para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 157

- 60 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac* y I-B''.*R*, donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH(\text{piridin-4-ilmetilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, es CH_3 , Q es un enlace sencillo, y la combinación de R^1 y R^2 para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 158

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es C(O)NH(piridin-4-ilmetilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es CN, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

5 Tabla 159

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac* y I-A".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es C(O)NH(piridin-4-ilmetilo), R^y es Cl, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

10

Tabla 160

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac* y I-A".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es C(O)NH(piridin-4-ilmetilo), R^y es F, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

15

Tabla 161

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es C(O)NH(piridin-4-ilmetilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es hidrógeno, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

20

Tabla 162

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es C(O)NH(piridin-4-ilmetilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es CH₃, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

25

Tabla 163

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es C(O)NH(piridin-4-ilmetilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es CN, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

30

Tabla 164

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac* y I-A".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es C(O)NH(piridin-4-ilmetilo), R^y es Cl, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

40

Tabla 165

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac* y I-A".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es C(O)NH(piridin-4-ilmetilo), R^y es F, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

45

Tabla 166

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es C(O)NH(piridin-4-ilmetilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es hidrógeno, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

50

Tabla 167

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es C(O)NH(piridin-4-ilmetilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es CH₃, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

55

Tabla 168

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es C(O)NH(piridin-4-ilmetilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es CN, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

60

Tabla 169

5 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac* y I-A".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es C(O)NH(piridin-4-ilmetilo), R^y es Cl, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 170

10 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac* y I-A".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es C(O)NH(piridin-4-ilmetilo), R^y es F, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 171

15 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es C(O)NH(piridin-4-ilmetilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es hidrógeno, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 172

20 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es C(O)NH(piridin-4-ilmetilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es CH₃, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 173

25 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es C(O)NH(piridin-4-ilmetilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es CN, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

30

Tabla 174

35 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac* y I-A".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es C(O)NH(piridin-4-ilmetilo), R^y es Cl, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 175

40 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac* y I-A".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es C(O)NH(piridin-4-ilmetilo), R^y es F, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 176

45 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es C(O)NH(piridin-4-ilmetilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es hidrógeno, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 177

50 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es C(O)NH(piridin-4-ilmetilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es CH₃, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 178

55 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es C(O)NH(piridin-4-ilmetilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es CN, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

60

Tabla 179

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac* y I-A".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es C(O)NH(piridin-4-ilmetilo), R^y es Cl, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la

línea de la Tabla A.

Tabla 180

- 5 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac* y I-A".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es C(O)NH(piridin-4-ilmetilo), R^y es F, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 181

- 10 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es C(O)NH(fenilpropilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es H, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

15 Tabla 182

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es C(O)NH(fenilpropilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es H, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

20

Tabla 183

- 25 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es C(O)NH(fenilpropilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es H, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 184

- 30 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es C(O)NH(fenilpropilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es H, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 185

- 35 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es C(O)NH(fenilpropilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es H, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 186

- 40 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es C(O)NH(fenilpropilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es H, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

45 Tabla 187

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es C(O)NH(fenilpropilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es CH₃, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

50

Tabla 188

- 55 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es C(O)NH(fenilpropilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es CH₃, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 189

- 60 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es C(O)NH(fenilpropilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es CH₃, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 190

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es C(O)NH(fenilpropilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es CH₃, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

5 Tabla 191

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es C(O)NH(fenilpropilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es CH₃, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

10

Tabla 192

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es C(O)NH(fenilpropilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es CH₃, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

15

Tabla 193

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es C(O)NH(piridin-2-ilpropilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es H, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

20

Tabla 194

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es C(O)NH(piridin-2-ilpropilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es H, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

25

Tabla 195

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es C(O)NH(piridin-2-ilpropilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es H, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

30

Tabla 196

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es C(O)NH(piridin-2-ilpropilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es H, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

40

Tabla 197

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es C(O)NH(piridin-2-ilpropilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es H, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

45

Tabla 198

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es C(O)NH(piridin-2-ilpropilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es H, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

50

Tabla 199

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es C(O)NH(piridin-2-ilpropilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es CH₃, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

55

Tabla 200

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es C(O)NH(piridin-2-ilpropilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es CH₃, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

60

Tabla 201

5 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es C(O)NH(piridin-2-ilpropilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es CH₃, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 202

10 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es C(O)NH(piridin-2-ilpropilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es CH₃, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 203

15 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es C(O)NH(piridin-2-ilpropilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es CH₃, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 204

20 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es C(O)NH(piridin-2-ilpropilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es CH₃, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

25 Tabla 205

30 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es C(O)NH(piridin-3-ilpropilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es H, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 206

35 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es C(O)NH(piridin-3-ilpropilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es H, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 207

40 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es C(O)NH(piridin-3-ilpropilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es H, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 208

45 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es C(O)NH(piridin-3-ilpropilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es H, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 209

50 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es C(O)NH(piridin-3-ilpropilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es H, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

55 Tabla 210

60 Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es C(O)NH(piridin-3-ilpropilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es H, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 211

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac* y I-B".*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es C(O)NH(piridin-3-ilpropilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es CH₃, Q es un enlace sencillo, y la combinación

de R^1 y R^2 para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 212

- 5 Compuestos de fórmula $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$ y $I-B''.R$, donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH$ (piridin-3-ilpropilo), R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, es CH_3 , Q es CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

Tabla 213

- 10 Compuestos de fórmula $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$ y $I-B''.R$, donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH$ (piridin-3-ilpropilo), R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, es CH_3 , Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

15 Tabla 214

Compuestos de fórmula $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$ y $I-B''.R$, donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH$ (piridin-3-ilpropilo), R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, es CH_3 , Q es un enlace sencillo, y la combinación de R^1 y R^2 para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

20

Tabla 215

Compuestos de fórmula $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$ y $I-B''.R$, donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH$ (piridin-3-ilpropilo), R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, es CH_3 , Q es CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

25

Tabla 216

Compuestos de fórmula $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$ y $I-B''.R$, donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH$ (piridin-3-ilpropilo), R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, es CH_3 , Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

30

Tabla 217

Compuestos de fórmula $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$ y $I-B''.R$, donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH$ (piridin-4-ilpropilo), R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, es H, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R^1 y R^2 para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

35

Tabla 218

Compuestos de fórmula $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$ y $I-B''.R$, donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH$ (piridin-4-ilpropilo), R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, es H, Q es CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

40

45 Tabla 219

Compuestos de fórmula $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$ y $I-B''.R$, donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH$ (piridin-4-ilpropilo), R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, es H, Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

50

Tabla 220

Compuestos de fórmula $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$ y $I-B''.R$, donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH$ (piridin-4-ilpropilo), R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, es H, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R^1 y R^2 para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

55

Tabla 221

Compuestos de fórmula $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$ y $I-B''.R$, donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH$ (piridin-4-ilpropilo), R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, es H, Q es CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

60

Tabla 222

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac* y I-B''.*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es C(O)NH(piridin-4-ilpropilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es H, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

5 Tabla 223

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac* y I-B''.*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es C(O)NH(piridin-4-ilpropilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es CH₃, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

10

Tabla 224

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac* y I-B''.*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es C(O)NH(piridin-4-ilpropilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es CH₃, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

15

Tabla 225

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac* y I-B''.*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es C(O)NH(piridin-4-ilpropilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es CH₃, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

20

Tabla 226

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac* y I-B''.*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es C(O)NH(piridin-4-ilpropilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es CH₃, Q es un enlace sencillo, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

25

Tabla 227

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac* y I-B''.*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es C(O)NH(piridin-4-ilpropilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es CH₃, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

30

35 Tabla 228

Compuestos de fórmula I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac* y I-B''.*R*, donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es C(O)NH(piridin-4-ilpropilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, es CH₃, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para un compuesto en cada caso corresponde a la línea de la Tabla A.

40

Tabla A

Núm.	R ¹	R ²
A-1	n-Butilo	Fenilo
A-2	n-Butilo	2-Metilfenilo
A-3	n-Butilo	2-Metoxifenilo
A-4	n-Butilo	2-Clorofenilo
A-5	n-Butilo	2-Fluorofenilo
A-6	n-Butilo	2-Trifluorometilfenilo
A-7	n-Butilo	2-Trifluorometoxifenilo
A-8	n-Butilo	3-Metilfenilo
A-9	n-Butilo	3-Metoxifenilo
A-10	n-Butilo	3-Clorofenilo
A-11	n-Butilo	3-Fluorofenilo
A-12	n-Butilo	3-Trifluorometilfenilo
A-13	n-Butilo	3-Trifluorometoxifenilo

ES 2 625 437 T3

Núm.	R ¹	R ²
A-14	n-Butilo	3-Cianofenilo
A-15	n-Butilo	3-[(Fenilmetil)oxi]fenilo
A-16	n-Butilo	3-Morfolin-4-ilfenilo
A-17	n-Butilo	3-Pirrolidin-1-ilfenilo
A-18	n-Butilo	4-Metilfenilo
A-19	n-Butilo	4-(1-Metiletil)fenilo
A-20	n-Butilo	4-Metoxifenilo
A-21	n-Butilo	4-Clorofenilo
A-22	n-Butilo	4-Fluorofenilo
A-23	n-Butilo	4-Trifluorometilfenilo
A-24	n-Butilo	4-Dietilaminofenilo
A-25	n-Butilo	4-[(Dietilamino)metil]fenilo
A-26	n-Butilo	4-Cianofenilo
A-27	n-Butilo	4-(Piperidin-1-il)fenilo
A-28	n-Butilo	4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenilo
A-29	n-Butilo	4-Pirrolidin-1-ilfenilo
A-30	n-Butilo	4-(1H-Imidazol-1-il)fenilo
A-31	n-Butilo	4-Morfolin-4-ilfenilo
A-32	n-Butilo	2,4-Difluorofenilo
A-33	n-Butilo	2,6-Difluorofenilo
A-34	n-Butilo	3,5-Difluorofenilo
A-35	n-Butilo	2,4-Diclorofenilo
A-36	n-Butilo	2,6-Diclorofenilo
A-37	n-Butilo	3,5-Diclorofenilo
A-38	n-Butilo	2,4-Dimetoxifenilo
A-39	n-Butilo	2,6-Dimetoxifenilo
A-40	n-Butilo	3,5-Dimetoxifenilo
A-41	n-Butilo	2-Cloro-4-fluorofenilo
A-42	n-Butilo	2-Cloro-4-morfolin-4-ilfenilo
A-43	n-Butilo	2-Fluoro-4-morfolin-4-ilfenilo
A-44	n-Butilo	Naft-1-ilo
A-45	n-Butilo	Naft-2-ilo
A-46	n-Butilo	Piridin-2-ilo
A-47	n-Butilo	Piridin-4-ilo
A-48	n-Butilo	Tien-2-ilo
A-49	n-Butilo	2,3-Dihidrobenczo[b]furan-5-ilo
A-50	Isobutilo	Fenilo
A-51	Isobutilo	2-Metilfenilo
A-52	Isobutilo	2-Metoxifenilo

ES 2 625 437 T3

Núm.	R ¹	R ²
A-53	Isobutilo	2-Clorofenilo
A-54	Isobutilo	2-Fluorofenilo
A-55	Isobutilo	2-Trifluorometilfenilo
A-56	Isobutilo	2-Trifluorometoxifenilo
A-57	Isobutilo	3-Metilfenilo
A-58	Isobutilo	3-Metoxifenilo
A-59	Isobutilo	3-Clorofenilo
A-60	Isobutilo	3-Fluorofenilo
A-61	Isobutilo	3-Trifluorometilfenilo
A-62	Isobutilo	3-Trifluorometoxifenilo
A-63	Isobutilo	3-Cianofenilo
A-64	Isobutilo	3-[(Fenilmetil)oxi]fenilo
A-65	Isobutilo	3-Morfolin-4-ilfenilo
A-66	Isobutilo	3-Pirrolidin-1-ilfenilo
A-67	Isobutilo	4-Metilfenilo
A-68	Isobutilo	4-(1-Metiletil)fenilo
A-69	Isobutilo	4-Metoxifenilo
A-70	Isobutilo	4-Clorofenilo
A-71	Isobutilo	4-Fluorofenilo
A-72	Isobutilo	4-Trifluorometilfenilo
A-73	Isobutilo	4-Dietilaminofenilo
A-74	Isobutilo	4-[(Dietilamino)metil]fenilo
A-75	Isobutilo	4-Cianofenilo
A-76	Isobutilo	4-(Piperidin-1-il)fenilo
A-77	Isobutilo	4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenilo
A-78	Isobutilo	4-Pirrolidin-1-ilfenilo
A-79	Isobutilo	4-(1H-Imidazol-1-il)fenilo
A-80	Isobutilo	4-Morfolin-4-ilfenilo
A-81	Isobutilo	2,4-Difluorofenilo
A-82	Isobutilo	2,6-Difluorofenilo
A-83	Isobutilo	3,5-Difluorofenilo
A-84	Isobutilo	2,4-Diclorofenilo
A-85	Isobutilo	2,6-Diclorofenilo
A-86	Isobutilo	3,5-Diclorofenilo
A-87	Isobutilo	2,4-Dimetoxifenilo
A-88	Isobutilo	2,6-Dimetoxifenilo
A-89	Isobutilo	3,5-Dimetoxifenilo
A-90	Isobutilo	2-Cloro-4-fluorofenilo
A-91	Isobutilo	2-Cloro-4-morfolin-4-ilfenilo

ES 2 625 437 T3

Núm.	R ¹	R ²
A-92	Isobutilo	2-Fluoro-4-morfolin-4-ilfenilo
A-93	Isobutilo	Naft-1-ilo
A-94	Isobutilo	Naft-2-ilo
A-95	Isobutilo	Piridin-2-ilo
A-96	Isobutilo	Piridin-4-ilo
A-97	Isobutilo	Tien-2-ilo
A-98	Isobutilo	2,3-Dihidrobenzo[b]furan-5-ilo
A-99	Bencilo	Fenilo
A-100	Bencilo	2-Metilfenilo
A-101	Bencilo	2-Metoxifenilo
A-102	Bencilo	2-Clorofenilo
A-103	Bencilo	2-Fluorofenilo
A-104	Bencilo	2-Trifluorometilfenilo
A-105	Bencilo	2-Trifluorometoxifenilo
A-106	Bencilo	3-Metilfenilo
A-107	Bencilo	3-Metoxifenilo
A-108	Bencilo	3-Clorofenilo
A-109	Bencilo	3-Fluorofenilo
A-110	Bencilo	3-Trifluorometilfenilo
A-111	Bencilo	3-Trifluorometoxifenilo
A-112	Bencilo	3-Cianofenilo
A-113	Bencilo	3-[(Fenilmetil)oxi]fenilo
A-114	Bencilo	3-Morfolin-4-ilfenilo
A-115	Bencilo	3-Pirrolidin-1-ilfenilo
A-116	Bencilo	4-Metilfenilo
A-117	Bencilo	4-(1-Metiletil)fenilo
A-118	Bencilo	4-Metoxifenilo
A-119	Bencilo	4-Clorofenilo
A-120	Bencilo	4-Fluorofenilo
A-121	Bencilo	4-Trifluorometilfenilo
A-122	Bencilo	4-Dietilaminofenilo
A-123	Bencilo	4-[(Dietilamino)metil]fenilo
A-124	Bencilo	4-Cianofenilo
A-125	Bencilo	4-(Piperidin-1-il)fenilo
A-126	Bencilo	4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenilo
A-127	Bencilo	4-Pirrolidin-1-ilfenilo
A-128	Bencilo	4-(1H-Imidazol-1-il)fenilo
A-129	Bencilo	4-Morfolin-4-ilfenilo
A-130	Bencilo	2,4-Difluorofenilo

ES 2 625 437 T3

Núm.	R ¹	R ²
A-131	Bencilo	2,6-Difluorofenilo
A-132	Bencilo	3,5-Difluorofenilo
A-133	Bencilo	2,4-Diclorofenilo
A-134	Bencilo	2,6-Diclorofenilo
A-135	Bencilo	3,5-Diclorofenilo
A-136	Bencilo	2,4-Dimetoxifenilo
A-137	Bencilo	2,6-Dimetoxifenilo
A-138	Bencilo	3,5-Dimetoxifenilo
A-139	Bencilo	2-Cloro-4-fluorofenilo
A-140	Bencilo	2-Cloro-4-morfolin-4-ilfenilo
A-141	Bencilo	2-Fluoro-4-morfolin-4-ilfenilo
A-142	Bencilo	Naft-1-ilo
A-143	Bencilo	Naft-2-ilo
A-144	Bencilo	Piridin-2-ilo
A-145	Bencilo	Piridin-4-ilo
A-146	Bencilo	Tien-2-ilo
A-147	Bencilo	2,3-Dihidrobenzo[b]furan-5-ilo
A-148	4-Clorobencilo	Fenilo
A-149	4-Clorobencilo	2-Metilfenilo
A-150	4-Clorobencilo	2-Metoxifenilo
A-151	4-Clorobencilo	2-Clorofenilo
A-152	4-Clorobencilo	2-Fluorofenilo
A-153	4-Clorobencilo	2-Trifluorometilfenilo
A-154	4-Clorobencilo	2-Trifluorometoxifenilo
A-155	4-Clorobencilo	3-Metilfenilo
A-156	4-Clorobencilo	3-Metoxifenilo
A-157	4-Clorobencilo	3-Clorofenilo
A-158	4-Clorobencilo	3-Fluorofenilo
A-159	4-Clorobencilo	3-Trifluorometilfenilo
A-160	4-Clorobencilo	3-Trifluorometoxifenilo
A-161	4-Clorobencilo	3-Cianofenilo
A-162	4-Clorobencilo	3-[(Fenilmetil)oxi]fenilo
A-163	4-Clorobencilo	3-Morfolin-4-ilfenilo
A-164	4-Clorobencilo	3-Pirrolidin-1-ilfenilo
A-165	4-Clorobencilo	4-Metilfenilo
A-166	4-Clorobencilo	4-(1-Metiletil)fenilo
A-167	4-Clorobencilo	4-Metoxifenilo
A-168	4-Clorobencilo	4-Clorofenilo
A-169	4-Clorobencilo	4-Fluorofenilo

ES 2 625 437 T3

Núm.	R ¹	R ²
A-170	4-Clorobencilo	4-Trifluorometilfenilo
A-171	4-Clorobencilo	4-Dietilaminofenilo
A-172	4-Clorobencilo	4-[(Dietilamino)metil]fenilo
A-173	4-Clorobencilo	4-Cianofenilo
A-174	4-Clorobencilo	4-(Piperidin-1-il)fenilo
A-175	4-Clorobencilo	4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenilo
A-176	4-Clorobencilo	4-Pirrolidin-1-ilfenilo
A-177	4-Clorobencilo	4-(1H-Imidazol-1-il)fenilo
A-178	4-Clorobencilo	4-Morfolin-4-ilfenilo
A-179	4-Clorobencilo	2,4-Difluorofenilo
A-180	4-Clorobencilo	2,6-Difluorofenilo
A-181	4-Clorobencilo	3,5-Difluorofenilo
A-182	4-Clorobencilo	2,4-Diclorofenilo
A-183	4-Clorobencilo	2,6-Diclorofenilo
A-184	4-Clorobencilo	3,5-Diclorofenilo
A-185	4-Clorobencilo	2,4-Dimetoxifenilo
A-186	4-Clorobencilo	2,6-Dimetoxifenilo
A-187	4-Clorobencilo	3,5-Dimetoxifenilo
A-188	4-Clorobencilo	2-Cloro-4-fluorofenilo
A-189	4-Clorobencilo	2-Cloro-4-morfolin-4-ilfenilo
A-190	4-Clorobencilo	2-Fluoro-4-morfolin-4-ilfenilo
A-191	4-Clorobencilo	Naft-1-ilo
A-192	4-Clorobencilo	Naft-2-ilo
A-193	4-Clorobencilo	Piridin-2-ilo
A-194	4-Clorobencilo	Piridin-4-ilo
A-195	4-Clorobencilo	Tien-2-ilo
A-196	4-Clorobencilo	2,3-Dihidrobenzo[b]furan-5-ilo
A-197	4-Metoxibencilo	Fenilo
A-198	4-Metoxibencilo	2-Metilfenilo
A-199	4-Metoxibencilo	2-Metoxifenilo
A-200	4-Metoxibencilo	2-Clorofenilo
A-201	4-Metoxibencilo	2-Fluorofenilo
A-202	4-Metoxibencilo	2-Trifluorometilfenilo
A-203	4-Metoxibencilo	2-Trifluorometoxifenilo
A-204	4-Metoxibencilo	3-Metilfenilo
A-205	4-Metoxibencilo	3-Metoxifenilo
A-206	4-Metoxibencilo	3-Clorofenilo
A-207	4-Metoxibencilo	3-Fluorofenilo
A-208	4-Metoxibencilo	3-Trifluorometilfenilo

ES 2 625 437 T3

Núm.	R ¹	R ²
A-209	4-Metoxibencilo	3-Trifluorometoxifenilo
A-210	4-Metoxibencilo	3-Cianofenilo
A-211	4-Metoxibencilo	3-[(Fenilmetil)oxi]fenilo
A-212	4-Metoxibencilo	3-Morfolin-4-ilfenilo
A-213	4-Metoxibencilo	3-Pirrolidin-1-ilfenilo
A-214	4-Metoxibencilo	4-Metilfenilo
A-215	4-Metoxibencilo	4-(1-Metiletil)fenilo
A-216	4-Metoxibencilo	4-Metoxifenilo
A-217	4-Metoxibencilo	4-Clorofenilo
A-218	4-Metoxibencilo	4-Fluorofenilo
A-219	4-Metoxibencilo	4-Trifluorometilfenilo
A-220	4-Metoxibencilo	4-Dietilaminofenilo
A-221	4-Metoxibencilo	4-[(Dietilamino)metil]fenilo
A-222	4-Metoxibencilo	4-Cianofenilo
A-223	4-Metoxibencilo	4-(Piperidin-1-il)fenilo
A-224	4-Metoxibencilo	4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenilo
A-225	4-Metoxibencilo	4-Pirrolidin-1-ilfenilo
A-226	4-Metoxibencilo	4-(1H-Imidazol-1-il)fenilo
A-227	4-Metoxibencilo	4-Morfolin-4-ilfenilo
A-228	4-Metoxibencilo	2,4-Difluorofenilo
A-229	4-Metoxibencilo	2,6-Difluorofenilo
A-230	4-Metoxibencilo	3,5-Difluorofenilo
A-231	4-Metoxibencilo	2,4-Diclorofenilo
A-232	4-Metoxibencilo	2,6-Diclorofenilo
A-233	4-Metoxibencilo	3,5-Diclorofenilo
A-234	4-Metoxibencilo	2,4-Dimetoxifenilo
A-235	4-Metoxibencilo	2,6-Dimetoxifenilo
A-236	4-Metoxibencilo	3,5-Dimetoxifenilo
A-237	4-Metoxibencilo	2-Cloro-4-fluorofenilo
A-238	4-Metoxibencilo	2-Cloro-4-morfolin-4-ilfenilo
A-239	4-Metoxibencilo	2-Fluoro-4-morfolin-4-ilfenilo
A-240	4-Metoxibencilo	Naft-1-ilo
A-241	4-Metoxibencilo	Naft-2-ilo
A-242	4-Metoxibencilo	Piridin-2-ilo
A-243	4-Metoxibencilo	Piridin-4-ilo
A-244	4-Metoxibencilo	Tien-2-ilo
A-245	4-Metoxibencilo	2,3-Dihidrobenzo[b]furan-5-ilo
A-246	Ciclohexilmetilo	Fenilo
A-247	Ciclohexilmetilo	2-Metilfenilo

ES 2 625 437 T3

Núm.	R ¹	R ²
A-248	Ciclohexilmetilo	2-Metoxifenilo
A-249	Ciclohexilmetilo	2-Clorofenilo
A-250	Ciclohexilmetilo	2-Fluorofenilo
A-251	Ciclohexilmetilo	2-Trifluorometilfenilo
A-252	Ciclohexilmetilo	2-Trifluorometoxifenilo
A-253	Ciclohexilmetilo	3-Metilfenilo
A-254	Ciclohexilmetilo	3-Metoxifenilo
A-255	Ciclohexilmetilo	3-Clorofenilo
A-256	Ciclohexilmetilo	3-Fluorofenilo
A-257	Ciclohexilmetilo	3-Trifluorometilfenilo
A-258	Ciclohexilmetilo	3-Trifluorometoxifenilo
A-259	Ciclohexilmetilo	3-Cianofenilo
A-260	Ciclohexilmetilo	3-[(Fenilmetil)oxi]fenilo
A-261	Ciclohexilmetilo	3-Morfolin-4-ilfenilo
A-262	Ciclohexilmetilo	3-Pirrolidin-1-ilfenilo
A-263	Ciclohexilmetilo	4-Metilfenilo
A-264	Ciclohexilmetilo	4-(1-Metiletil)fenilo
A-265	Ciclohexilmetilo	4-Metoxifenilo
A-266	Ciclohexilmetilo	4-Clorofenilo
A-267	Ciclohexilmetilo	4-Fluorofenilo
A-268	Ciclohexilmetilo	4-Trifluorometilfenilo
A-269	Ciclohexilmetilo	4-Dietilaminofenilo
A-270	Ciclohexilmetilo	4-[(Dietilamino)metil]fenilo
A-271	Ciclohexilmetilo	4-Cianofenilo
A-272	Ciclohexilmetilo	4-(Piperidin-1-il)fenilo
A-273	Ciclohexilmetilo	4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenilo
A-274	Ciclohexilmetilo	4-Pirrolidin-1-ilfenilo
A-275	Ciclohexilmetilo	4-(1H-Imidazol-1-il)fenilo
A-276	Ciclohexilmetilo	4-Morfolin-4-ilfenilo
A-277	Ciclohexilmetilo	2,4-Difluorofenilo
A-278	Ciclohexilmetilo	2,6-Difluorofenilo
A-279	Ciclohexilmetilo	3,5-Difluorofenilo
A-280	Ciclohexilmetilo	2,4-Diclorofenilo
A-281	Ciclohexilmetilo	2,6-Diclorofenilo
A-282	Ciclohexilmetilo	3,5-Diclorofenilo
A-283	Ciclohexilmetilo	2,4-Dimetoxifenilo
A-284	Ciclohexilmetilo	2,6-Dimetoxifenilo
A-285	Ciclohexilmetilo	3,5-Dimetoxifenilo
A-286	Ciclohexilmetilo	2-Cloro-4-fluorofenilo

ES 2 625 437 T3

Núm.	R ¹	R ²
A-287	Ciclohexilmetilo	2-Cloro-4-morfolin-4-ilfenilo
A-288	Ciclohexilmetilo	2-Fluoro-4-morfolin-4-ilfenilo
A-289	Ciclohexilmetilo	Naft-1-ilo
A-290	Ciclohexilmetilo	Naft-2-ilo
A-291	Ciclohexilmetilo	Piridin-2-ilo
A-292	Ciclohexilmetilo	Piridin-4-ilo
A-293	Ciclohexilmetilo	Tien-2-ilo
A-294	Ciclohexilmetilo	2,3-Dihidrobenczo[b]furan-5-ilo
A-295	2-Tienilmetilo	Fenilo
A-296	2-Tienilmetilo	2-Metilfenilo
A-297	2-Tienilmetilo	2-Metoxifenilo
A-298	2-Tienilmetilo	2-Clorofenilo
A-299	2-Tienilmetilo	2-Fluorofenilo
A-300	2-Tienilmetilo	2-Trifluorometilfenilo
A-301	2-Tienilmetilo	2-Trifluorometoxifenilo
A-302	2-Tienilmetilo	3-Metilfenilo
A-303	2-Tienilmetilo	3-Metoxifenilo
A-304	2-Tienilmetilo	3-Clorofenilo
A-305	2-Tienilmetilo	3-Fluorofenilo
A-306	2-Tienilmetilo	3-Trifluorometilfenilo
A-307	2-Tienilmetilo	3-Trifluorometoxifenilo
A-308	2-Tienilmetilo	3-Cianofenilo
A-309	2-Tienilmetilo	3-[(Fenilmetil)oxi]fenilo
A-310	2-Tienilmetilo	3-Morfolin-4-ilfenilo
A-311	2-Tienilmetilo	3-Pirrolidin-1-ilfenilo
A-312	2-Tienilmetilo	4-Metilfenilo
A-313	2-Tienilmetilo	4-(1-Metiletil)fenilo
A-314	2-Tienilmetilo	4-Metoxifenilo
A-315	2-Tienilmetilo	4-Clorofenilo
A-316	2-Tienilmetilo	4-Fluorofenilo
A-317	2-Tienilmetilo	4-Trifluorometilfenilo
A-318	2-Tienilmetilo	4-Dietilaminofenilo
A-319	2-Tienilmetilo	4-[(Dietilamino)metil]fenilo
A-320	2-Tienilmetilo	4-Cianofenilo
A-321	2-Tienilmetilo	4-(Piperidin-1-il)fenilo
A-322	2-Tienilmetilo	4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenilo
A-323	2-Tienilmetilo	4-Pirrolidin-1-ilfenilo
A-324	2-Tienilmetilo	4-(1H-Imidazol-1-il)fenilo
A-325	2-Tienilmetilo	4-Morfolin-4-ilfenilo

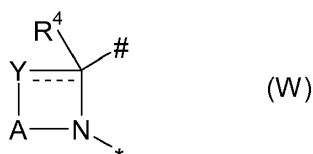
ES 2 625 437 T3

Núm.	R ¹	R ²
A-326	2-Tienilmetilo	2,4-Difluorofenilo
A-327	2-Tienilmetilo	2,6-Difluorofenilo
A-328	2-Tienilmetilo	3,5-Difluorofenilo
A-329	2-Tienilmetilo	2,4-Diclorofenilo
A-330	2-Tienilmetilo	2,6-Diclorofenilo
A-331	2-Tienilmetilo	3,5-Diclorofenilo
A-332	2-Tienilmetilo	2,4-Dimetoxifenilo
A-333	2-Tienilmetilo	2,6-Dimetoxifenilo
A-334	2-Tienilmetilo	3,5-Dimetoxifenilo
A-335	2-Tienilmetilo	2-Cloro-4-fluorofenilo
A-336	2-Tienilmetilo	2-Cloro-4-morfolin-4-ilfenilo
A-337	2-Tienilmetilo	2-Fluoro-4-morfolin-4-ilfenilo
A-338	2-Tienilmetilo	Naft-1-ilo
A-339	2-Tienilmetilo	Naft-2-ilo
A-340	2-Tienilmetilo	Piridin-2-ilo
A-341	2-Tienilmetilo	Piridin-4-ilo
A-342	2-Tienilmetilo	Tien-2-ilo
A-343	2-Tienilmetilo	2,3-Dihidrobenzo[b]furan-5-ilo
A-344	Piridin-3-ilmetilo	Fenilo
A-345	Piridin-3-ilmetilo	2-Metilfenilo
A-346	Piridin-3-ilmetilo	2-Metoxifenilo
A-347	Piridin-3-ilmetilo	2-Clorofenilo
A-348	Piridin-3-ilmetilo	2-Fluorofenilo
A-349	Piridin-3-ilmetilo	2-Trifluorometilfenilo
A-350	Piridin-3-ilmetilo	2-Trifluorometoxifenilo
A-351	Piridin-3-ilmetilo	3-Metilfenilo
A-352	Piridin-3-ilmetilo	3-Metoxifenilo
A-353	Piridin-3-ilmetilo	3-Clorofenilo
A-354	Piridin-3-ilmetilo	3-Fluorofenilo
A-355	Piridin-3-ilmetilo	3-Trifluorometilfenilo
A-356	Piridin-3-ilmetilo	3-Trifluorometoxifenilo
A-357	Piridin-3-ilmetilo	3-Cianofenilo
A-358	Piridin-3-ilmetilo	3-[(Fenilmetil)oxi]fenilo
A-359	Piridin-3-ilmetilo	3-Morfolin-4-ilfenilo
A-360	Piridin-3-ilmetilo	3-Pirrolidin-1-ilfenilo
A-361	Piridin-3-ilmetilo	4-Metilfenilo
A-362	Piridin-3-ilmetilo	4-(1-Metiletil)fenilo
A-363	Piridin-3-ilmetilo	4-Metoxifenilo
A-364	Piridin-3-ilmetilo	4-Clorofenilo

Núm.	R ¹	R ²
A-365	Piridin-3-ilmetilo	4-Fluorofenilo
A-366	Piridin-3-ilmetilo	4-Trifluorometilfenilo
A-367	Piridin-3-ilmetilo	4-Dietilaminofenilo
A-368	Piridin-3-ilmetilo	4-[(Dietilamino)metil]fenilo
A-369	Piridin-3-ilmetilo	4-Cianofenilo
A-370	Piridin-3-ilmetilo	4-(Piperidin-1-il)fenilo
A-371	Piridin-3-ilmetilo	4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenilo
A-372	Piridin-3-ilmetilo	4-Pirrolidin-1-ilfenilo
A-373	Piridin-3-ilmetilo	4-(1H-Imidazol-1-il)fenilo
A-374	Piridin-3-ilmetilo	4-Morfolin-4-ilfenilo
A-375	Piridin-3-ilmetilo	2,4-Difluorofenilo
A-376	Piridin-3-ilmetilo	2,6-Difluorofenilo
A-377	Piridin-3-ilmetilo	3,5-Difluorofenilo
A-378	Piridin-3-ilmetilo	2,4-Diclorofenilo
A-379	Piridin-3-ilmetilo	2,6-Diclorofenilo
A-380	Piridin-3-ilmetilo	3,5-Diclorofenilo
A-381	Piridin-3-ilmetilo	2,4-Dimetoxifenilo
A-382	Piridin-3-ilmetilo	2,6-Dimetoxifenilo
A-383	Piridin-3-ilmetilo	3,5-Dimetoxifenilo
A-384	Piridin-3-ilmetilo	2-Cloro-4-fluorofenilo
A-385	Piridin-3-ilmetilo	2-Cloro-4-morfolin-4-ilfenilo
A-386	Piridin-3-ilmetilo	2-Fluoro-4-morfolin-4-ilfenilo
A-387	Piridin-3-ilmetilo	Naft-1-ilo
A-388	Piridin-3-ilmetilo	Naft-2-ilo
A-389	Piridin-3-ilmetilo	Piridin-2-ilo
A-390	Piridin-3-ilmetilo	Piridin-4-ilo
A-391	Piridin-3-ilmetilo	Tien-2-ilo
A-392	Piridin-3-ilmetilo	2,3-Dihidrobenzo[b]furan-5-ilo

Los compuestos de la invención de la fórmula general I y las sustancias de partida requeridas necesarias utilizadas para prepararlos se pueden preparar de manera análoga a los procedimientos conocidos de química orgánica como se describe en trabajos convencionales de química orgánica, p. ej. Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie", Thieme-Verlag Stuttgart; Jerry March "Advanced Organic Chemistry", 5ª edición, Wiley & Sons y la bibliografía allí citada; y R. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", segunda edición, y la bibliografía allí citada. Los compuestos de la invención de la fórmula general I se preparan ventajosamente mediante los métodos descritos a continuación y/o en la sección experimental.

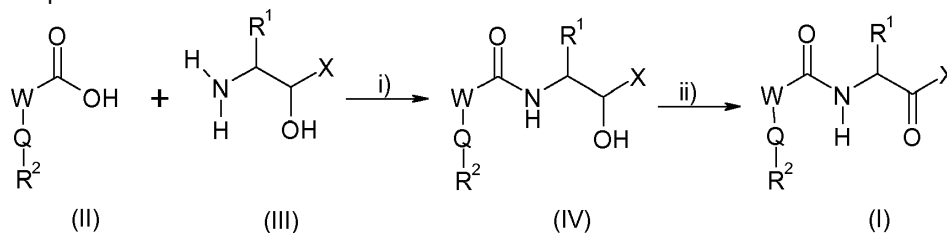
- 10 En lo siguiente las variables R¹, R², Q, y X exhiben los significados anteriormente mencionados y la variable W representa el dirradical:



donde R⁴, Y y A se han definido en la presente memoria y en donde * indica el punto de unión a Q, mientras que # indica el punto de unión al grupo carbonilo.

Los compuestos de fórmula I se pueden preparar de forma análoga a los esquemas y métodos descritos en los documentos WO 99/54305 y WO 2008/080969.

Esquema 1



5

10

15

20

Como se muestra en el Esquema 1, en una primera etapa i) un ácido carboxílico II se convierte por reacción con un aminoalcohol III en una hidroxiamida IV correspondiente. Con respecto a esto, se utilizan normalmente métodos de acoplamiento de péptidos convencionales, como describe por ejemplo RC Larock, en Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, páginas 972-976, o Houben-Weyl, en Methoden der organischen Chemie, 4ª edición, E5, Cap. V. Puede ser ventajoso activar primero el ácido carboxílico II. Para este propósito, por ejemplo, el ácido carboxílico II se hace reaccionar con una carbodiimida tal como dicitohexilcarbodiimida (DCC) o 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) en presencia de hidroxibenzotriazol (HOBt), nitrofenol, pentafluorofenol, 2,4,5-triclorofenol o N-hidroxisuccinimida, para obtener un éster activado IIa. Una alternativa a la utilización de dicitohexilcarbodiimida (DCC) o 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) es el uso de hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU). Además, puede ser ventajoso preparar el éster activado IIa en presencia de una base, por ejemplo una amina terciaria. El éster activado IIa se hace reaccionar posteriormente con el aminoalcohol de fórmula III o su sal hidroháluro para proporcionar la hidroxiamida IV. La reacción se realiza normalmente en disolventes inertes anhidros, tales como hidrocarburos clorados, p.ej. diclorometano o dicloroetano, éteres, p.ej. tetrahidrofurano o 1,4-dioxano o amiduros de ácidos carboxílicos, p.ej. N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metilpirrolidona. La Etapa i) se lleva normalmente a cabo a temperaturas en el intervalo de -20°C a +25°C.

25

30

35

Posteriormente, en una segunda etapa ii), el compuesto de hidroxiamida IV se oxida al compuesto de carboxamida I. Para esto son adecuadas diversas reacciones de oxidación convencionales (véase R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, página 604 y siguientes) tal como, por ejemplo, oxidación de Swern y oxidaciones análogas a Swern (T.T. Tidwell, Synthesis 1990, pág. 857-870) u oxidación de Pfitzner-Moffatt. Los agentes oxidantes adecuados son dimetilsulfóxido (DMSO) combinado con dicitohexilcarbodiimida o 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, dimetilsulfóxido combinado con complejo de piridina-SO₃ o dimetilsulfóxido combinado con cloruro de oxalilo, hipoclorito de sodio/TEMPO (S.L. Harbenson et al., J. Med. Chem. 1994, 37, 2918-2929), y reactivos de yodo hipervalentes como el ácido 2-yodoxidobenzoico (IBX) (J. Org. Chem. 1995, 60, 7272), el reactivo de Dess-Martin (J. Org. Chem. 1983, 48, 4155) o IBX soportado en polímero (H.S. Jang, Tetrahedron Lett. 2007, 48, 3731-3734). Dependiendo del agente oxidante utilizado, la oxidación del compuesto de hidroxiamida IV se lleva a cabo a temperaturas de -50 a +25°C.

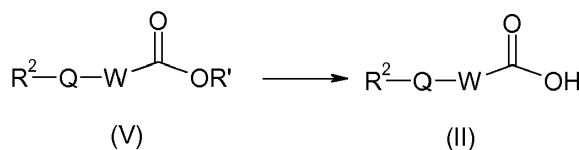
40

Si no están disponibles comercialmente los aminoalcoholes III se pueden preparar por medio de los procedimientos descritos en la bibliografía (para derivados de ácidos aminohidroxicarboxílicos, véase, p.ej., S.L. Harbenson et al., J. Med. Chem. 1994, 37, 2918-2929 o J. P. Burkhardt) o por medio de los métodos y procedimientos descritos en el documento WO 2008/08969.

45

El ácido carboxílico II se puede preparar de acuerdo con el Esquema 2 mediante hidrólisis del éster carboxílico V con ácidos o bases bajo condiciones usuales en general. La hidrólisis tiene lugar preferentemente con bases tales como hidróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos, p.ej. hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio en un medio acuoso o en una mezcla de agua y disolventes orgánicos, p.ej. alcoholes tales como metanol o etanol, éteres tales como tetrahidrofurano o dioxano, a temperatura ambiente o temperatura elevada tal como 25-100°C.

Esquema 2:



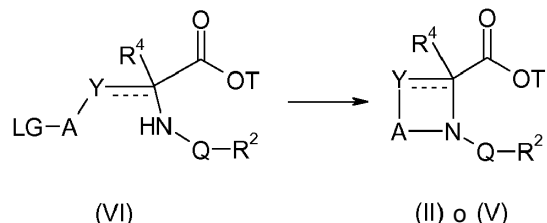
50

En el Esquema 2 R², Q y W tienen los significados anteriormente mencionados. En la fórmula V, R es por ejemplo alquilo, arilo o arilalquilo, preferiblemente alquilo C₁-C₆ o bencilo.

En general, los ácidos carboxílicos de fórmula II o ésteres de fórmula V están disponibles comercialmente o se pueden preparar utilizando reacciones convencionales para el cierre del anillo o métodos generales para la alquilación o arilación que emplean los materiales de partida apropiados como se representa en los Esquemas 3, 5 y 6.

5

Esquema 3:



En el Esquema 3 T es hidrógeno o una variable R' como se ha definido antes y LG representa un grupo eliminable tal como halógeno si A es CO, SO o SO₂, o, si A es CO, OH, OR'', O(C)OR''', halógeno o N-imidazol (R'' es, p.ej. un grupo activador de un éster activo como se describe a continuación y R''' es por ejemplo alquilo, arilo o arilalquilo). En caso de que A-LG sea CO-OH puede ser ventajoso activar primero el ácido carboxílico VI utilizando métodos convencionales. Para este propósito el ácido carboxílico VI se hace reaccionar por ejemplo con una carbodiimida tal como dicitohexilcarbodiimida (DCC) o 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) en presencia de hidroxibenzotriazol (HOBt), nitrofenol, pentafluorofenol, 2,4,5-triclorofenol o N-hidroxisuccinimida, para obtener un éster activado VIa, que por lo general se cicla al compuesto V deseado. Las reacciones de ciclación representativas son descritas, p.ej., por H. McAlonan et al., en Tetrahedron Asymmetry 1995, 6(1), 239-244; S. Marchalin et al., Synthetic Communications 1998, 28(19), 3619-3624; B. Debnath et al., internet Electronic Journal of Molecular Design 2005, 4(6), 393-412; S. Samanta et al, Bioorganic & Medicinal Chemistry 2004, 12(6), 1413-1423; K. Srikanth et al, Bioorganic & Medicinal Chemistry 2002, 10(7), 2119-2131; y D. Goswami et al., Pharmazie 2001, 56(5), 366-371.

10

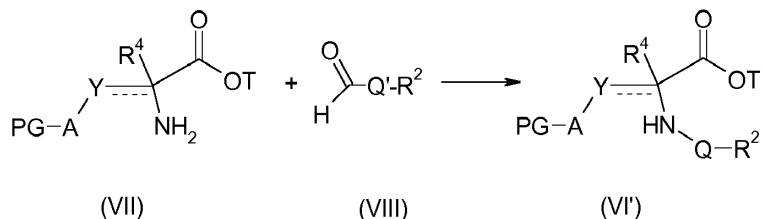
15

20

Los compuestos de la fórmula VI', donde Q es un radical Alk'-Z, como se ha definido anteriormente, e Y es CH₂-CH₂, o CH₂-CH₂-CH₂, se pueden preparar de acuerdo con la síntesis representada en el Esquema 4.

25

Esquema 4:



En el Esquema 4 PG es un grupo protector adecuado y Q' representa un radical Alk'-Z siendo Alq' Alq menos un grupo metileno. Como se muestra en el Esquema 4 un derivado de ácido 2-aminocarboxílico VII se convierte por aminación reductora con un aldehído VIII en la amina secundaria VI' utilizando un agente reductor tal como NaBH₄. La reacción se puede llevar a cabo en un procedimiento de una sola etapa o, alternativamente, en dos etapas separadas formando inicialmente la base de Schiff de eductos VII y VIII, seguido de reducción. Los materiales de partida apropiados de la fórmula VII, tal como ácido glutámico, pueden ser comprados o preparados por medio de métodos conocidos generalmente.

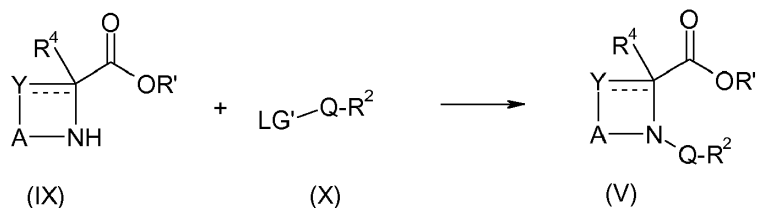
30

35

Alternativamente, éster de ácido carboxílico de la fórmula V, donde Q es un radical Alk'-Z, como se ha definido anteriormente, se puede preparar como se indica en el Esquema 5 mediante alquilación del grupo amino de un precursor IX utilizando métodos convencionales.

40

Esquema 5:

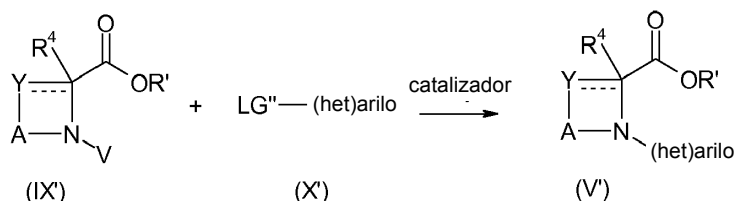


En el Esquema 5, la variable LG' representa un grupo eliminable, tal como halógeno, tosilato o triflato. En general se

requiere la presencia de una base orgánica o inorgánica tal como trietilamina, DIPEA, K₂OtBu, K₂CO₃, Cs₂CO₃ o NaH. Como ejemplo, se puede obtener un éster V siendo el sustituyente QR² bencilo haciendo reaccionar la amina secundaria IX correspondiente con bromuro de bencilo X en presencia de carbonato de potasio en DMF a temperatura ambiente. Los métodos representativos para la conversión de un precursor IX son descritos, p.ej. por T. Simandan et al., en Synth Commun 1996, 26(9), 1827; P. Cauliez et al., J. Heterocyclic Chem. 1991, 28(4), 1143-1146; R. F. Menezes et al., Tetrahedron Lett. 1989, 30(25), 3295-3298; T. Itoh et al., Tetrahedron 2003, 59(19), 3527-3536 y Tetrahedron 2001, 57(34), 7277-7289.

Los compuestos de fórmula V donde Q es un enlace sencillo y R² es arilo o hetarilo, en adelante denotados como compuestos de fórmula V' se pueden preparar utilizando una reacción de acoplamiento de C-N catalizada por metal de transición, empleando el éster IX' y el compuesto de (het)arilo X', como se representa en el Esquema 6.

Esquema 6:

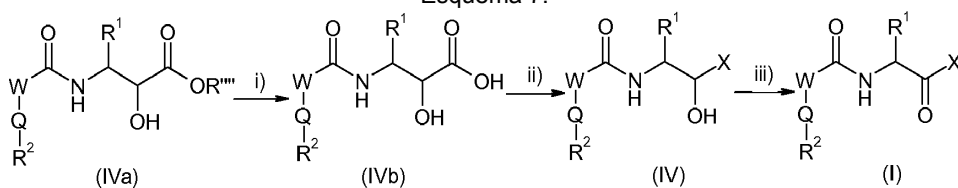


En el Esquema 6, LG'' representa un grupo eliminable como halógeno o triflato, que se sabe que es desplazable en las reacciones catalizadas por metales de transición. La variable V representa el grupo complementario requerido y es generalmente hidrógeno. Los catalizadores adecuados para estas reacciones son por ejemplo complejos de paladio que comprenden Pd(0) o Pd(II) y un ligando de fosfina tal como 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos), como describen por ejemplo Guram et al., en Angew. Chem. Int. Ed. Eng. 1995, 34, 1348. Alternativamente, también se pueden utilizar complejos de Cu tales como Cu(1,10-fenantrolina)(PPh(I))₃Br para catalizar estas reacciones, como se conoce por ejemplo de Gujadhur et al. Org. Lett. 2001, 2, 4315. Además del catalizador de las reacciones de acuerdo con el Esquema 3 en general también incluyen una base, tal como t-butoxilato de potasio o carbonato de cesio, y por lo general se llevan a cabo a temperaturas elevadas.

Los compuestos de la fórmula I donde X es -C(O)N(R^{x4})-(alquileo C₁-C₆)-NR^{x2}R^{x3} o -C(O)N(R^{x4})NR^{x2}R^{x3}, donde R^{x2}, R^{x3} y R^{x4} tienen los significados anteriormente mencionados, se pueden preparar adicionalmente haciendo reaccionar compuestos de la fórmula I, donde X es COOH, con compuestos de hidrazina de fórmula NH(R^{x4})NR^{x2}R^{x3} o diaminas de fórmula NH(R^{x4})-(alquileo C₁-C₆)-NR^{x2}R^{x3}. La reacción puede llevarse a cabo utilizando procedimientos análogos a los descritos para la reacción de acoplamiento de la etapa i) en el Esquema 1.

Alternativamente, los compuestos de la fórmula I donde X es -C(O)NR^{x2}R^{x3}, -C(O)N(R^{x4})-(alquileo C₁-C₆)-NR^{x2}R^{x3} o -C(O)N(R^{x4})NR^{x2}R^{x3}, también se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 7.

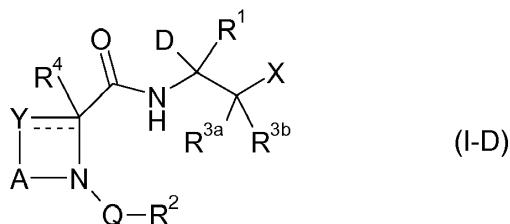
Esquema 7:



Como se muestra en el Esquema 7, en una primera etapa i), un éster carboxílico de la fórmula IVa (R''' es, p.ej. alquilo, arilo o arilalquilo, preferiblemente alquilo C₁-C₆ o bencilo) preparado de acuerdo con el Esquema 1 se hidroliza al correspondiente ácido carboxílico IVb, que en la etapa ii) se hace reaccionar con una amina HNR^{x2}R^{x3}, HN(R^{x4})-(alquileo C₁-C₆)-NR^{x2}R^{x3} o HN(R^{x4})NR^{x2}R^{x3} en amidas de la fórmula general IV utilizando métodos de acoplamiento convencionales como se ha descrito anteriormente. La oxidación final (etapa iii) se consigue como se ha descrito anteriormente.

Además, los derivados de imidazolidinona de las fórmulas V, IX o IX' donde Y es un radical N(R^{y#})-CH₂ o N(R^{y#})-CH₂-CH₂ se pueden preparar por ejemplo mediante reacción de los correspondientes precursores derivados de ácido 2,3-diaminopropiónico o ácido 2,4-diaminobutírico con fosgeno o un equivalente del mismo en presencia de una base, tal como trietilamina. Se puede introducir un sustituyente R^{y#} diferente de hidrógeno antes o después de esta reacción de cierre de anillo utilizando procedimientos convencionales bien establecidos. Las sustancias de partida adecuadas para esta ruta sintética a los compuestos VI' y VI son, además de los precursores diaminoácidos mencionados también sus derivados que tiene dos grupos protectores de amino diferentes o un sólo grupo protector de amino.

De acuerdo con un aspecto de la invención, el átomo de hidrógeno conectado al átomo de carbono que porta el radical R^1 de un compuesto I se sustituye por un átomo de deuterio, como se muestra en la fórmula I-D a continuación. R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^4 , A, Y, Q y X en la fórmula I-D tienen los significados anteriormente mencionados.



5 Los compuestos de fórmula I-D se pueden preparar de manera análoga a los métodos descritos por F. Maltais et al., en J. Med. Chem. 2009, 52(24), 7993-8001 (DOI 10.1021/jm901023f). El grado de deuteración en dicha posición normalmente es superior a 80%, preferiblemente es superior a 90% y en particular es superior a 95%. Los compuestos deuterados de fórmula I-D a menudo muestran una estabilidad notablemente superior frente a la racemización que sus contrapartes de la fórmula I, probablemente debido a un efecto isotópico cinético (véase F. Maltais et al., J. Med. Chem. 2009, 52(24), 7993-8001).

15 Las mezclas de reacción se elaboran de una manera convencional, p.ej. mezclando con agua, separando las fases y, en su caso, purificando los productos brutos mediante cromatografía. Los intermedios y productos finales en algunos casos dan como resultado la formación de aceites viscosos incoloros o de color parduzco pálido, que se liberan de las sustancias volátiles o se purifican a presión reducida y a temperatura moderadamente elevada. Si los intermedios y productos finales se obtienen en forma de sólidos, la purificación puede tener lugar también mediante recristalización o digestión.

20 Si los compuestos individuales no se pueden obtener mediante las rutas descritas anteriormente, se pueden preparar por derivatización de otros compuestos I.

25 Los compuestos de la invención muestran valores de K_i extremadamente bajo en relación con la inhibición de la calpaína y por lo tanto permiten la inhibición eficaz de la calpaína, especialmente calpaína I, a bajos niveles séricos. Los compuestos de la invención normalmente muestran valores de K_i en relación con la inhibición de la calpaína in vitro de <600 nM, en particular <100 nM y, específicamente, <50 nM. Los compuestos de la invención son por lo tanto particularmente adecuados para el tratamiento de trastornos asociados con una actividad elevada de calpaína.

30 Además, los compuestos de la invención son inhibidores selectivos de calpaína, es decir, la inhibición de otras cisteína proteasas tales como catepsina B, catepsina K, catepsina L o catepsina S tiene lugar sólo a concentraciones que son claramente superiores a las concentraciones necesarias para la inhibición de la calpaína. Por consiguiente, los compuestos de la invención deben mostrar claramente menos efectos secundarios que los compuestos de la técnica anterior que son comparativamente no selectivos en relación con la inhibición de la calpaína y asimismo inhibir otras cisteína proteasas.

35 Los compuestos preferidos de acuerdo con la invención en consecuencia tienen una selectividad en relación con la inhibición de la catepsina B, expresada en forma de la razón de la K_i para la inhibición de la catepsina B con respecto a la K_i para la inhibición de la calpaína de >5 , preferiblemente >10 y, en particular >30 .

40 Los compuestos preferidos de acuerdo con la invención en consecuencia tienen una selectividad en relación con la inhibición de la catepsina K, expresada en forma de la razón de la K_i para la inhibición de la catepsina K con respecto a la K_i para la inhibición de la calpaína de >5 , preferiblemente >10 y, en particular >30 .

45 Los compuestos preferidos de acuerdo con la invención en consecuencia tienen una selectividad en relación con la inhibición de la catepsina L, expresada en forma de la razón de la K_i para la inhibición de la catepsina L con respecto a la K_i para la inhibición de la calpaína de >5 , preferiblemente >10 y, en particular >30 .

50 Los compuestos preferidos de acuerdo con la invención en consecuencia tienen una selectividad en relación con la inhibición de la catepsina S, expresados en forma de la razón de la K_i para la inhibición de la catepsina S con respecto a la K_i para la inhibición de la calpaína de >10 , preferiblemente >30 y, en particular >100 .

55 Además, los compuestos de la presente invención presentan una estabilidad mejorada en el citosol de células humanas, lo que contribuye notablemente a su buena estabilidad metabólica global. La estabilidad citosólica se puede medir, p.ej., incubando una solución de un compuesto de la invención con citosol de hígado de especies concretas (por ejemplo rata, perro, mono o ser humano) y determinando la semivida del compuesto en estas condiciones. Es posible concluir a partir de las mayores vidas medias que se mejora la estabilidad metabólica del

compuesto. La estabilidad en presencia de citosol de hígado humano tiene particular interés debido a que hace que sea posible predecir la degradación metabólica del compuesto en el hígado humano. Los compuestos con estabilidad citosólica mejorada son por lo tanto susceptibles de ser degradados a tasas reducidas en el hígado. La degradación metabólica más lenta en el hígado a su vez puede conducir a concentraciones más altas y/o de más larga duración (niveles eficaces) del compuesto en el organismo, de modo que se aumenta la semivida de eliminación de los compuestos de la invención. El aumento y/o la más larga duración de los niveles eficaces pueden conducir a una mejor eficacia del compuesto en el tratamiento o la profilaxis de diversas enfermedades dependientes de calpaína. Una estabilidad metabólica mejorada puede dar lugar, además, a un aumento de la biodisponibilidad después de la administración oral, debido a que el compuesto se somete, después de ser absorbido en el intestino, a menos degradación metabólica en el hígado (denominado el efecto de primer paso). Un aumento de la biodisponibilidad oral puede, debido a que se aumenta la concentración (nivel efectivo) del compuesto, conducir a una mejor eficacia del compuesto después de la administración oral.

En consecuencia, debido a su estabilidad mejorada citosólica los compuestos de la invención permanecerá en el citosol durante periodos prolongados, es decir, tienen una disminución del aclaramiento citosólico, y por lo tanto deben mostrar una farmacocinética humana mejorada.

Los compuestos preferidos de acuerdo con la invención por lo tanto tienen un aclaramiento citosólico en el citosol del hígado humano de $\leq 30 \mu\text{l}/\text{min}/\text{mg}$, en particular de $\leq 15 \mu\text{l}/\text{min}/\text{mg}$.

La mejora de la estabilidad citosólica de los compuestos de acuerdo con la presente invención es, probablemente, principalmente debida a su susceptibilidad reducida a aldo-ceto reductasas (AKR) que median la degradación metabólica de los compuestos que tienen un grupo carbonilo en el citosol del hígado de seres humanos y monos. Así, la reducción catalizada por AKR de las cetoamidas de fórmula I debe ser menos pronunciada que la de las cetoamidas menos estables. Por lo tanto, la razón de la concentración del compuesto parental, es decir la cetamida de fórmula I, con respecto a la concentración del metabolito, es decir, la hidroxiamida derivada de la cetoamida, es una medida de la estabilidad de los compuestos de la invención.

Los compuestos preferidos de acuerdo con la invención en consecuencia tienen, después de una incubación en hepatocitos humanos durante 4 horas, una razón de concentración del metabolito de hidroxiamida con respecto a su compuesto parental correspondiente de la fórmula I de ≤ 5 , en particular ≤ 2 y específicamente $\leq 0,5$.

Debido a su efecto inhibitorio sobre la calpaína y su selectividad para la calpaína por comparación con otras proteasas de cisteína, los compuestos de la invención de fórmula I, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente adecuadas son particularmente adecuados para el tratamiento de un trastorno o de una afección que está asociada con una actividad elevada de calpaína como se describen por ejemplo en la técnica anterior citada al principio.

Los trastornos asociados con una actividad elevada de calpaína son en particular trastornos neurodegenerativos, especialmente trastornos neurodegenerativos producidos como resultado de un déficit crónico de suministro al cerebro, de una isquemia (ictus) o de un trauma tal como trauma cerebral, y los trastornos neurodegenerativos enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica y enfermedad de Huntington, también esclerosis múltiple y el daño al sistema nervioso asociado con los mismos, especialmente daños en el nervio óptico (neuritis óptica) y los nervios que controlan el movimiento del ojo. En consecuencia, las realizaciones preferidas de la invención se refieren al tratamiento de trastornos neurodegenerativos, especialmente de los trastornos neurodegenerativos anteriormente mencionados en los seres humanos, y al uso de los compuestos de la invención de la fórmula I, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente adecuadas para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estos trastornos.

Los trastornos asociados con una actividad elevada de calpaína también incluyen epilepsia. En consecuencia, las realizaciones preferidas de la invención se refieren al tratamiento de la epilepsia en seres humanos, y al uso de los compuestos de la invención de la fórmula I, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente adecuadas para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la epilepsia.

Los trastornos o afecciones asociados con una actividad elevada de calpaína también incluyen dolor y afecciones dolorosas. En consecuencia, las realizaciones preferidas de la invención se refieren al tratamiento del dolor y de afecciones dolorosas en mamíferos, especialmente en seres humanos, y al uso de los compuestos de la invención de fórmula I, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente adecuadas para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor y de afecciones dolorosas.

Los trastornos o afecciones asociados con una actividad elevada de calpaína también incluyen daño al corazón después de isquemias cardiacas, daños a los riñones después de isquemias renales, daño al músculo esquelético, distrofias musculares, daños provocados por proliferación de células musculares lisas, vasoespasmos coronarios, vasoespasmos cerebrales, degeneración macular, cataratas de los ojos, o restenosis de vasos sanguíneos tras la angioplastia. En consecuencia, las realizaciones preferidas de la invención se refieren al tratamiento de

5 enfermedades o afecciones asociadas con el daño al corazón después de isquemias cardiacas, daños a los riñones después de isquemias renales, daños al músculo esquelético, distrofias musculares, daños provocados por proliferación de células musculares lisas, vasoespasmos coronarios, vasoespasmos cerebrales, degeneración macular, cataratas de los ojos, o restenosis de vasos sanguíneos tras la angioplastia en los mamíferos, especialmente en seres humanos, y al uso de los compuestos de la invención de la fórmula I, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente adecuadas para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estos trastornos.

10 Adicionalmente ha surgido adicionalmente que la inhibición de la calpaína provoca efectos citotóxicos sobre las células tumorales. Por consiguiente, los compuestos de la invención son adecuados para la quimioterapia de tumores y metástasis de los mismos. Las realizaciones preferidas de la invención, por tanto, se refieren al uso de los compuestos de la invención de la fórmula I, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente adecuadas en la terapia de tumores y metástasis, y a su uso para la fabricación de un medicamento para la terapia de tumores y metástasis.

15 Además, se ha encontrado que diversos deterioros asociados con un trastorno del VIH, especialmente daños a los nervios (neurotoxicidad inducida por VIH), están mediados por la calpaína y por lo tanto la inhibición de la calpaína permite que tales alteraciones sean tratadas o aliviadas. Por consiguiente, los compuestos de la invención de fórmula I, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente adecuadas son adecuados para el tratamiento de pacientes con VIH. Las realizaciones preferidas de la invención, por tanto, se refieren al uso de los compuestos de la invención de fórmula I, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente adecuadas para el tratamiento de pacientes infectados por VIH, en especial el tratamiento de aquellos trastornos causados por una neurotoxicidad inducida por el VIH, y a su uso para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con VIH.

20 Se ha encontrado adicionalmente que la liberación de interleuquina-I, TNF o péptidos beta-amiloides (A β o péptidos A β) se puede reducir o inhibir completamente por inhibidores de la calpaína. En consecuencia, las deficiencias o trastornos asociados con un nivel elevado de interleuquina-I, TNF o A β se pueden tratar mediante el uso de los compuestos de la invención de fórmula I, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente adecuadas. Las realizaciones preferidas de la invención, por tanto, se refieren al uso de los compuestos de la invención de la fórmula I, sus tautómeros, sus profármacos y sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento de deterioros o trastornos asociados con un nivel elevado de interleuquina-I, TNF o A β tales como el reumatismo, la artritis reumatoide y a su uso para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de tales deterioros o trastornos.

25 Los compuestos de la fórmula general (I) se distinguen en particular también por una buena estabilidad metabólica. La estabilidad metabólica de un compuesto se puede medir por ejemplo incubando una solución de este compuesto con microsomas de hígado de una especie concreta (por ejemplo rata, perro o ser humano) y determinando la semivida del compuesto en estas condiciones (RS Obach, Curr Opin Drug Discov Devel. 2001, 4, 36-44). Es posible concluir determinar a partir de las mayores vidas medias que se mejora la estabilidad metabólica del compuesto. La estabilidad en presencia de microsomas de hígado humano es de particular interés debido a que hace que sea posible pronosticar la degradación metabólica del compuesto en el hígado humano. Los compuestos con una mayor estabilidad metabólica, por lo tanto, probablemente, también se degradan más lentamente en el hígado (medida en el ensayo de microsomas de hígado). La degradación metabólica más lenta en el hígado puede dar lugar a concentraciones más altas y/o de más larga duración (niveles eficaces) del compuesto en el organismo, de modo que se aumenta la semivida de eliminación de los compuestos de la invención. El aumento y/o la más larga duración de los niveles eficaces pueden conducir a una mejor eficacia del compuesto en el tratamiento o la profilaxis de diversas enfermedades de dependientes de calpaína. Una estabilidad metabólica mejorada puede dar lugar, además, a un aumento de la biodisponibilidad después de la administración oral, debido a que el compuesto experimenta, después de ser absorbido en el intestino, menos degradación metabólica en el hígado (denominado efecto de primer paso). Un aumento de la biodisponibilidad oral puede, debido a que se aumenta la concentración (nivel efectivo) del compuesto, conducir a una mejor eficacia del compuesto después de la administración oral.

35 40 45 50 Los compuestos de la invención de fórmula I se distinguen adicionalmente por exhibir una actividad farmacológica mejorada, en comparación con los compuestos de carboxamida de fórmula I descritos en la técnica anterior, en los pacientes o modelos animales pertinentes que permitan indicaciones de pronóstico para su uso en el tratamiento.

55 La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas (es decir, medicamentos) que comprenden al menos un compuesto de la invención de fórmula I o un tautómero o una sal farmacéuticamente adecuada del mismo y, en su caso, uno o más portadores de fármacos adecuados.

Los portadores de fármaco se eligen de acuerdo con la forma farmacéutica y el modo de administración deseado.

60 Los compuestos de la invención de fórmula general I, sus tautómeros y las sales farmacéuticamente adecuadas de estos compuestos se pueden utilizar para la fabricación de composiciones farmacéuticas para administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, y se pueden administrar a animales o seres humanos en formas de dosis unitaria, mezclados con portadores farmacéuticos convencionales, para la profilaxis o el tratamiento de las deficiencias o enfermedades anteriores.

Las formas de dosis unitaria adecuadas incluyen formas para administración oral, tales como comprimidos, cápsulas de gelatina, polvos, gránulos y soluciones o suspensiones para la ingestión oral, las formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal o administración intranasal, aerosoles, implantes, formas de administración subcutánea, intramuscular o intravenosa administración y formas de administración rectal.

5 Los compuestos de la invención se pueden utilizar en cremas, pomadas o lociones para su administración tópica.

Con el fin de lograr el efecto profiláctico o terapéutico deseado, la dosis del ingrediente básico activo puede variar entre 0,01 y 50 mg por kg de peso corporal y por día.

10 Cada dosis unitaria puede comprender de 0,05 a 5000 mg, preferiblemente de 1 a 1000 mg, del ingrediente activo combinado con un portador farmacéutico. Esta dosis unitaria se puede administrar de 1 a 5 veces al día, de modo que se administra una dosis diaria de 0,5 a 25 000 mg, preferiblemente 1 a 5000 mg.

15 Si una composición sólida se prepara en forma de comprimidos, el ingrediente principal se mezcla con un portador farmacéutico tal como gelatina, almidón, lactosa, estearato de magnesio, talco, dióxido de silicio o similares.

Los comprimidos se pueden recubrir con sacarosa, un derivado de celulosa u otra sustancia adecuada o tratar de otro modo con el fin de mostrar una actividad prolongada o retardada y con el fin de liberar una cantidad predeterminada del ingrediente básico activo continuamente.

20 Se obtiene una preparación en forma de cápsulas de gelatina mezclando el ingrediente activo con un expansor e incorporando la mezcla resultante en cápsulas de gelatina blandas o duras.

25 Una preparación en forma de jarabe o de elixir o para la administración en forma de gotas puede comprender ingredientes activos junto con un edulcorante, que es preferiblemente, metilparabeno o propilparabeno sin calorías como antisépticos, un aromatizante y un colorante adecuado.

30 Los polvos o los gránulos dispersables en agua pueden comprender los ingredientes activos mezclados con agentes dispersantes, agentes humectantes o agentes suspensores tales como polivinilpirrolidonas, y edulcorantes o mejoradores del sabor.

35 La administración rectal se consigue mediante el uso de supositorios que se preparan con aglutinantes que funden a la temperatura rectal, p.ej. manteca de cacao o polietilenglicoles. La administración parenteral se lleva a cabo mediante el uso de suspensiones acuosas, soluciones salinas isotónicas o soluciones estériles e inyectables que comprenden agentes dispersantes y/o humectantes farmacológicamente adecuados, p.ej., propilenglicol o polietilenglicol.

40 El ingrediente básico activo también se puede formular en forma de microcápsulas o liposomas/centrosomas, si fuera adecuado con uno o más portadores o aditivos.

45 Además de los compuestos de la fórmula general I, sus tautómeros o sus sales farmacéuticamente adecuadas, las composiciones de la invención pueden comprender ingredientes básicos activos adicionales que pueden ser beneficiosos para el tratamiento de los deterioros o enfermedades indicados anteriormente.

Por lo tanto, la presente invención se refiere adicionalmente a composiciones farmacéuticas en las que una pluralidad de ingredientes básicos activos está presentes juntos, donde al menos uno de ellos es un compuesto de la invención.

50 Los compuestos de la invención también incluyen aquellos compuestos en los que uno o más átomos han sido reemplazados por sus isótopos estables, no radioactivos, p.ej., un átomo de hidrógeno por deuterio.

55 Los isótopos estables (por ejemplo, deuterio, ^{13}C , ^{15}N , ^{18}O) son isótopos no radioactivos que contienen un neutrón adicional que el isótopo normalmente abundante del respectivo átomo. Los compuestos deuterados se han utilizado en la investigación farmacéutica para investigar el destino metabólico in vivo de los compuestos mediante la evaluación del mecanismo de acción y la ruta metabólica del compuesto parental no deuterado (Blake et al. J. Pharm. Sci. 64, 3, 367-391 (1975)). Tales estudios metabólicos son importantes en el diseño de fármacos terapéuticos seguros, eficaces, o bien debido a que el compuesto activo in vivo administrado al paciente o bien debido a que los metabolitos producidos a partir del compuesto parental llegan a ser tóxicos o cancerígenos (Foster et al., Advances in Drugs Research Vol 14, pág. 2-36, Academic press, Londres, 1985; Kato et al., J. Labelled Comp. Radiopharmaceut., 36(10):927-932 (1995); Kushner et al., Can. J. Physiol. Pharmacol., 77, 79-88 (1999)).

60 La incorporación de un átomo pesado particularmente en la sustitución de deuterio por hidrógeno, puede dar lugar a un efecto isotópico que podría alterar la farmacocinética del fármaco. Este efecto es normalmente insignificante si la

marca se coloca en una posición metabólicamente inerte de la molécula.

El marcaje con isótopos estables de un fármaco puede alterar sus propiedades fisicoquímicas tales como el pKa y la solubilidad lipídica. Estos cambios pueden influir en el destino del fármaco en las diferentes etapas a lo largo de su paso por el organismo. La absorción, distribución, metabolismo o excreción se pueden modificar. La absorción y distribución son procesos que dependen principalmente del tamaño molecular y del carácter lipófilo de la sustancia. Estos efectos y alteraciones pueden afectar a la respuesta farmacodinámica de la molécula de fármaco si la sustitución isotópica afecta a una región implicada en una interacción ligando-receptor.

El metabolismo del fármaco puede dar lugar a un gran efecto isotópico si la ruptura de un enlace químico a un átomo de deuterio es la etapa limitante de la velocidad en el proceso. Si bien algunas de las propiedades físicas de una molécula marcada con isótopo estable son diferentes de las de una no marcada, las propiedades químicas y biológicas son las mismas, con una importante excepción: debido a la mayor masa del isótopo pesado, cualquier enlace que implique el isótopo pesado y otro átomo será más fuerte que el mismo enlace entre el isótopo ligero y ese átomo. En cualquier reacción donde la ruptura de este enlace es la etapa limitante de la velocidad, la reacción procederá más lentamente para la molécula con el isótopo pesado debido al "efecto isotópico cinético". Una reacción que implica romper un enlace C - D puede ser de hasta 700 por ciento más lenta que una reacción similar que implica romper un enlace C - H. Si el enlace C - D no está implicado en ninguna de las etapas que conducen al metabolito, puede que no haya ningún efecto de alteración del comportamiento del fármaco. Si un deuterio se coloca en un sitio implicado en el metabolismo de un fármaco, se observará un efecto isotópico sólo si la rotura del enlace C - D es la etapa limitante. Existen evidencias que sugieren que siempre que se produzca la escisión de un enlace C - H alifático, usualmente mediante oxidación catalizada por una oxidasa de función mixta, la sustitución del hidrógeno por deuterio conducirá a un efecto isotópico observable. También es importante comprender que la incorporación de deuterio al sitio del metabolismo frena su velocidad hasta el punto en el que otro metabolito producido por ataque a un átomo de carbono no sustituido por deuterio llega a ser la principal vía de un procedimiento denominado "intercambio metabólico".

También se utilizan trazadores de deuterio, tales como medicamentos marcados con deuterio y dosis, en algunos casos repetidamente, de miles de miligramos de agua deuterada, en seres humanos sanos de todas las edades, incluyendo recién nacidos y mujeres embarazadas, sin informar sobre incidentes (p.ej. Pons G y Rey E, *Pediatrics* 1999 104: 633; Coward W A et al., *Lancet* 1979 7: 13; Schwarcz H P, *Control. Clin. Trials* 1984 5(4 Suppl): 573; Rodewald L E et al., *J. Pediatr.* 1989 114: 885; Butte N F et al. *Br. J. Nutr.* 1991 65: 3; MacLennan A H et al. *Am. J. Obstet Gynecol.* 1981 139: 948). Así, resulta evidente que cualquier deuterio liberado, p.ej., durante el metabolismo de los compuestos de esta invención no plantea ningún riesgo para la salud.

El porcentaje en peso de hidrógeno en un mamífero (aproximadamente 9%) y la abundancia natural del deuterio (aproximadamente 0,015%) indica que un ser humano de 70 kg normalmente contiene casi un gramo de deuterio. Además, se ha efectuado y mantenido la sustitución de hasta aproximadamente 15% de hidrógeno normal por deuterio durante un período de días a semanas en mamíferos, incluyendo roedores y perros, con mínimos efectos adversos observados (Czajka D M y Finkel A J, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1960 84: 770; Thomson J F, *Ann. New York Acad. Sci.* 1960 84: 736; Czajka D M et al., *Am. J. Physiol.* 1961 201: 357). Las concentraciones de deuterio más altas, por lo general en exceso de 20%, pueden ser tóxicas en los animales. Sin embargo, se encontró que la sustitución aguda tan alta como 15%-23% del hidrógeno en los fluidos de seres humanos por deuterio no causaba toxicidad (Blagojevic N et al. in "Dosimetry & Treatment Planning for Neutron Capture Therapy", Zamenhof R, Solares G y Harling O Eds. 1994. *Advanced Medical Publishing, Madison Wis.* pp.125-134; *Diabetes Metab.* 23: 251 (1997)).

El aumento de la cantidad de deuterio presente en un compuesto por encima de su abundancia natural se denomina enriquecimiento o enriquecimiento de deuterio. Los ejemplos de la cantidad de enriquecimiento incluyen de aproximadamente 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 16, 21, 25, 29, 33, 37, 42, 46, 50, 54, 58, 63, 67, 71, 75, 79, 84, 88, 92, 96, a aproximadamente 100% en moles.

Los hidrógenos presentes en un compuesto orgánico concreto tienen diferentes capacidades para el intercambio por deuterio. Ciertos átomos de hidrógeno son fácilmente intercambiables en condiciones fisiológicas y, si se sustituyen por átomos de deuterio, se espera que sean fácilmente intercambiables por protones después de la administración a un paciente. Ciertos átomos de hidrógeno pueden ser intercambiados por átomos de deuterio por la acción de un ácido deuterico tal como D₂SO₄/D₂O. Alternativamente, los átomos de deuterio se pueden incorporar en varias combinaciones durante la síntesis de compuestos de la invención. Ciertos átomos de hidrógeno no son fácilmente intercambiables por átomos de deuterio. Sin embargo, los átomos de deuterio en las posiciones restantes se pueden incorporar mediante el uso de materiales de partida o intermedios deuterados durante la construcción de los compuestos de la invención.

Los compuestos deuterados y enriquecidos con deuterio de la invención se pueden preparar mediante el uso de métodos conocidos descritos en la bibliografía. Tales métodos se pueden llevar a cabo utilizando los reactivos y/o

intermedios deuterados y, opcionalmente, otros que contienen isótopos correspondientes para sintetizar los compuestos delineados en la presente memoria, o invocando protocolos de síntesis convencionales conocidos en la técnica para la introducción de átomos isotópicos a una estructura química. Los procedimientos y productos intermedios relevantes son descritos, p.ej., por Lizondo, J et al., *Drugs Fut*, 21(11), 1116 (1996); Brickner, S J et al., *J Med Chem*, 39(3), 673 (1996); Mallesham, B et al., *Org Lett*, 5(7), 963 (2003); publicaciones PCT WO1997010223, WO2005099353, WO1995007271, WO2006008754; Patentes de Estados Unidos Núm. 7538189; 7534814; 7531685; 7528131; 7521421; 7514068; 7511013; y Publicaciones de Solicitudes de Patente de Estados Unidos Núm. 20090137457; 20090131485; 20090131363; 20090118238; 20090111840; 20090105338; 20090105307; 20090105147; 20090093422; 20090088416; 20090082471, los métodos se incorporan a la presente como referencia.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin limitarla. Dependiendo del manejo de la reacción y de la elaboración, los compuestos de la fórmula general I dan como resultado mezclas de la forma carbonilo y los hidratos correspondientes. La conversión en los compuestos de carbonilo puros generalmente tiene lugar mediante el tratamiento de las sustancias con HCl en un disolvente inerte.

Ejemplos de preparación

I. Preparación de unidades elementales de fórmula general II

Las siguientes unidades elementales II están disponibles comercialmente:

Ácido (R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxílico y ácido (S)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxílico.

Ejemplo A:

ácido (R)-1-(3-metoxi-bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico

A la solución de ácido (R)-2-aminopentanodioico (pureza de 99%; 1000 mg, 6,37 mmoles) en 6,37 mL de NaOH 2 N (13,46 mmoles) se le añadió 3-metoxibenzaldehído (0,827 mL; 925 mg, 6,37 mmoles) en 1,8 mL de etanol, y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente para permitir la formación de imina. La posterior adición de NaBH₄ (309 mg; 8,07 mmoles) dio como resultado una reacción ligeramente exotérmica (aumento de la temperatura a aproximadamente 40°C), y la reacción se completó agitando a temperatura ambiente. La mezcla luego se diluyó con agua y se extrajo dos veces con metil terc-butil éter (MTBE). La capa acuosa se aciduló a pH 3 utilizando HCl concentrado. El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó dos veces con agua y se secó a presión reducida. El ácido (R)-2-(3-metoxibencilamino)pentanodioico resultante (1,075 g, 4,02 mmoles; rendimiento: 60%), obtenido en forma de un sólido de color blanco, se cicló mediante calentamiento en etanol a reflujo durante 3 h. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto deseado ácido (R)-1-(3-metoxi-bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico (1,06 g; rendimiento: 100%) en forma de un sólido de color blanco.

ESI-MS [M+H]⁺ = 250,1

Los compuestos de los Ejemplos B a Q se pueden preparar de una manera análoga a la preparación descrita anteriormente del Ejemplo A.

Ejemplo B:

Ácido (R)-1-(3-cloro-bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico ESI-MS [M+H]⁺ = 254,1, 256,2.

Ejemplo C:

Ácido (R)-1-(4-fluoro-bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico ESI-MS [M+H]⁺ = 238,1.

Ejemplo D:

Ácido (R)-1-(3,5-difluoro-bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico ESI-MS [M+H]⁺ = 256,1.

Ejemplo E:

Ácido (R)-1-(3-trifluorometil-bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico ESI-MS [M+H]⁺ = 288,1.

Ejemplo F:

Ácido (R)-1-(3-fluoro-bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico ESI-MS [M+H]⁺ = 238,1.

Ejemplo G:

Ácido (R)-1-(2-trifluorometoxi-bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico ESI-MS [M+H]⁺ = 304,1.

Ejemplo H:

Ácido (R)-1-(3-trifluorometoxi-bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico ESI-MS [M+H]⁺ = 304,1.

Ejemplo I:

Ácido (R)-1-naftalen-1-ilmetil-5-oxopirrolidin-2-carboxílico ESI-MS $[M+H]^+ = 270,1$.

Ejemplo J:

Ácido (R)-1-naftalen-2-ilmetil-5-oxopirrolidin-2-carboxílico ESI-MS $[M+H]^+ = 270,1$.

Ejemplo K:

Ácido (R)-5-oxo-1-piridin-4-ilmetil-pirrolidin-2-carboxílico ESI-MS $[M+H]^+ = 221,1$.

Ejemplo L:

Ácido (R)-1-(3,5-dimetoxi-bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico ESI-MS $[M+H]^+ = 280,1$.

Ejemplo M:

Ácido (R)-1-bencil-6-oxo-piperidin-2-carboxílico ESI-MS $[M+H]^+ = 234,1$.

Ejemplo N:

Ácido (R)-5-oxo-1-(2-(trifluorometoxi)bencil)pirrolidin-2-carboxílico ESI-MS $[M+H]^+ = 304,1$.

Ejemplo O:

Ácido (R)-1-(2-clorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico ESI-MS $[M+H]^+ = 254,1$.

Ejemplo P:

Ácido (R)-1-(2-metoxi-6-(trifluorometil)bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico ESI-MS $[M+H]^+ = 318,1$.

Ejemplo Q:

Ácido (R)-1-(2,6-difluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico ESI-MS $[M+H]^+ = 256,1$.

Ejemplo R:

Ácido (R)-5-oxo-1-(2-trifluorometil-bencil)-pirrolidin-2-carboxílico

A la solución de (R)-5-oxopirrolidin-2-carboxilato de etilo (éster etílico de D ácido -piroglutámico; pureza de 99%; 1,403 mg, 8,84 mmoles) en 20 mL de DMF se le añadieron 1-(bromometil)-2-(trifluorometil)benceno (96% puro; 2200 mg, 8,84 mmoles), K_2CO_3 (3660 mg, 26,5 mmoles) y una pequeña cantidad de cada uno de KI y 18-corona-6, y la mezcla se calentó a 80°C durante 6 h. Posteriormente, la mezcla se vertió en agua y se extrajo tres veces con MTBE. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y el disolvente se eliminó a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice utilizando diclorometano y diclorometano/MeOH (99:1) dio como resultado éster etílico de ácido (R)-5-oxo-1-(2-trifluorometil-bencil)-pirrolidin-2-carboxílico (410 mg, ESI-MS $[M+H]^+ = 316,1$; rendimiento: 12%), que se hidrolizó al correspondiente carboxilato agitando durante la noche a temperatura ambiente en una solución de 15 mL de etanol y 1,56 mL de NaOH 2N (ac). La evaporación del disolvente, seguido de la adición de agua al residuo, la extracción con acetato de etilo, la posterior acidulación de la capa acuosa a pH 3 utilizando HCl concentrado, la extracción con diclorometano, el secado de las capas orgánicas combinadas con $MgSO_4$ y la eliminación del disolvente a presión reducida condujeron al producto deseado en forma de una espuma de color blanco. ESI-MS $[M+H]^+ = 288,1$.

Ejemplo S:

ácido (R)-1-(3-ciano-bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la preparación descrita anteriormente del Ejemplo R. ESI-MS $[M+H]^+ = 245,1$.

Ejemplo T:

ácido (R)-5-Oxo-1-fenil-pirrolidin-2-carboxílico

Una mezcla de (R)-5-oxopirrolidin-2-carboxilato de etilo (2760 mg, 17,56 mmoles), bromobenceno (2034 mL, 3,030 mg, 19,32 mmoles), $Pd_2(dba)_3$ (402 mg, 0,439 mmoles), Cs_2CO_3 (8580 mg, 26,3 mmoles), y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos, 254 mg, 0,439 mmoles) en 70 mL de dioxano se agitó a 100°C durante 6 h en atmósfera de nitrógeno. Debido a sólo la reacción parcial después de este tiempo se añadieron $Pd_2(dba)_3$ (402 mg, 0,439 mmoles), Cs_2CO_3 (2860 mg, 8,77 mmoles) y Xantphos (254 mg, 0,439 mmoles) adicionales y se continuó agitando a 100°C durante 6 horas adicionales. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de una columna corta de celita, el disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo restante se recogió en acetato de etilo, se lavó sucesivamente con una solución acuosa sat. de $NaHCO_3$ y una solución ac. de ácido cítrico (cada una 3x),

después con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando diclorometano para proporcionar (R)-5-oxo-1-fenilpirrolidin-2-carboxilato de etilo en forma de un aceite de color pardo (715 mg, 3,07 mmoles; rendimiento: 17%; ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 234,1). La saponificación al carboxilato correspondiente se logró agitando a temperatura ambiente durante la noche en una solución de 4 mL de etanol y 1,84 mL de NaOH 2 N (ac). La posterior evaporación del disolvente seguido de la adición de agua, la extracción con MTBE (3x), la acidulación de la capa acuosa a pH 3 utilizando HCl, la extracción con diclorometano (3x), el lavado de las capas orgánicas combinadas con salmuera, el secado sobre MgSO_4 y la eliminación del disolvente bajo presión reducida produjo el compuesto del título en forma de un polvo de color pardo pálido (0,5 g; rendimiento: 79%).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 206,1.

Ejemplo U:

Ácido (R)-3-bencil-1-metil-2-oxo-imidazolidin-4-carboxílico

A la solución de (R)-1-metil-2-oxo-imidazolidin-4-carboxilato de bencilo (1000 mg, 4,27 mmoles) en 11 mL de DMF se le añadió hidruro de sodio (129 mg, 5,12 mmoles), dando como resultado una reacción ligeramente exotérmica (aumento de la temperatura a aproximadamente 27°C) y la formación de una solución turbia. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente se añadió (bromometil)benceno (0,609 mL, 876 mg, 5,12 mmoles) dando como resultado de nuevo una reacción ligeramente exotérmica (aumento de la temperatura a aproximadamente 29°C). Después de agitar durante la noche la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con una solución de ácido cítrico al 10%, dos veces con solución saturada de NaHCO_3 y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y después el disolvente se eliminó a presión reducida. La cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando diclorometano y diclorometano/metanol 98/2 proporcionó (R)-3-bencil-1-metil-2-oxoimidazolidin-4-carboxilato de bencilo (425 mg, 1,38 mmoles, rendimiento: 31%, ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 325,1), que se convirtió en el correspondiente carboxilato agitando durante la noche a temperatura ambiente en una mezcla de 2,7 mL de THF y 1,44 mL de NaOH 2N. Se añadió agua a la mezcla de reacción seguido de extracción con MTBE. La capa acuosa se aciduló posteriormente a pH 3 utilizando HCl 2 M, y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro que solidificó al reposar a lo largo del tiempo (245 mg, rendimiento: 75%). ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 235,1.

Ejemplo V:

Ácido (2R,4S)-1-bencil-4-metil-5-oxopirrolidin-2-carboxílico

A una solución de ácido (R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxílico (1000 mg, 4,56 mmoles) en 55 mL de THF se le añadieron lentamente 10,03 mL de una solución 1 M de bis(trimetilsilil)amiduro de litio en THF (10,03 mmoles) a -10°C, y se continuó agitando a esta temperatura durante 1 h. Posteriormente se añadieron yodometano (0,284 mL, 647 mg, 4,56 mmoles) en 9 mL de THF (reacción ligeramente exotérmica), y la reacción se completó agitando durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción pardo se aciduló utilizando HCl 2 M, se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color pardo, que se hizo reaccionar en la siguiente etapa sin purificación adicional (890 mg de material en bruto, rendimiento: 84%).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 234,1.

Ejemplo W:

Ácido 2-bencil-1,1-dioxo-isotiazolidin-3-carboxílico

A la solución de ácido 1,1-dioxo-isotiazolidina-3-carboxílico (pureza de 97%; 1040 mg, 6,11 mmoles) en 15 mL de DMF se le añadieron (bromometil)benceno (pureza de 98%; 1,85 mL, 2660 mg, 15,27 mmoles) y K_2CO_3 (2350 mg, 18,3 mmoles) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Posteriormente la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo tres veces con MTBE. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y el disolvente se eliminó a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice utilizando diclorometano dio como resultado a éster bencílico de ácido 2-bencil-1,1-dioxo-isotiazolidin-3-carboxílico (1000 mg, 2,9 mmoles; rendimiento: 47%; ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 346,1). La saponificación al carboxilato correspondiente se logró agitando durante la noche a temperatura ambiente en una solución de 20 mL de etanol y 2,46 mL de NaOH 2 N, y calentando a continuación a 50°C durante 2 h. La evaporación del disolvente seguido de la adición de agua, la extracción con acetato de etilo, la posterior eliminación del agua a presión reducida y el tratamiento con isopropanol dio como resultado el aislamiento de la sal sódica del compuesto del título (880 mg; que contiene algo de NaOH) en forma de un polvo amorfo de color blanco.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 256,0.

Ejemplo X:

5 Ácido 1-bencil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-2-carboxílico

A la suspensión de ácido 6-hidroxicicolínico (2500 mg, 17,97 mmoles) en 37,75 mL de DMF se le añadieron (bromometil)benceno (6450 mg, 37,7 mmoles) y Cs_2CO_3 (12300 mg, 37,7 mmoles). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente (la cromatografía en capa fina indicó la conversión casi completa con la formación de dos productos, probablemente O- y N-alkilación). La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con una solución ac. saturada de $NaHCO_3$ (2x), agua, una solución al 10% de ácido cítrico (2x), y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó a presión reducida. La cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando diclorometano/heptano (3:1) seguido de diclorometano y diclorometano/MeOH (99:1) dio como resultado el éster bencílico de ácido 6-benciloxi-piridin-2-carboxílico (3,030 mg, 9,41 mmoles, rendimiento: 53%; ESI-MS $[M+H]^+$ = 320,1) y éster bencílico de ácido 1-bencil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-2-carboxílico (que contiene escasas impurezas; 1920 mg, 6,01 mmoles, rendimiento: 34%; ESI-MS $[M+H]^+$ = 320,1). El último compuesto se hidrolizó al correspondiente carboxilato agitando en una solución de 10,3 mL de etanol y 5,17 mL de NaOH ac. 2 N a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción seguido de extracción con acetato de etilo (3x). La capa acuosa se aciduló a pH 3 utilizando HCl 2 M y después se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . Después, el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el producto del título en forma de un polvo pardo pálido (1230 mg, rendimiento: 89%). ESI-MS $[M+H]^+$ = 230,1.

25 Los compuestos de los Ejemplos Y y Z se pueden preparar de una manera análoga a la preparación del Ejemplo A descrito anteriormente.

Ejemplo Y:

30 Ácido (R)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxílico ESI-MS $[M+H]^+$ = 493,2.

Ejemplo Z:

35 Ácido (R)-1-(2,6-diclorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico ESI-MS $[M+H]^+$ = 493,2.

II. Preparación de compuestos de la fórmula general I

Ejemplo 1:

40 (2R)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

1.1 (2R)-N-(4-Amino-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

A la solución de ácido (R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxílico (475 mg, 2.167 mmoles) en una mezcla de 15 ml de THF y 0.5 ml de DMF a 5°C se le añadieron sucesivamente 1-hidroxibenzotriazol (365 mg, 2,383 mmoles), 3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanamida (421 mg, 2,167 mmoles), hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC; 457 mg, 2,383 mmoles) y DIPEA (0,416 mL; 308 mg, 2,383 mmoles). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente el disolvente se evaporó a presión reducida, se añadió agua al residuo restante y después de agitar durante 30 minutos a aproximadamente 5°C el precipitado se separó mediante filtración. El secado a presión reducida produjo el compuesto del título en forma de un polvo de color blanquecino (786 mg; rendimiento: 92%) que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa. ESI-MS $[M+H]^+$ = 396,2.

El análisis HPLC reveló que compuesto se aisló en forma de una mezcla de diastereómeros.

55 1.2 (2R)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

Se añadieron EDC (1543 mg, 8.05 mmoles) y ácido 2,2-dicloroacético (0,446 ml; 696 mg, 5,4 mmoles) a una solución de (2R)-N-(4-amino-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (400 mg, 1,012 mmoles) en 8 mL de dimetilsulfóxido (DMSO) seco, lo que da como resultado una reacción ligeramente exotérmica (40°C). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente se añadieron acetato de etilo y agua, el precipitado formado se separó mediante filtración y la capa orgánica restante se concentró hasta sequedad a presión reducida. El precipitado y el residuo obtenido se combinaron, y después de añadir agua y agitar a aproximadamente 5°C durante 30 minutos el precipitado formado se separó mediante filtración y se secó a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanquecino (243 mg, rendimiento: 61%).

ESI-MS $[M+H]^+$ = 394,2;

RMN H1 (400 MHz DMSO), δ [ppm]: 8,62 (d, 1H), 8,09 y 8,11 (2s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,18-7,34 (m, 8H), 7,12 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 5,15-5,26 (m, 1H), 4,83 y 4,74 (2d, 1H), 3,84-3,88 (m, 1H), 3,48 y 3,34 (2d, 1H parcialmente superpuesto por agua), 3,15-3,21 (m, 1H), 2,71-2,78 (m, 1H), 2,18-2,32 (m, 2H), 1,98-2,15 (m, 1H), 1,67-1,74 y 1,48-1,55 (2m, 1H).

El análisis de RMN indicó una razón diastereomérica de aproximadamente 1:1.

Los compuestos de los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 1:

- 10 Ejemplo 2:
(2S)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamida
El acoplamiento de ácido (S)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxílico con 3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanamida estuvo seguido de la oxidación del intermedio de hidroxiamida resultante a la cetoamida correspondiente.
- 15 RMN H1 (400 MHz DMSO), δ [ppm]: 8,61 (d, 1H), 8,08 y 8,10 (2s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,18-7,34 (m, 8H), 7,12 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 5,15-5,26 (m, 1H), 4,83 y 4,74 (2d, 1H), 3,84-3,88 (m, 1H), 3,48 y 3,35 (2d, 1H parcialmente superpuesto por agua), 3,15-3,21 (m, 1H), 2,71-2,78 (m, 1H), 2,18-2,32 (m, 2H), 1,98-2,15 (m, 1H), 1,67-1,74 y 1,48-1,55 (2m, 1H);
ESI-MS $[M+H]^+$ = 394,2.
- 20 Ejemplo 3:
(2R)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3-clorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida
Acoplamiento de ácido (R)-1-(3-cloro-bencil)-5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico con 3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanamida y oxidación del intermedio de hidroxiamida resultante a la cetoamida correspondiente.
- 25 ESI-MS $[M+H]^+$ = 428,2, 430,2.
- Ejemplo 4: (no de acuerdo con la invención)
N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-bencil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida
Acoplamiento de ácido 1-bencil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-2-carboxílico con 3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanamida y oxidación del intermedio de hidroxiamida resultante a la cetoamida correspondiente.
- 30 RMN H1 (400 MHz DMSO), δ [ppm]: 9,32 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,16-7,28 (m, 10H), 6,50 (d, 1H), 6,17 (d, 1H), 5,32-5,36 (m, 1H), 5,08 y 4,98 (2d, 2H), 3,19 y 2,74 (2dd, 2H);
ESI-MS $[M+H]^+$ = 404,2.
- 35 Ejemplo 5:
(2R)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(4-fluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida
Acoplamiento de ácido (R)-1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico con 3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanamida y oxidación del intermedio de hidroxiamida resultante a la cetoamida correspondiente.
- 40 RMN H1 (400 MHz DMSO), δ [ppm]: 8,63 (d, 1H), 8,09 y 8,11 (2s, 1H), 7,84 y 7,85 (2s, 1H), 7,01-7,32 (m, 9H), 5,15-5,23 (m, 1H), 4,77 y 4,67 (2d, 1H), 3,87 y 3,83 (2d, 1H), 3,51 y 3,36 (2d, 1H parcialmente superpuesto por agua), 3,15-3,21 (m, 1H), 2,70-2,77 (m, 1H), 2,17-2,33 (m, 2H), 1,98-2,15 (m, 1H), 1,66-1,74 y 1,47-1,56 (2m, 1H);
ESI-MS $[M+H]^+$ = 412,2.
- 45 Ejemplo 6:
(2R)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3-metoxibencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida
Acoplamiento de ácido (R)-1-(3-metoxi-bencil)-5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico con 3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanamida y oxidación del intermedio de hidroxiamida resultante a la cetoamida correspondiente.
- 50 ESI-MS $[M+H]^+$ = 424,2.
- 55 Ejemplo 7:
(2R)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3-trifluorometil-bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida
Acoplamiento de ácido (R)-1-(3-trifluorometil-bencil)-5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico con 3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanamida y oxidación del intermedio de hidroxiamida resultante a la cetoamida correspondiente.
- 60 ESI-MS $[M+H]^+$ = 462,2.
- Ejemplo 8:
(2R)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3-fluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida
Acoplamiento de ácido (R)-1-(3-fluoro-bencil)-5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico con 3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanamida y oxidación del intermedio de hidroxiamida resultante a la cetoamida correspondiente.
- ESI-MS $[M+H]^+$ = 412,1.
- Ejemplo 9:
(2R)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-[2-(trifluorometoxi)-bencil]pirrolidin-2-carboxamida
Acoplamiento de ácido (R)-1-(2-trifluorometoxi-bencil)-5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico con 3-amino-2-hidroxi-4-

fenilbutanamida y oxidación del intermedio de hidroxiamida resultante a la cetoamida correspondiente.
ESI-MS $[M+H]^+$ = 478,1.

Ejemplo 10:

5 1,1-Dioxido de N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-bencilisotiazolidino-3-carboxamida
Acoplamiento de la sal de sodio de ácido 2-bencil-1,1-dioxo-isotiazolidino-3-carboxílico con 3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanamida y oxidación del intermedio de hidroxiamida resultante a la cetoamida correspondiente.
ESI-MS $[M+H]^+$ = 430,1.

Ejemplo 11:

10 (2R)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(naftalen-1-ilmetil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida
Acoplamiento de ácido (R)-1-naftalen-1-ilmetil-5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico con 3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanamida y oxidación del intermedio de hidroxiamida resultante a la cetoamida correspondiente.
ESI-MS $[M+H]^+$ = 444,2.

Ejemplo 12:

15 (2R)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(naftalen-2-ilmetil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida
Acoplamiento de ácido (R)-1-naftalen-2-ilmetil-5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico con 3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanamida y oxidación del intermedio de hidroxiamida resultante a la cetoamida correspondiente.
20 ESI-MS $[M+H]^+$ = 444,2.

Ejemplo 13:

25 (2R)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-[3-(trifluorometoxi)-bencil]pirrolidin-2-carboxamida
Acoplamiento de ácido (R)-1-(3-trifluorometoxi-bencil)-5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico con 3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanamida y oxidación del intermedio de hidroxiamida resultante a la cetoamida correspondiente
ESI-MS $[M+H]^+$ = 478,1.

Ejemplo 14:

30 (2R)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-bencil-6-oxopiperidin-2-carboxamida
Acoplamiento de ácido (R)-1-bencil-6-oxo-piperidin-2-carboxílico con 3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanamida y oxidación del intermedio de hidroxiamida resultante a la cetoamida correspondiente.
ESI-MS $[M+H]^+$ = 408,2.

Ejemplo 15:

35 (2R)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-fenilpirrolidin-2-carboxamida
Acoplamiento de ácido (R)-5-oxo-1-fenil-pirrolidin-2-carboxílico con 3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanamida y oxidación del intermedio de hidroxiamida resultante a la cetoamida correspondiente.
ESI-MS $[M+H]^+$ = 380,2.

Ejemplo 16:

40 (2R)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3-cianobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida
Acoplamiento de ácido (R)-1-(3-ciano-bencil)-5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico con 3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanamida y oxidación del intermedio de hidroxiamida resultante a la cetoamida correspondiente.
45 ESI-MS $[M+H]^+$ = 419,1.

Ejemplo 17:

50 (2R)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-[2-(trifluorometil)bencil]-pirrolidin-2-carboxamida
Acoplamiento de ácido (R)-5-oxo-1-(2-trifluorometil-bencil)-pirrolidin-2-carboxílico con 3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanamida y oxidación del intermedio de hidroxiamida resultante a la cetoamida correspondiente.
ESI-MS $[M+H]^+$ = 462,1.

Ejemplo 18:

55 (4R)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-3-bencil-1-metil-2-oxoimidazolidin-4-carboxamida
Acoplamiento de ácido (R)-3-bencil-1-metil-2-oxo-imidazolidin-4-carboxílico con 3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanamida y oxidación del intermedio de hidroxiamida resultante a la cetoamida correspondiente.
ESI-MS $[M+H]^+$ = 409,2.

Ejemplo 19:

60 (2R,4S)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-bencil-4-metil-5-oxopirrolidin-2-carboxamida
Acoplamiento de ácido (2R,4S)-1-bencil-4-metil-5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico con 3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanamida y oxidación del intermedio de hidroxiamida resultante a la cetoamida correspondiente.
ESI-MS $[M+H]^+$ = 408,1.

Ejemplo 20:

(2R)-1-Bencil-N-{3,4-dioxo-1-fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)amino]butan-2-il}-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

20.1 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoato de etilo

5 A una solución de ácido (R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxílico (2440 mg, 11,13 mmoles) en una mezcla de 24 mL de THF y 4 mL de DMF se le añadieron sucesivamente a 5°C 1-hidroxibenzotriazol (1875 mg, 12,24 mmoles), 3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanoato de etilo (2485 mg, 11,13 mmoles; preparación descrita en el documento WO 98/25883, Ejemplo 8a en la página 24), EDC (2347 mg, 12,24 mmoles) y DIPEA (6,41 mL; 4750 mg, 36,7 mmoles). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió agua y la mezcla obtenida se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con NaHCO₃ ac. saturado (2x), una solución ac. al 10% de ácido cítrico (3x) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y después el disolvente se eliminó a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (4550 mg, rendimiento: 96%), que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. ESI-MS [M+H]⁺ = 425,2.

15

20.2 Ácido 3-((R)-1-bencil-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico

El 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoato de etilo (4550 mg de materia prima de la etapa anterior 22.1; max 10,72 mmoles) disuelto en 13 mL de etanol se trató con 6,43 mL de NaOH ac 2N. durante la noche a temperatura ambiente. Para completar la reacción, se calentó a continuación la mezcla a 50°C durante 2 h. Se añadió agua seguido de extracción con MTBE (3x). La capa acuosa se aciduló a pH 3 utilizando HCl 2 M y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas de diclorometano combinadas se lavaron sucesivamente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color pardo pálido (2450 mg, rendimiento: 58%). ESI-MS [M+H]⁺ = 397,2.

25

20.3 (2R)-1-bencil-N-(3-hidroxi-4-oxo-1-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

El ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico (300 mg, 0,757 mmoles) y piridin-2-ilmetanamina (94 µl, 98 mg, 0,908 mmoles) se disolvieron en 13 mL de diclorometano y se enfriaron a 5°C. A esta temperatura se añadieron sucesivamente hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (127 mg, 0,832 mmoles), EDC (160 mg, 0,832 mmoles) y trietilamina (1,58 mL, 127 mg, 1,135 mmoles). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con una solución ac. saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. La cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando diclorometano/MeOH (97/3), seguido de diclorometano/MeOH (95/5), dio como resultado el compuesto del título (125 mg, rendimiento: 34%) en forma de un polvo de color blanco. ESI-MS [M+H]⁺ = 487,2.

35

20.4 (2R)-1-Bencil-N-{3,4-dioxo-1-fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)amino]butan-2-il}-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

La (2R)-1-bencil-N-(3-hidroxi-4-oxo-1-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida se convirtió en la cetoamida correspondiente como se describe en la etapa 1.2 del Ejemplo 1. ESI-MS [M+H]⁺ = 485,2.

45

Ejemplo 21:

(2R)-1-Bencil-N-[4-(etilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il]-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

50 Acoplamiento de ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con etilamina y oxidación del intermedio de hidroxiamida resultante a la cetoamida correspondiente. ESI-MS [M+H]⁺ = 422,2.

Ejemplo 22:

55

(2R)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3,5-dimetoxibencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

Acoplamiento de ácido (R)-1-(3,5-dimetoxi-bencil)-5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico con 3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanamida y oxidación del intermedio de hidroxiamida resultante a la cetoamida correspondiente.

60

ESI-MS [M+H]⁺ = 454,2;
RMN H1 (400 MHz DMSO), δ [ppm]: 8,60-8,57 (m, 1H), 8,03 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,12 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,29-7,18 (m, 5H), 6,39-6,22 (m, 3H), 5,22-5,17 (m, 1H), 4,75 (d, 0,5H, J = 15,2 Hz), 4,70 (d, 0,5H, J = 14,8 Hz), 3,94-3,89 (m, 1H), 3,40 (d, 0,5H, J = 15,2 Hz), 3,31-2,26 (d, 0,5 H, oculto bajo el pico del disolvente), 3,19-3,14 (m, 1H), 3,81-2,66 (m, 1 H), 2,32-1,99 (m, 3H), 1,74-1,69 (m, 0,5 H), 1,55-1,50 (m, 0,5H). El análisis de RMN indicó una razón

diastereomérica de aproximadamente 1:1.

Ejemplo 23:

5 (2R)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-(piridin-4-ilmetil)-pirrolidin-2-carboxamida

Acoplamiento de ácido (R)-5-oxo-1-piridin-4-ilmetil-pirrolidin-2-carboxílico con 3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanamida y oxidación del intermedio de hidroxiamida resultante a la cetoamida correspondiente utilizando reactivo de Dess Martin.

10 ESI-MS $[M+H]^+$ = 395,1.

Ejemplo 24:

15 (2R)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3,5-difluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

Acoplamiento de ácido (R)-1-(3,5-difluoro-bencil)-5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico con 3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanamida y oxidación del intermedio de hidroxiamida resultante a la cetoamida correspondiente.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 430,2;

20 RMN H1 (500 MHz DMSO), δ [ppm]: 8,66-8,63 (m, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 7,82 (s, 1H), 7,28-7,11 (m, 6H), 6,87 (s, 0,5H), 6,86 (s, 0,5H), 6,79 (s, 0,5H), 6,78 (s, 0,5H), 5,22-5,19 (m, 1H), 4,77 (d, 0,5H, J = 20,0 Hz), 4,77 (d, 0,5H, J = 20,0 Hz), 3,99-3,96 (m, 1H), 3,62 (d, 0,5H, J = 15,0 Hz), 3,47 (d, 0,5H, J = 15,0 Hz), 3,20-3,16 (m, 1H), 2,78-2,75 (m, 1H), 2,31-2,11 (m, 3H), 1,76 (m, 0,5H), 1,56 (m, 0,5H). El análisis de RMN indicó una razón diastereomérica de aproximadamente 1:1.

25 Los siguientes compuestos de los ejemplos 25 a 35 se prepararon de una manera análoga a la síntesis de (2R)-1-bencil-N-(3-hidroxi-4-oxo-1-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (Ejemplo 20,3) seguido de oxidación a la cetoamida correspondiente como se describe en la etapa 1.2 del Ejemplo 1.

Ejemplo 25:

30 (2R)-1-Bencil-N-(4-(metilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

Acoplamiento de ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con metilamina y oxidación del intermedio de hidroxiamida resultante a la cetoamida correspondiente.

35 ESI-MS $[M+H]^+$ = 408,2.

40 RMN H1 (500 MHz, DMSO) ~ mezcla de diastereómeros 1,5:1: δ [ppm]: 8,71-8,68 (m, 1H), 8,65-8,63 (m, 1H), 7,36-7,03 (m, 10H), 5,26-5,19 (m, 1H), 4,86 (d, 0,6H), 4,76 (d, 0,4H), 3,92-3,88 (m, 1H), 3,52 (d, 0,6H), 3,37 (d, 0,4H), 3,24-3,15 (m, 1H), 2,80-2,75 (m, 1H), 2,72-2,70 (m, 3H), 2,31-2,22 (m, 2H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,75-1,72 (m, 0,4H), 1,58-1,53 (m, 0,6H).

Ejemplo 26:

(2R)-1-Bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(propilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

45 Acoplamiento de ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenil-butanoico con propilamina y oxidación del intermedio de hidroxiamida resultante a la cetoamida correspondiente.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 436,2.

50 RMN H1 (500 MHz, DMSO) mezcla de diastereómeros ~ 2:1: δ [ppm]: 8,83-8,81 (m, 1H), 8,69-8,67 (m, 1H), 7,37-7,04 (m, 10H), 5,29-5,22 (m, 1H), 4,86 (d, 0,7H), 4,77 (d, 0,3H), 3,93-3,91 (m, 1H), 3,53 (d, 1H), 3,23-3,13 (m, 3H), 2,82-2,77 (m, 1H), 2,29-2,23 (m, 2H), 2,12-2,06 (m, 1H), 1,57-1,49 (m, 3H), 0,98-0,86 (m, 3H).

Ejemplo 27:

55 (2R)-1-Bencil-N-(4-(ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

Acoplamiento de ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con ciclopropilamina y oxidación del intermedio de hidroxiamida resultante a la cetoamida correspondiente.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 434,2.

60 RMN H1 (500 MHz, DMSO) mezcla de diastereómeros ~ 1:1: δ [ppm]: 8,86-8,83 (m, 1H), 8,69-8,67 (m, 1H), 7,36-7,04 (m, 10H), 5,26-5,18 (m, 1H), 4,86 (d, 0,5H), 4,77 (d, 0,5H), 3,91-3,89 (m, 1H), 3,52 (d, 0,5H), 3,39-3,35 (d, 0,5H, oculto bajo la señal del disolvente), 3,23-3,19 (m, 1H), 2,84-2,74 (m, 2H), 2,33-2,21 (m, 2H), 2,17-2,01 (m, 1H), 1,76-1,70 (m, 0,5H), 1,59-1,52 (m, 0,5H), 0,72-0,59 (m, 4H).

Ejemplo 28:

(2R)-1-Bencil-N-(4-(isobutilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

Acoplamiento de ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con isobutilamina y oxidación del intermedio de hidroxiamida resultante a la cetoamida correspondiente.

5 ESI-MS $[M+H]^+$ = 450,2.

RMN H1 (500 MHz, DMSO) mezcla de diastereómeros ~ 1:1: δ [ppm]: 8,81-8,78 (m, 1H), 8,68-8,67 (m, 1H), 7,33-7,03 (m, 10H), 5,30-5,22 (m, 1H), 4,86 (d, 0,5H), 4,76 (d, 0,5H), 3,92-3,91 (m, 1H), 3,26-3,16 (m, 1H), 3,08-2,94 (m, 2H), 2,86-2,74 (m, 1H), 2,36-2,05 (m, 3,5H), 1,88-1,70 (m, 2H), 1,52-1,61 (m, 0,5H), 0,95-0,83 (m, 6H).

10 Ejemplo 29:

(2R)-1-Bencil-N-(4-(ciclobutilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

Acoplamiento de ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con ciclobutilamina y oxidación del intermedio de hidroxiamida resultante a la cetoamida correspondiente.

15 ESI-MS $[M+H]^+$ = 448,2.

RMN H1 (500 MHz, DMSO) mezcla de diastereómeros ~ 2:1: δ [ppm]: 9,05-9,03 (m, 1H), 8,70-8,68 (m, 1H), 7,36-7,03 (m, 10H), 5,21-5,15 (m, 1H), 4,85 (d, 0,7H), 4,75 (d, 0,3H), 4,31-4,25 (m, 1H), 3,91-3,88 (m, 1H), 3,50 (d, 0,7H), 3,38-3,33 (d, 0,3H, oculto bajo la señal del disolvente), 3,21-3,17 (m, 1H), 2,79-2,74 (m, 1H), 2,29-2,04 (m, 6H), 1,72-1,53 (m, 4H)

20 Ejemplo 30:

(2R)-1-Bencil-N-(4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

25 Acoplamiento de ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con O-metilhidroxilamina y oxidación del intermedio de hidroxiamida resultante a la cetoamida correspondiente utilizando ácido 2-yodoxibenzoico (IBX):

30 Se añadió IBX (293 mg, 0,472 mmoles) a una solución de (2R)-1-bencil-N-(3-hidroxi-4-(metoxiamino)-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (143 mg, 0,337 mmoles) en DMSO (5 mL). Después de agitar durante 2 h se añadió más IBX (105 mg, 0,169 mmoles) y la agitación continuó durante la noche. Se añadió la solución acuosa saturada de NaHCO_3 y la mezcla de reacción se diluyó con agua y DCM. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron (MgSO_4). El producto en bruto obtenido se disolvió en una cantidad mínima de DCM y se añadió éter dietílico. El precipitado formado se aisló y se secó a vacío. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (12 mg, 8%)

35 ESI-MS $[M+H]^+$ = 424,2.

40 RMN H1 (500 MHz, DMSO) diastereómeros individuales, configuración absoluta no determinada: δ [ppm]: 8,24-8,22 (m, 1H), 7,31-7,22 (m, 9H), 7,02-7,00 (m, 2H), 5,52-5,47 (m, 1H), 4,74-4,70 (m, 1H), 3,95-3,93 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,70-2,44 (m, 2H, oculto bajo la señal del disolvente), 2,36-2,09 (m, 4H), 1,79-1,72 (m, 1H).

Ejemplo 31:

45 (2R)-1-Bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(2-(piridin-2-il)etilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

Acoplamiento de ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con 2-(piridin-2-il)etanamina y oxidación del intermedio de hidroxiamida resultante a la cetoamida correspondiente.

50 ESI-MS $[M+H]^+$ = 499,2.

RMN H1 (500 MHz, DMSO) mezcla de diastereómeros ~ 1:1: δ [ppm]: 8,84-8,79 (m, 1H), 8,59-8,56 (m, 1H), 8,47-8,46 (m, 1H), 7,69-7,65 (m, 1H), 7,31-7,19 (m, 10H), 7,12-7,10 (m, 1H), 7,01-6,99 (m, 1H), 5,27-5,18 (m, 1H), 4,82 (d, 0,5H), 4,73 (d, 0,5H), 3,89-3,86 (m, 1H), 3,56-3,47 (m, 3H), 3,15-3,11 (m, 1H), 2,96-2,92 (m, 2H), 2,74-2,69 (m, 1H), 2,30-2,19 (m, 2H), 2,11-2,01 (m, 1H), 1,72-1,70 (m, 0,5H), 1,55-1,51 (m, 0,5H).

55 Ejemplo 32:

(2R)-1-Bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(3-(piridin-2-il)propilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

60 Acoplamiento de ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con 3-(piridin-2-il)propan-1-amina y oxidación del intermedio de hidroxiamida resultante a la cetoamida correspondiente.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 513,2.

RMN H1 (500 MHz, DMSO) mezcla de diastereómeros ~ 4:3: δ [ppm]: 8,84-8,79 (m, 1H), 8,61-8,59 (m, 1H), 8,45-8,43 (m, 1H), 7,67-7,63 (m, 1H), 7,31-7,14 (m, 10H), 7,11 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 5,27-5,18 (m, 1H), 4,82 (d, 0,6H), 4,73 (d, 0,4H), 3,89-3,86 (m, 1H), 3,50 (d, 0,6H), 3,35 (d, 0,4H), 3,21-3,16 (m, 3H), 2,78-2,70 (m, 3H), 2,29-1,99 (m,

3H), 1,91-1,84 (m, 2H), 1,73-1,68 (m, 0,4H), 1,55-1,49 (m, 0,6H).

Ejemplo 33:

5 (2R)-1-Bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(3-fenilpropilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

Acoplamiento de ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con 3-fenilpropan-1-amina y oxidación del intermedio de hidroxiamida resultante a la cetoamida correspondiente.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 512,3.

10 RMN H1 (500 MHz, DMSO) mezcla de diastereómeros ~ 4:3: δ [ppm]: 8,89-8,85 (m, 1H), 8,70-8,67 (m, 1H), 7,36-6,98 (m, 15H), 5,30-5,21 (m, 1H), 4,86 (d, 0,6H), 4,76 (d, 0,4H), 3,89-3,86 (m, 1H), 3,53 (d, 0,6H), 3,24-3,05 (m, 3H), 2,82-2,67 (m, 1H), 2,64-1,53 (m, 2H), 2,33-2,05 (m, 3H), 1,84-1,71 (m, 2,4H), 1,59-1,54 (m, 0,6H).

Ejemplo 34:

15

(2R)-1-Bencil-N-(4-(etil(metil)amino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

Acoplamiento de ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con N-metiletanamina y oxidación del intermedio de hidroxiamida resultante a la cetoamida correspondiente.

20 ESI-MS $[M+H]^+$ = 436,2.

RMN H1 (500 MHz, DMSO) mezcla de diastereómeros ~ 2:1: δ [ppm]: 8,82-8,79 (m, 1H), 7,35-7,22 (m, 8H), 7,10-7,08 (m, 1,5 H), 7,01-7,00 (m, 0,5H), 4,90-4,87 (m, 1H), 4,82-4,75 (m, 1H), 3,86-3,84 (m, 1H), 3,44-3,19 (m, 4H), 2,99-2,87 (m, 4H), 2,37-2,17 (m, 2H), 2,14-2,04 (m, 1H), 1,67-1,60 (m, 0,3H), 1,53-1,43 (m, 0,6H), 1,16-1,05 (m, 3H).

25 Ejemplo 35:

(2R)-1-Bencil-N-(4-(2-clorobencilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

30 Acoplamiento de ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con (2-clorofenil)metanamina y oxidación del intermedio de hidroxiamida resultante a la cetoamida correspondiente.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 518,2.

35 RMN H1 (500 MHz, DMSO) mezcla de diastereómeros ~ 1:1: δ [ppm]: 9,36 (s ancho, 1H), 8,76-8,75 (m, 1H), 7,47-7,05 (m, 14H), 5,29-5,19 (m, 1H), 4,89-4,86 (m, 0,5H), 4,78-4,75 (m, 0,5H), 3,92 (s ancho, 1H), 3,57-3,52 (d, 0,5H), 3,38-3,32 (0,5H oculto bajo la señal del disolvente), 3,25-3,23 (m, 1H), 2,87-2,83 (m, 1H), 2,53-2,51 (m, 1H), 2,35-2,05 (m, 4H), 1,76-1,71 (m, 0,5H), 1,58-1,55 (m, 0,5H).

Ejemplo 36:

40 (2R)-N-(4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-(2-(trifluorometil) bencil)pirrolidin-2-carboxamida

36.1 Ácido 2-hidroxi-3-((R)-5-oxo-1-(2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamido)-4-fenilbutanoico

45 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la síntesis de 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoato de etilo seguido de saponificación que proporciona ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico como se describe en la etapas 20.1 y 20.2 del Ejemplo 20.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 465,1.

36.2 (2R)-N-(4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-(2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamida

50 Acoplamiento de ácido 2-hidroxi-3-((R)-5-oxo-1-(2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamido)-4-fenilbutanoico con ciclopropilamina y oxidación del intermedio de hidroxiamida resultante a la cetoamida correspondiente.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 502,2.

55 RMN H1 (500 MHz, DMSO) mezcla de diastereómeros ~ 3:1: δ [ppm]: 8,78-8,77 (m, 1H), 8,60-8,57 (m, 1H), 7,76-7,50 (m, 4H), 7,35-7,18 (m, 5H), 5,27-5,22 (m, 1H), 4,99-4,90 (m, 1H), 4,00-3,98 (m, 1H), 3,90-3,81 (m, 1H), 3,20-3,16 (m, 1H), 2,82-2,69 (m, 2H), 2,35-2,15 (m, 3H), 1,84-1,80 (m, 0,3H), 1,62-1,55 (m, 0,7H), 0,70-0,61 (m, 4H).

Ejemplo 37:

60 (2R)-N-(4-(Etilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-(2-(trifluorometil)-bencil)pirrolidin-2-carboxamida

Acoplamiento de ácido 2-hidroxi-3-((R)-5-oxo-1-(2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamido)-4-fenilbutanoico con etilamina y oxidación del intermedio de hidroxiamida resultante a la cetoamida correspondiente.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 490,2.

RMN H1 (500 MHz, DMSO) mezcla de diastereómeros ~ 2:1: δ [ppm]: 8,74-8,72 (m, 1H), 8,60-8,57 (m, 1H), 7,75-

7,50 (m, 4H), 7,34-7,17 (m, 5H), 5,28-5,24 (m, 1H), 4,98-4,90 (m, 1H), 4,00-3,99 (m, 1H), 3,88 (d, 0,7H), 3,83 (d, 0,3H), 3,20-3,16 (m, 3H), 2,79-2,70 (m, 1H), 2,34-2,13 (m, 3H), 1,84-1,80 (0,3H), 1,60-1,56 (m, 0,7H), 1,10-1,06 (m, 3H).

5 Ejemplo 38:

(2R)-N-(4-(Bencilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-(2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamida

10 Acoplamiento de ácido 2-hidroxi-3-((R)-5-oxo-1-(2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamido)-4-fenilbutanoico con fenilmetanamina y oxidación del intermedio de hidroxiamida resultante a la cetoamida correspondiente.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 552,2.

RMN H1 (500 MHz, DMSO) mezcla de diastereómeros ~ 3:2: δ [ppm]: 9,26-9,25 (m, 1H), 8,64-8,60 (m, 1H), 7,75-7,48 (m, 3H), 7,35-7,16 (m, 11H), 5,27-5,21 (m, 1H), 4,94 (t, 1H), 4,37-4,34 (m, 2H), 4,01-4,00 (m, 1H), 3,89-3,81 (m, 1H), 3,21-3,14 (m, 1H), 2,83-2,72 (m, 1H), 2,36-2,13 (m, 3H), 1,81-1,77 (0,4H), 1,61-1,54 (m, 0,6H).

15

Ejemplo 39:

(2R)-N-(4-(Isopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-(2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamida

20 Acoplamiento de ácido 2-hidroxi-3-((R)-5-oxo-1-(2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamido)-4-fenilbutanoico con propan-2-amina y oxidación del intermedio de hidroxiamida resultante a la cetoamida correspondiente.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 504,2.

RMN H1 (500 MHz, DMSO) mezcla de diastereómeros ~ 1:1: δ [ppm]: 8,64-8,60 (m, 2H), 7,77-7,49 (m, 3H), 7,35-7,18 (m, 6H), 5,30-5,23 (m, 1H), 4,99-4,91 (m, 1H), 4,02-3,80 (m, 3H), 3,19-3,16 (m, 1H), 3,79-3,70 (m, 1H), 2,35-2,26 (m, 3H), 1,85-1,81 (0,5H), 1,59-1,55 (m, 0,5H), 1,15-1,12 (m, 6H).

25

Ejemplo 40:

(2R)-N-(3,4-Dioxo-1-fenil-4-(2-(piridin-2-il)etilamino)butan-2-il)-5-oxo-1-(2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamida

30

Acoplamiento de ácido 2-hidroxi-3-((R)-5-oxo-1-(2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamido)-4-fenilbutanoico con 2-(piridin-2-il)etanamina y oxidación del intermedio de hidroxiamida resultante a la cetoamida correspondiente.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 567,2.

RMN H1 (500 MHz, DMSO) mezcla de diastereómeros ~ 1:1: δ [ppm]: 8,84-8,81 (m, 1H), 8,58-8,54 (m, 1H), 8,51-8,50 (m, 1H), 7,74-7,59 (m, 3H), 7,53-7,48 (m, 1H), 7,34-7,15 (m, 8H), 5,28-5,24 (m, 1H), 4,97-4,90 (m, 1H), 4,00-3,97 (m, 1H), 3,89 (d, 0,7H), 3,83 (d, 0,3H), 3,60-3,46 (m, 2H), 3,15-3,09 (m, 1H), 2,98-2,95 (m, 2H), 2,76-2,65 (m, 1H), 2,34-2,13 (m, 3H), 1,84-1,80 (m, 0,3H), 1,60-1,55 (m, 0,7H).

35

40 Ejemplo 41:

(2R)-N-(3,4-Dioxo-1-fenil-4-(3-(piridin-2-il)propilamino)butan-2-il)-5-oxo-1-(2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamida

45 Acoplamiento de ácido 2-hidroxi-3-((R)-5-oxo-1-(2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamido)-4-fenilbutanoico con 3-(piridin-2-il)propan-1-amina y oxidación del intermedio de hidroxiamida resultante a la cetoamida correspondiente.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 581,2.

RMN H1 (500 MHz, DMSO) mezcla de diastereómeros ~ 1:1: δ [ppm]: 8,84-8,83 (m, 1H), 8,61-8,58 (m, 1H), 8,48-8,47 (m, 1H), 7,74-7,58 (m, 3H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,34-7,17 (m, 8H), 5,28-5,25 (m, 1H), 4,98-4,90 (m, 1H), 4,01-3,99 (m, 1H), 3,90 (d, 0,6H), 3,83 (d, 0,4H), 3,23-3,13 (m, 2H), 2,80-2,70 (m, 3H), 2,54-2,52 (m, 1H), 2,33-2,15 (m, 3H), 1,93-1,80 (m, 2,4H), 1,60-1,56 (m, 0,6H).

50

Ejemplo 42:

(2R)-N-(4-(Etilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(2-metoxi-6-(trifluorometil)bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

55

42.1 Ácido 2-hidroxi-3-((R)-1-(2-metoxi-6-(trifluorometil)bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-4-fenilbutanoico

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la síntesis de 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoato de etilo seguido de saponificación que proporciona ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico como se describe en las etapas 20,1 y 20,2 del Ejemplo 20.

60

ESI-MS $[M+H]^+$ = 495,2

42.2 (2R)-N-(4-(Etilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(2-metoxi-6-(trifluorometil)bencil)-5-oxopirrolidin-2-

carboxamida

Acoplamiento de ácido 2-hidroxi-3-((R)-1-(2-metoxi-6-(trifluorometil)bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-4-fenilbutanoico con etilamina y oxidación del intermedio de hidroxiamida resultante a la cetoamida correspondiente.

5 ESI-MS $[M+H]^+$ = 520,2.

RMN H1 (500 MHz, DMSO) mezcla de diastereómeros ~ 1:1: δ [ppm]: 8,79-8,70 (m, 1H), 8,32-8,31 (m, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,33-7,16 (m, 7H), 5,45-5,41 (m, 0,5H), 5,20-5,17 (m, 0,5H), 4,93-4,86 (m, 1H), 3,99-3,95 (m, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,23-3,13 (m, 2H), 2,76-2,70 (m, 1H), 2,15-2,11 (m, 1H), 2,04-1,96 (m, 1,5H), 1,89-1,80 (m, 1H), 1,41-1,37 (m, 0,5H), 1,11-1,04 (m, 3H).

10

Ejemplo 43:

(2R)-N-(3,4-Dioxo-1-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)butan-2-il)-1-(2-metoxi-6-(trifluorometil)bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

15

Acoplamiento de ácido 2-hidroxi-3-((R)-1-(2-metoxi-6-(trifluorometil)bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-4-fenilbutanoico con piridin-2-ilmetanamina y oxidación de la hidroxiamida intermedia resultante a la cetoamida correspondiente.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 583,2.

20 RMN H1 (500 MHz, DMSO) mezcla de diastereómeros ~ 3:4: δ [ppm]: 9,32-9,22 (m, 1H), 8,53-8,51 (m, 1H), 8,37-8,33 (m, 1H), 7,80-7,74 (m, 1H), 7,53-7,47 (m, 1H), 7,35-7,19 (m, 9H), 5,47-5,41 (m, 0,5H), 5,24-5,19 (m, 0,5H), 4,95-4,87 (m, 1H), 4,50-4,45 (m, 2H), 3,99 (d, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,26-3,15 (m, 1H), 2,82-2,61 (m, 1H), 2,18-1,91 (m, 3H), 1,90-1,77 (m, 1H), 1,45-1,39 (m, 1H).

25 Ejemplo 44:

(2R)-N-(4-(Bencilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(2-metoxi-6-(trifluorometil)bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

Acoplamiento de ácido 2-hidroxi-3-((R)-1-(2-metoxi-6-(trifluorometil)bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-4-fenilbutanoico con fenilmetanamina y oxidación de la hidroxiamida intermedia resultante a la cetoamida correspondiente.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 582,3.

30 RMN H1 (500 MHz, DMSO) mezcla de diastereómeros ~ 1:1: δ [ppm]: 9,39-9,31 (m, 1H), 8,40-8,36 (m, 1H), 7,53-7,48 (m, 1H), 7,37-7,19 (m, 12H), 5,46-5,43 (m, 0,5H), 5,22-5,18 (m, 0,5H), 4,95-4,88 (m, 1H), 4,39-4,35 (m, 2H), 4,99 (d, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,41-3,38 (m, 1H, oculto bajo la señal del disolvente), 3,22-3,16 (m, 1H), 2,81-2,76 (m, 1H), 2,14-2,11 (m, 1H), 2,04-1,96 (m, 1,5H), 1,87-1,77 (m, 1H), 1,41-1,40 (m, 0,5H).

35

Ejemplo 45:

(2R)-N-(3,4-Dioxo-1-fenil-4-(2-(piridin-2-il)etilamino)butan-2-il)-5-oxo-1-(2-(trifluorometoxi)bencil)pirrolidin-2-carboxamida

40

45.1 Ácido 2-hidroxi-3-((R)-5-oxo-1-(2-(trifluorometoxi)bencil)pirrolidin-2-carboxamido)-4-fenilbutanoico

45 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la síntesis de 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoato de etilo seguido de saponificación que proporciona ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico como se describe en las etapas 20.1 y 20.2 del Ejemplo 20.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 481,1

50 45.2 (2R)-N-(3,4-Dioxo-1-fenil-4-(2-(piridin-2-il)etilamino)butan-2-il)-5-oxo-1-(2-(trifluorometoxi)bencil)pirrolidin-2-carboxamida

Acoplamiento de ácido 2-hidroxi-3-((R)-5-oxo-1-(2-(trifluorometoxi)bencil)pirrolidin-2-carboxamido)-4-fenilbutanoico con 2-(piridin-2-il)etanamina y oxidación de la hidroxiamida intermedia resultante a la cetoamida correspondiente;

55 ESI-MS $[M+H]^+$ = 583,2.

RMN H1 (500 MHz, DMSO) mezcla de diastereómeros ~ 3:2: δ [ppm]: 8,86-8,84 (m, 1H), 8,59-8,57 (m, 1H), 8,50-8,49 (m, 1H), 7,72-7,69 (m, 1H), 7,46-7,12 (m, 11H), 5,29-5,25 (m, 1H), 4,89-4,82 (m, 1H), 3,93-3,86 (m, 1H), 3,72 (d, 0,6H), 3,65 (d, 0,4H), 3,60-3,49 (m, 2H), 3,17-3,12 (m, 1H), 3,01-2,91 (m, 2H), 2,76-2,70 (m, 1H), 2,33-2,07 (m, 3H), 1,79-1,74 (m, 0,4H), 1,59-1,53 (m, 0,6H).

60

Ejemplo 46:

(2R)-1-(2-Clorobencil)-N-(4-(ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

46.1 Ácido 3-((R)-1-(2-clorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la síntesis de 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoato de etilo seguido de saponificación que proporciona ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico como se describe en la etapas 20.1 y 20.2 del Ejemplo 20.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 431,1.

46.2 (2R)-1-(2-Clorobencil)-N-(4-(ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

Acoplamiento de ácido 3-((R)-1-(2-clorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con ciclopropilamina y oxidación de la hidroxiamida intermedia resultante a la cetoamida correspondiente.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 468,2.

RMN H1 (500 MHz, DMSO) mezcla de diastereómeros ~ 3:2: δ [ppm]: 8,85-8,84 (m, 1H), 8,67-8,66 (m, 1H), 7,48-7,11 (m, 9H), 5,27-5,24 (m, 1H), 4,86-4,78 (m, 1H), 3,99-3,96 (m, 1H), 3,79 (d, 0,6H), 3,70 (d, 0,4H), 3,22-3,19 (m, 1H), 2,82-2,74 (m, 2H), 2,33-2,12 (m, 3H), 1,80-1,76 (m, 0,4H), 1,60-1,56 (m, 0,6H), 0,71-0,55 (m, 4H).

Ejemplo 47:

(2R)-1-(2-Clorobencil)-N-(4-(etilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

Acoplamiento de ácido 3-((R)-1-(2-clorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con etilamina y oxidación de la hidroxiamida intermedia resultante a la cetoamida correspondiente.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 456,2.

RMN H1 (500 MHz, DMSO) mezcla de diastereómeros ~ 1:1: δ [ppm]: 8,81-8,79 (m, 1H), 8,67-8,64 (m, 1H), 7,49-7,09 (m, 9H), 5,26-5,24 (m, 1H), 4,83 (d, 0,5H), 4,78 (d, 0,5H), 4,02-3,98 (m, 1H), 3,81-3,35 (m, 2H, oculto bajo la señal del disolvente), 3,23-3,17 (m, 2H), 2,79-2,73 (m, 1H), 2,32-2,11 (m, 3H), 1,79-1,76 (m, 0,5H), 1,59-1,55 (m, 0,5H), 1,10-1,07 (m, 3H).

Ejemplo 48:

(2R)-N-(4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(2,6-difluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

48.1 Ácido 3-((R)-1-(2,6-difluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la síntesis de 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoato de etilo seguido de saponificación que proporciona ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico como se describe en la etapas 20.1 y 20.2 del Ejemplo 20.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 433,1.

48.2 (2R)-N-(4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(2,6-difluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

Acoplamiento de ácido 3-((R)-1-(2,6-difluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con ciclopropilamina y oxidación de la hidroxiamida intermedia resultante a la cetoamida correspondiente.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 470,2.

RMN H1 (500 MHz, DMSO) mezcla de diastereómeros ~ 3:2: δ [ppm]: 8,85-8,81 (m, 1H), 8,64-8,60 (m, 1H), 7,43-6,98 (m, 8H), 5,28-5,19 (m, 1H), 4,86-4,76 (m, 1H), 3,97-3,80 (m, 2H), 3,24-3,16 (m, 1H), 2,81-2,72 (m, 2H), 2,25-2,00 (m, 3H), 1,77-1,73 (m, 0,6H), 1,50-1,46 (m, 0,4H), 0,70-0,55 (m, 4H).

Ejemplo 49:

(2R)-1-(2,6-Difluorobencil)-N-(4-(etilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

Acoplamiento de ácido 3-((R)-1-(2,6-difluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con etilamina y oxidación de la hidroxiamida intermedia resultante a la cetoamida correspondiente.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 458,2.

RMN H1 (500 MHz, DMSO) mezcla de diastereómeros ~ 1:1: δ [ppm]: 8,82-8,77 (m, 1H), 8,64-8,60 (m, 1H), 7,42-6,99 (m, 8H), 5,30-5,19 (m, 1H), 4,84 (d, 0,5H), 4,78 (d, 0,5H), 3,97-3,92 (m, 1H), 3,84-3,81 (m, 1H), 3,23-3,15 (m, 3H), 2,82-2,73 (m, 1H), 2,24-2,00 (m, 3H), 1,77-1,35 (m, 0,5H), 1,49-1,46 (m, 0,5H), 1,14-1,04 (m, 3H).

Ejemplo 50:

(2R)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-[2-metoxi-6-(trifluorometil)bencil]pirrolidin-2-carboxamida

Acoplamiento de ácido (R)-5-oxo-1-(2-metoxi-6-trifluorometil-bencil)-pirrolidin-2-carboxílico con 3-amino-2-hidroxi-4-

fenilbutanamida y oxidación del intermedio de hidroxiamida resultante a la cetoamida correspondiente.
ESI-MS $[M+H]^+$ = 492,1

Ejemplo 51:

(2R)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-(2,6-difluorobencil)-pirrolidin-2-carboxamida

Acoplamiento de ácido (R)-5-oxo-1-(2,6-difluorobencil)-pirrolidin-2-carboxílico con 3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanamida y oxidación del intermedio de hidroxiamida resultante a la cetoamida correspondiente.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 430,1

Ejemplo 52:

(2R)-1-Bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(tiazol-5-ilmetilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

Acoplamiento de ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con C-tiazol-5-ilmetilamina (5-tiazolmetilamina) y oxidación de la hidroxiamida intermedia resultante a la cetoamida correspondiente de la manera descrita anteriormente.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 491,1.

RMN H1 (500 MHz DMSO) mezcla de diastereómeros ~ 5:3: δ [ppm]: 9,47-9,46 (m, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,71-8,70 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,34-7,04 (m, 10H), 5,30-5,21 (m, 1H), 5,87-5,75 (m, 1H), 5,65-4,48 (m, 2H), 3,91-3,90 (m, 1H), 3,54-3,20 (m, 2H), 2,83-2,79 (m, 1H), 2,33-2,01 (m, 3H), 1,74-1,69 (m, 0,3H), 1,57-1,51 (m, 0,5H).

Ejemplo 53:

(2R)-N-(4-(Benzo[d]tiazol-2-ilmetilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

Acoplamiento de ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con hidrocloreto de benzo[d]tiazol-2-ilmetanamina y oxidación de la hidroxiamida intermedia resultante a la cetoamida correspondiente de la manera descrita anteriormente.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 541,2.

RMN H1 (500 MHz DMSO), un diastereómero: δ [ppm]: 9,77-9,74 (m, 1H), 8,74-8,73 (m, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,55-7,08 (m, 12H), 5,27-5,22 (m, 1H), 4,88-4,79 (m, 2H), 3,93 (m, 1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,32-3,22 (m, 1H), 2,88-2,83 (m, 1H), 2,28-2,05 (m, 3H), 1,59-1,56 (m, 1H).

Ejemplo 54:

(2R)-1-Bencil-N-(4-morfolino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

Acoplamiento de ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con morfolina y oxidación de la hidroxiamida intermedia resultante a la cetoamida correspondiente de la manera descrita anteriormente.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 464,2.

RMN H1 (500 MHz DMSO) mezcla de diastereómeros ~ 1:2: δ [ppm]: 8,89-8,88 (m, 1H), 7,34-7,03 (m, 10H), 4,92-4,79 (m, 2H), 3,87-3,86 (m, 1H), 3,63-3,26 (m, 10H), 2,98-2,93 (m, 1H), 2,33-2,11 (m, 3H), 1,72-1,60 (m, 0,3H), 1,57-1,50 (m, 0,6H).

Ejemplo 55:

(2R)-N-(4-(etilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamida

55.1 Ácido 2-hidroxi-3-((R)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamido)-4-fenilbutanoico

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la preparación del 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoato de etilo descrito en el ejemplo 20.1 seguido de saponificación que proporciona ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico descrito en el ejemplo 20.2.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 504,2

55.2 (2R)-N-(4-(etilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamida

Acoplamiento de ácido 2-hidroxi-3-((R)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamido)-4-fenilbutanoico con etilamina y oxidación de la hidroxiamida intermedia resultante a la cetoamida correspondiente de la manera descrita anteriormente.

ESI-MS $[M+H]^+ = 490,2$.

RMN H1 (500 MHz DMSO) mezcla de diastereómeros ~ 1:1: δ [ppm]: 8,80-8,79 (m, 1H), 8,68-8,67 (m, 1H), 7,72-7,65 (m, 2H), 7,40-7,25 (m, 7H), 5,28-5,23 (m, 1H), 4,91-4,88 (m, 0,5H), 4,79-4,76 (m, 0,5H), 3,95-3,94 (m, 1H), 3,71-3,68 (m, 1H), 3,55-3,52 (m, 1H), 3,25-3,14 (m, 2H), 2,79-2,74 (m, 1H), 2,38-2,05 (m, 3H), 1,83-1,72 (m, 0,5H), 1,65-1,56 (m, 0,5H), 1,14-1,05 (m, 3H).

Ejemplo 56:

(2R)-1-Bencil-N-(4-(ciclohexilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

Acoplamiento de ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con ciclohexilamina y oxidación de la hidroxiamida intermedia resultante a la cetoamida correspondiente de la manera descrita anteriormente.

ESI-MS $[M+H]^+ = 476,2$.

RMN H1 (400 MHz DMSO), mezcla de diastereómeros ~ 4:3: δ [ppm]: 8,64-8,57 (m, 2H), 7,36-7,05 (m, 8H), 7,16-7,14 (m, 1H), 7,05-7,03 (m, 1H), 5,31-5,21 (m, 1H), 4,86 (d, 0,6H), 4,77 (d, 0,4H), 3,93-3,89 (m, 1H), 3,63-3,51 (m, 1,5H), 3,40-3,32 (m, 0,5H), 3,23-3,17 (m, 1H), 2,82-2,76 (m, 1H), 2,36-2,02 (m, 3H), 1,74-1,59 (m, 6H), 1,37-1,27 (m, 5H).

Ejemplo 57:

(2R)-N-(4-(2-Benzoilhidrazinil)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

Acoplamiento de ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con benzoilhidrazina y oxidación de la hidroxiamida intermedia resultante a la cetoamida correspondiente de la manera descrita anteriormente.

ESI-MS $[M+H]^+ = 513,2$.

RMN H1 (500 MHz DMSO), mezcla de diastereómeros ~ 1:1: δ [ppm]: 10,86 (d, 1H), 10,59 (d, 1H), 8,70-8,67 (m, 1H), 7,92-7,91 (m, 2H), 7,1-7,09 (m, 13H), 5,34-5,24 (m, 1H), 4,87 (d, 0,5H), 4,78 (d, 0,5H), 3,94-3,93 (m, 1H), 3,58 (d, 1H), 3,44-3,28 (d, 1H, oculto bajo la señal del disolvente), 2,87-2,82 (m, 1H), 2,40-2,33 (m, 3H), 1,83-1,77 (m, 0,5H), 1,66-1,59 (m, 0,5H).

Ejemplo 58:

(2R)-N-(4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamida

Acoplamiento de ácido 2-hidroxi-3-((R)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamido)-4-fenilbutanoico con ciclopropanamina y oxidación de la hidroxiamida intermedia resultante a la cetoamida correspondiente de la manera descrita anteriormente.

ESI-MS $[M+H]^+ = 502,2$.

RMN H1 (500 MHz DMSO), mezcla de diastereómeros ~ 2:1: δ [ppm]: 8,84-8,83 (m, 1H), 8,69-8,67 (m, 1H), 7,71-7,65 (m, 2H), 7,40-7,23 (m, 7H), 5,23-5,20 (m, 1H), 4,89 (d, 0,6H), 4,77 (d, 0,3H), 3,95-3,92 (m, 1H), 3,70-3,52 (m, 1H), 3,22-3,19 (m, 1H), 2,82-2,74 (m, 2H), 2,34-2,09 (m, 3H), 1,79-1,74 (m, 0,3H), 1,60-1,56 (m, 0,6H), 0,70-0,62 (m, 4H).

Ejemplo 59:

(2R)-1-Bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(tiazol-2-ilmetilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

Acoplamiento de ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con 2-aminometiltiazol y oxidación de la hidroxiamida intermedia resultante a la cetoamida correspondiente de la manera descrita anteriormente.

ESI-MS $[M+H]^+ = 491,2$.

RMN H1 (500 MHz DMSO), mezcla de diastereómeros ~ 5:3: δ [ppm]: 9,64-9,64 (m, 1H), 8,73-8,72 (m, 1H), 7,76-7,66 (m, 2H), 7,3-7,05 (m, 10H), 5,31-5,24 (m, 1H), 4,89-4,57 (m, 3H), 3,93-3,92 (m, 1H), 3,55 (d, 1H), 3,24 (d, 1H), 2,86-2,82 (m, 1H), 2,33-1,98 (m, 3H), 1,77-1,72 (m, 0,4H), 1,58-1,57 (m, 0,7H).

Ejemplo 60:

(2R)-1-Bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(tiofen-2-ilmetilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

Acoplamiento de ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con 2-tiofenemetilamina y oxidación de la hidroxiamida intermedia resultante a la cetoamida correspondiente de la manera descrita anteriormente.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 490,2.

RMN H1 (500 MHz DMSO), mezcla de diastereómeros ~ 2:1: δ [ppm]: 9,44-9,42 (m, 1H), 8,72-8,69 (m, 1H), 7,44-6,98 (m, 13H), 5,32-5,22 (m, 1H), 4,91-4,75 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,94-3,92 (m, 1H), 3,57-3,41 (m, 1H), 3,27-3,21 (m, 1H), 2,85-2,79 (m, 1H), 2,36-2,02 (m, 3H), 1,81-1,69 (m, 0,3H), 1,63-1,49 (m, 0,6H).

5

Ejemplo 61:

(2R)-N-(4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(2,6-diclorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

10 61.1 Ácido 3-((R)-1-(2,6-diclorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la preparación del 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoato de etilo descrito en el ejemplo 20.1 seguido de saponificación que proporciona ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico descrito en el ejemplo 20.2.

15

ESI-MS $[M+H]^+$ = 492,1

61.2 (2R)-N-(4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(2,6-diclorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

20 Acoplamiento de ácido 3-((R)-1-(2,6-diclorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con ciclopropanamina y oxidación de la hidroxiamida intermedia resultante a la cetoamida correspondiente de la manera descrita anteriormente.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 502,1.

25

RMN H1 (500 MHz DMSO), mezcla de diastereómeros ~ 1:1: δ [ppm]: 8,85-8,81 (m, 1H), 8,53-8,49 (m, 1H), 7,47-7,23 (m, 8H), 5,38-5,33 (m, 0,5H), 5,23-5,21 (m, 0,5H), 5,00-4,92 (m, 1H), 4,11-4,08 (m, 1H), 3,80-3,75 (m, 1H), 3,22-3,16 (m, 1H), 2,82-2,72 (m, 2H), 2,22-1,92 (m, 3H), 1,81-1,78 (m, 0,5H), 1,47-1,43 (m, 0,5H), 0,73-0,63 (m, 4H).

Ejemplo 62:

30 (2R)-1-(2,6-Diclorobencil)-N-(4-(etilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

Acoplamiento de ácido 3-((R)-1-(2,6-diclorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con etilamina y oxidación de la hidroxiamida intermedia resultante a la cetoamida correspondiente de la manera descrita anteriormente.

35 ESI-MS $[M+H]^+$ = 490,1.

RMN H1 (500 MHz DMSO), mezcla de diastereómeros ~ 1:1: δ [ppm]: 8,82-8,79 (m, 1H), 8,54-8,49 (m, 1H), 7,47-7,24 (m, 8H), 5,38 (ψ s, 0,5H), 5,23 (ψ s, 0,5H), 5,01-4,92 (m, 1H), 4,11-4,05 (m, 1H), 3,81-3,76 (m, 1H), 3,22-3,17 (m, 3H), 2,75 (ψ s, 1H), 2,21-1,93 (m, 3H), 1,81-1,79 (m, 0,5H), 1,44-1,43 (m, 0,5H), 1,22-1,09 (m, 3H).

40 Ejemplo 63:

(2R)-1-Bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(piridin-4-ilmetilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

45 Acoplamiento de ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con 4-(aminometil)piridina y oxidación de la hidroxiamida intermedia resultante a la cetoamida correspondiente de la manera descrita anteriormente.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 485,2.

50 RMN H1 (500 MHz DMSO), mezcla de diastereómeros ~ 4:1: δ [ppm]: 9,41-9,40 (m, 1H), 8,75-8,74 (m, 1H), 8,52-8,51 (m, 2H), 7,33-7,04 (m, 12H), 5,28-5,21 (m, 1H), 4,86 (d, 0,2H), 4,76 (d, 0,8H), 4,40 (s, 2H), 3,92-3,90 (m, 1H), 3,55-3,52 (m, 1H), 2,23-3,21 (m, 1H), 2,87-2,82 (m, 1H), 2,31-2,02 (m, 3H), 1,74-1,69 (m, 0,2H), 1,56-1,55 (m, 0,8H).

Ejemplo 64:

55 (2R)-1-Bencil-N-(4-(oxazol-2-ilmetilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

Acoplamiento de ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con oxazol-2-ilmetilamina y oxidación de la hidroxiamida intermedia resultante a la cetoamida correspondiente de la manera descrita anteriormente.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 475,2.

60

Ejemplo 65:

(2R)-1-Bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(fenilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

Acoplamiento de ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con anilina y oxidación de la hidroxiamida intermedia resultante a la cetoamida correspondiente de la manera descrita anteriormente.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 470,2.

5 RMN H1 (500 MHz DMSO), mezcla de diastereómeros ~ 1:1: δ [ppm]: 10,70 (s, 1H), 8,83 (d, 1H), 7,84 (s, 2H), 7,40-6,99 (m, 13H), 5,28-5,27 (m, 1H), 4,87 (s, 0,5H), 4,75 (d, 0,5H), 3,92-3,90 (m, 1H), 3,55-3,29 (m, 2H), 2,92-2,87 (m, 1H), 2,33-2,02 (m, 3H), 1,76-1,71 (m, 0,5H), 1,58-1,55 (m, 0,5H).

Ejemplo 66:

10

(2R)-N-(4-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

Acoplamiento de ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con 3,4-metilenodioxibencilamina y oxidación de la hidroxiamida intermedia resultante a la cetoamida correspondiente de la manera descrita anteriormente.

15

ESI-MS $[M+H]^+$ = 528,3.

20 RMN H1 (500 MHz DMSO), mezcla de diastereómeros ~ 1:1: δ [ppm]: 9,27 (d, 1H), 8,72 -8,6 (m, 1H), 7,32-6,78 (m, 13H), 6,00 (2xs, 2H), 5,29-2,18 (m, 1H), 4,85 (d, 0,5H), 4,75 (d, 0,5H), 4,33-4,31 (m, 2H), 3,91-3,89 (m, 1H), 3,56 (d, 0,5H), 3,38-3,35 (m, 0,5 H, oculto bajo la señal del disolvente), 3,23-3,20 (m, 1H), 2,84 -2,79 (m, 1H), 2,29-2,04 (m, 3H), 1,73-1,68 (m, 0,5H), 1,55-1,51 (m, 0,5H).

Ejemplo 67:

25

(2R)-1-Bencil-N-(4-(4-fluorobencilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

Acoplamiento de ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con 4-fluorobencilamina y oxidación de la hidroxiamida intermedia resultante a la cetoamida correspondiente de la manera descrita anteriormente.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 502,2.

30 RMN H1 (500 MHz DMSO), mezcla de diastereómeros ~ 3:2: δ [ppm]: 9,36-9,35 (m, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,34-7,04 (m, 14H), 5,29-5,22 (m, 1H), 4,86 (d, 0,6H), 4,76 (d, 0,4H), 4,36 (s, 2H), 3,92-3,90 (m, 1H), 3,55-3,52 (m, 1H), 3,24-3,21 (m, 1H), 2,85-2,80 (m, 1H), 2,33-2,05 (m, 3H), 1,74-1,69 (m, 0,4H), 1,55-1,53 (m, 0,6H).

Ejemplo 68:

35

(2R)-1-Bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(4-(trifluorometil)bencilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

Acoplamiento de ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con 4-(trifluorometil)bencilamina y oxidación de la hidroxiamida intermedia resultante a la cetoamida correspondiente de la manera descrita anteriormente.

40

ESI-MS $[M+H]^+$ = 552,3.

45 RMN H1 (500 MHz DMSO), mezcla de diastereómeros ~ 1:1: δ [ppm]: 9,44-9,42 (m, 1H), 8,74-8,72 (m, 1H), 7,72-7,71 (m, 2H), 7,53-7,50 (2H), 7,33-7,03 (m, 10H), 5,28-5,18 (m, 1H), 4,86 (d, 0,5H), 4,75 (d, 0,5H), 4,46-4,45 (m, 2H), 3,91-3,89 (m, 1H), 3,54-3,51 (m, 1H), 3,24-3,21 (m, 1H), 2,85-2,81 (m, 1H), 2,29-2,02 (m, 3H), 1,72-1,67 (m, 0,5H), 1,57-1,48 (m, 0,5H).

Ejemplo 69:

50

(2R)-1-Bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-((R)-tetrahydrofuran-2-il)metilamino)-butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

Acoplamiento de ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con (R)-(-)-tetrahydrofurfurilamina utilizando hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) y N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) seguido de oxidación de la hidroxiamida intermedia resultante a la cetoamida correspondiente de la manera descrita anteriormente.

55

ESI-MS $[M+H]^+$ = 478,2.

60 RMN H1 (500 MHz DMSO), mezcla de diastereómeros ~ 1:1: δ [ppm]: 8,77-8,65 (m, 2H), 7,37-7,04 (m, 10H), 5,33-5,23 (m, 1H), 4,86 (d, 0,5H), 4,77 (d, 0,5H), 3,97-3,90 (m, 2H), 3,80-3,75 (m, 1H), 3,66-3,60 (m, 1H), 3,54 (d, 0,5H), 3,36-3,35 (m, 0,5H, oculto bajo la señal del disolvente), 3,27-3,18 (m, 3H), 2,82-2,76 (m, 1H), 2,34-2,16 (m, 2H), 2,18-2,04 (m, 1H), 1,92-1,72 (m, 3H), 1,61-1,56 (m, 2H).

Ejemplo 70:

(2R)-1-Bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-((S)-tetrahydrofuran-2-il)metilamino)-butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

Acoplamiento de ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con (S)-(+)-tetrahidrofurfurilamina utilizando HATU y DIPEA seguido de oxidación de la hidroxiamida intermedia resultante a la cetoamida correspondiente de la manera descrita anteriormente.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 478,2.

5 RMN H1 (500 MHz DMSO), sólo un diastereómero: δ [ppm]: 8,75-8,66 (m, 2H), 7,37-7,15 (m, 10H), 5,26-5,22 (m, 1H), 4,86 (d, 1H), 3,98-3,90 (m, 2H), 3,80-3,76 (m, 1H), 3,66-3,62 (m, 1H), 3,53 (d, 1H), 3,33-3,16 (m, 3H), 2,81-2,76 (m, 1H), 2,27-2,23 (m, 2H), 2,12-2,02 (m, 1H), 1,93-1,78 (m, 3H), 1,61-1,52 (m, 2H).

Ejemplo 71:

10

(2R)-1-Bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(2-(tiofen-3-il)etilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

Acoplamiento de ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con hidrocloreto de 2-(tiofen-3-il)etanamina utilizando HATU y DIPEA seguido de oxidación de la hidroxiamida intermedia resultante a la cetoamida correspondiente de la manera descrita anteriormente.

15

ESI-MS $[M+H]^+$ = 504,2.

RMN H1 (500 MHz DMSO), sólo un diastereómero (configuración absoluta no determinada): δ [ppm]: 8,90 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,47-7,04 (m, 13H), 5,27 (m, 1H), 4,89,4,86 (m, 1H), 3,94-3,93 (m, 1H), 3,56-3,42 (m, 3H, oculto bajo la señal del disolvente), 3,19-3,17 (m, 1H), 2,86-2,75 (m, 3H), 2,31-2,06 (m, 3H), 1,58-1,57 (m, 1H).

20

Ejemplo 72:

(2R)-1-Bencil-N-(4-(furan-2-ilmetilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

25

Acoplamiento de ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con furan-2-ilmetanamina utilizando HATU y DIPEA seguido de oxidación de la hidroxiamida intermedia resultante a la cetoamida correspondiente de la manera descrita anteriormente.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 474,2.

30

RMN H1 (500 MHz DMSO), mezcla de diastereómeros ~ 3:1: δ [ppm]: 9,26 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,35-7,04 (m, 10H), 6,41 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,27-5,21 (m, 1H), 4,86 (d, 0,7H), 4,76 (d, 0,3H), 4,42-4,32 (m, 2H), 3,91-3,89 (m, 1H), 3,53 (d, 1H), 3,23-3,20 (m, 1H), 2,83-2,78 (m, 1H), 2,31-2,01 (m, 3H), 1,74-1,69 (m, 0,3H), 1,55-1,54 (m, 0,7H).

Ejemplo 73:

35

(2R)-1-Bencil-N-(4-(2-bencilhidrazinil)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida • Ácido Trifluoroacético

40

73.1 (2R)-1-bencil-N-(4-(2-bencilhidrazinil)-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con dihidrocloreto de bencilhidrazina de una manera análoga a la etapa 1.1 del Ejemplo 1 proporcionó la hidroxiamida correspondiente. ESI-MS $[M+H]^+$ = 501,3.

45

73.2 1-bencil-2-(3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoil)hidrazinocarboxilato de terc-butilo

50

Se añadieron NaOH (1 M en agua, 2 mL, 2 mmoles) y dicarbonato de di-terc-butilo (Boc₂O) (144 mg, 0,659 mmoles) a una mezcla de (2R)-1-bencil-N-(4-(2-bencilhidrazinil)-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (300 mg, 0,599 mmoles) en *t*-BuOH (6 mL). Después de agitar durante la noche se añadió agua (20 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, agua y se secaron (MgSO₄). La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de MeOH al 1-10% en DCM) proporcionó el compuesto del título (130 mg, 36%).

55

ESI-MS $[M + Na]^+$ = 623,3, $[M-Boc + H]^+$ = 501,2.

73.3 1-Bencil-2-(3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-oxo-4-fenilbutanoil)hidrazinocarboxilato de terc-butilo

60

Se añadió IBX (189 mg, 0,303 mmoles, 45% en peso) a una solución de 1-bencil-2-(3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoil)hidrazinocarboxilato de terc-butilo (130 mg, 0,216 mmoles) en DMSO (3 mL). Después de agitar durante la noche se añadieron una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (15 mL) y agua (15 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, agua y se secaron (MgSO₄). La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente

de MeOH al 1-10% en DCM) proporcionó el compuesto del título (110 mg, 85%).
ESI-MS $[M + Na]^+ = 621,3$, $[M-Boc + H]^+ = 499,2$.

5 73.4 (2R)-1-bencil-N-(4-(2-bencilhidrazinil)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida•Ácido Trifluoroacético

10 Se añadió ácido trifluoroacético (TFA) (0,2 mL, 2,60 mmoles) a una solución de 1-bencil-2-(3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-oxo-4-fenilbutanoil)hidrazinocarboxilato de terc-butilo (110 mg, 0,184 mmoles) en DCM (2 mL). Después de agitar durante 4 h se eliminó el disolvente a vacío y el residuo obtenido se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (48 mg, 43%).
ESI-MS $[M+H]^+ = 499,2$.

15 Ejemplo 74: (2R)-N-(4-(ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(2-metoxi-6-(trifluorometil)bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

20 74.1 Se añadió 3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-hidroxi-4-fenilbutanoato de etilo Et_3N (6 mL, 43,00 mmoles) a una suspensión de cloruro de 4-etoxi-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-aminio (4,7 g, 18,10 mmoles) en THF (50 mL) a 10°C. Se añadió una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (4,2 g, 19,24 mmoles) en THF (30 mL) en el plazo de 10 min a 10°C. La mezcla de reacción se dejó calentando a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El disolvente se redujo al vacío y el residuo se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl y se secaron sobre $MgSO_4$. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (DCM/MeOH) proporcionó el compuesto del título (4,5 g, 77%).
ESI-MS $[M+H]^+ = 224,1$.

25 74.2 Se añadieron 4-(ciclopropilamino)-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-ilcarbamato de terc-butilo EDC (8,3 g, 43,3 mmoles), HOBT (6,6 g, 43,1 mmoles) y Et_3N (7 mL, 50,2 mmoles) a una mezcla de ácido 3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico (10,6 g, 35,9 mmoles) y ciclopropilamina (3,3 mL, 47,6 mmoles) en DCM (300 mL) a 5°C. La mezcla de reacción se dejó calentando a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después de enfriar a 5°C se añadieron más ciclopropilamina (2 mL, 28,5 mmoles), EDC (5 g, 26,1 mmoles), HOBT (4 g, 26,1 mmoles) y Et_3N (3,5 mL, 25,1 mmoles), la mezcla se dejó calentando a temperatura ambiente y se continuó agitando durante la noche. Se añadió DCM (300 mL), seguido de lavado con una solución acuosa 0,5 M de HCl, salmuera y se secado con $MgSO_4$. El producto bruto se recrystalizó en metil-terc-butil-éter, los cristales obtenidos se lavaron con n-pentano y se secaron para proporcionar el compuesto del título (10,2 g, 85%).
ESI-MS $[M-Boc + H]^+ = 231,1$.

35 74.3 Se añadió gota a gota hidrocloreuro de 3-amino-N-ciclopropil-2-hidroxi-4-fenilbutanamida HCl (4 M en dioxano, 16 mL, 64,00 mmoles) a una solución de 4-(ciclopropilamino)-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-ilcarbamato de terc-butilo (7,5 g, 22,43 mmoles) en DCM (130 mL). Después de agitar durante 5 h se añadió HCl adicional (4 M en dioxano, 5 mL, 20,00 mmoles) y se continuó agitando. El disolvente se redujo al vacío y se añadió metil-terc-butil-éter (200 mL). El precipitado obtenido se filtró, se lavó con metil-terc-butil-éter y n-pentano y se secó para proporcionar el compuesto del título (5,8 g, 96%).
ESI-MS $[M+H]^+ = 236,1$.

45 74.4 Se añadió (2R)-N-(4-(ciclopropilamino)-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(2-metoxi-6-(trifluorometil)bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida DIPEA (0,8 mL, 4,58 mmoles) a una mezcla de ácido (R)-1-(2-metoxi-6-(trifluorometil)bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico (234 mg, 0,74 mmoles) e hidrocloreuro de 3-amino-N-ciclopropil-2-hidroxi-4-fenilbutanamida (200 mg, 0,74 mmoles) en DCM (50 mL). Después de agitar durante 10 min se añadió HATU (337 mg, 0,89 mmoles) y se continuó agitando durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se añadió agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, una solución acuosa saturada de NaCl y se secaron sobre $MgSO_4$. La eliminación del disolvente al vacío proporcionó el compuesto del título (498 mg, 95%, aprox. 75% de pureza).
ESI-MS $[M+H]^+ = 534,3$.

55 74.5 (2R)-N-(4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(2-metoxi-6-(trifluorometil)bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

60 La (2R)-N-(4-(ciclopropilamino)-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(2-metoxi-6-(trifluorometil)bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (498 mg, 95%, aprox. 75% de pureza) se oxidó a la cetoamida correspondiente como se describe en la etapa 1.2 del ejemplo 1.
ESI-MS $[M+H]^+ = 532,2$.

RMN H^1 (500 MHz DMSO)), mezcla de diastereómeros aproximadamente 1:1: δ [ppm]: 8,87-8,80 (m, 1H), 8,35 -8,32 (m, 1H), 7,53-7,48 (m, 1H), 7,35-7,18 (m, 7H), 5,46-5,42 (m, 0,5H), 5,20 a 5,16 (m, 0,5H), 4,96-4,88 (m, 1H), 4,01-3,96 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,22 a 3,16 (m, 1H), 2,84-2,71 (m, 2H), 2,16-1,81 (m, 4H), 1,42-1,19 (m, 1H), 0,72-0,62

(m, 4H).

Ejemplo 75:(2R)-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(2-feniletilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

- 5 Acoplamiento de ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con 2-feniletil-1-amina y oxidación de la hidroxiamida intermedia resultante a la cetoamida correspondiente.

investigación biológica de la inhibición de la calpaína y las catepsinas

10 Se emplearon las siguientes soluciones y tampones:

- HBS (para 40 mL): 800 µl de HEPES 1 M; 2,16 mL de KCl 100 mM; 4,8 mL de NaCl 1 M; 3,59 mL glucosa al 5%; 60 µl de MgSO₄ 1 M, 400 µl de piruvato de Na 100 mM, 28,19 mL de agua; pH 7,2 a 7,5.
- 15 • tampón de lisis (por 20 mL): 400 µl de Tris 1 M pH 8,2; 2,74 mL de NaCl 1 M; 520 µl de EDTA 0,5 M; 2 mL de Triton X-100 al 10%; 0,8 mL (= 1:25) CompletePlus (1 comprimido/2 mL H₂O); 200 µl Pefabloc 100 mM; 13,34 mL de agua, pH 8,2.
- TBST (10x (para 11): Tris 100 mM (12,1 g); NaCl 1,5 M (87 g); Tween 20 al 1% (10 g), ajustado a pH 8.

20 I. Inhibición enzimática in vitro:

El ensayo de bloqueo de las actividades enzimáticas correspondientes se llevó a cabo por medio de ensayos cinéticos de fluorescencia (excitación 390 nm, emisión 460 nm).

25 Los valores de K_i aparentes se calcularon a partir de los valores de C_{I50} determinados experimentalmente mediante la relación de Cheng-Prusoff suponiendo una inhibición enzimática competitiva reversible. Los valores de K_m de los sustratos utilizados en las condiciones de ensayo indicadas anteriormente fueron: 90 µM (Z-Phe-Arg-AMC, catepsina B), 10 µM (Z-Gly-Pro-Arg-AMC, catepsina K), 2 µM (Z-Phe-Arg-AMC, catepsina L), y 30 µM (Z-Val-Val-Arg-AMC, catepsina S).

30 Los valores de K_i indicados son promedios de las constantes de inhibición calculados sobre la base de 2 a 4 gráficos de dosis-efecto independientes.

Se utilizaron los siguientes análisis:

35 1. Calpaína I:

calpaína I 20 nM aislada de eritrocitos humanos (Calbiochem Núm. 208713), 100 µM Suc-Leu-Tyr-AMC (Bachem Núm. I-1355) como sustrato en tampón con imidazol 62 mM, CaCl₂ 0,3 mM, CHAPS al 0,10%, BSA al 0,05%, DTT 1 mM a pH 7,3 y temperatura ambiente.

40 2. Catepsina B:

catepsina B 0,25 nM - aislada de hígado humano (Calbiochem Núm. 219362), Z-Phe-Arg-AMC 100 µM (Bachem Núm. 1-1160) como sustrato MES 50 mM, EDTA 2 mM, Brij 35 al 0,05%, L-cisteína 2,5 mM, pH 6,0, a temperatura ambiente.

45 3. Catepsina K:

catepsina K 3 nM, activada a partir de procatepsina K humana recombinante de E. coli (Calbiochem Núm. 342001), Z-Gly-Pro-Arg-AMC 10 mM (Biomol Núm. P-142) como sustrato en MES 50 mM, EDTA 2 mM, Brij 35 al 0,05%, L-cisteína 2,5 mM, pH 6,0, a temperatura ambiente.

50 4. Catepsina L:

catepsina L 1 nM - aislada de hígado humano (Calbiochem Núm. 219402), Z-Phe-Arg-AMC 2 mM (Bachem Núm. 1-1160) como sustrato en MES 50 mM, EDTA 2 mM, Brij 35 al 0,05%, L-cisteína 2,5 mM, pH 6,0, a temperatura ambiente.

55 5. Catepsina S:

60 catepsina S humana recombinante 0,5 nM de E. coli (Calbiochem Núm. 219343), Z-Val-Val-Arg-AMC 20 mM (Bachem Núm. 1-1540) como sustrato en MES 50 mM, EDTA 2 mM, Brij 35 al 0,05%, L-cisteína 2,5 mM, pH 6,0, a temperatura ambiente.

Los resultados de la determinación in vitro se indican en la Tabla 1. En la Tabla 1 se utilizan las siguientes

abreviaturas:

En la columna "actividad calpaína", +++ representa una Ki de calpaína (Ki(calpaína)) de < 50 nM ++, significa 50 nM ≤ Ki(calpaína) < 100 nM y + significa 100 nM ≤ Ki(calpaína) < 600 nM.

5 La columna "Cat. Sel. B" indica la razón Ki(catepsina B)/Ki(calpaína). Con respecto a esto, +++ significa una razón Ki(catepsina B)/Ki(calpaína) de > 30, ++ significa 10 < Ki(catepsina B)/Ki(calpaína) ≤ 30 y + significa 5 < Ki(catepsina B)/Ki(calpaína) ≤ 10.

10 La columna "Cat. Sel. K" indica la razón Ki(catepsina K)/Ki(calpaína). Con respecto a esto, +++ significa una razón Ki(calpaína)/Ki(catepsina K) de > 30, ++ significa 10 < Ki(catepsina B)/Ki(calpaína) ≤ 30 y + significa 5 < Ki(catepsina K)/Ki(calpaína) ≤ 10.

15 La columna "Cat. Sel. L" indica la razón Ki(catepsina L)/Ki(calpaína). Con respecto a esto, +++ significa una razón Ki(catepsina L)/Ki(calpaína) de > 30, ++ significa 10 < Ki(catepsina B)/Ki(calpaína) ≤ 30 y + significa 5 < Ki(catepsina L)/Ki(calpaína) ≤ 10. La columna "Cat. Sel. S" significa una razón Ki(catepsina S)/Ki(calpaína). Con respecto a esto, +++ significa una razón Ki(catepsina S)/Ki(calpaína) de > 100, ++ significa 30 < Ki(catepsina B)/Ki(calpaína) ≤ 100 y + significa 10 < Ki(catepsina S)/Ki (calpaína) ≤ 30.

20 Tabla 1:

Ejemplo	Actividad calpaína	Cat. Sel. B	Cat. Sel. K	Cat. Sel. L	Cat. Sel. S	cytCL humano	cytCL cyno
1	+++	++	++	++	+++		
2	+		++	+			
3	+++	++	+++	++	+++		
4*	++	++			+		
5	++	++	++	++	++		
6	+++	+	+++		++		
8	++	+++	++	++	+++		
9	++		+++	+++	+++		
10	+++	+++		++			
11	+++	++	+++		++		
12	+++		+		+		
13	+	+	+++		++		
14	++	++		++	++		
15		++	+	+	+		
16	+	++	+++	++	+		
17	++	++	+++	+++	+++		
18	+	+++					
19	+++	++		++			
20	++	+++	+++	++	+++	++	++
21	+	+++	+++	+++	++	++	++
25	+	+++	+++	+++	++	++	++
26	+	+++	+++	++			
27	+	+++	+++	+++	++	++	++
28	+	+++	+++	+++	++	++	++
31	+		++		++		
32	++	++	+		++		
33	++	++	++		++		

ES 2 625 437 T3

Ejemplo	Actividad calpaína	Cat. Sel. B	Cat. Sel. K	Cat. Sel. L	Cat. Sel. S	cytCL humano	cytCL cyno
36	++	++	+++	+++	+++	++	++
37	+	++	++	+++	+	++	++
42		++	++	++		++	++
43	+	+++	+++	+++	++	++	++
46	++	++	+++	+++	+++		
47	+	+++	+++	+++	++		
48	+	+++		++			
49	+	+++		++			
50	+++	+++	+++	+++	+++	+	+
51	++	++	+++	++	+++		
52	+						
53	++						
54	+						
55	+						
56	++	++	+		++		
57	++	+	++		+++		
58	+	+	+		++		
59	+	+++	+++	++	+++		
60	++	+++	+++	++	+++		
61	+	+	+++	+++	+++		
62	+	++	++	++	++		
63	++	+++	+++	+++	+++		
64	+	++	+++	++	+++		
65	++	+++	+++	+++	+++		
66	++	+++	++	++	+++		
67	+++	+++	+++	+++	+++		
68	+	+++	+++	++	+++		++
69	+						
70	++						
71	+++						
72	++						
74	+						
* no de acuerdo con la invención							

II. Análisis molt-4 de espectrina para determinar la inhibición de la calpaína celular:

5 El diseño del ensayo y el procedimiento fueron los descritos por Chatterjee; BMC 1998, 6, pág. 509-522; los valores de CE₅₀ se calculan a partir del porcentaje de degradación de espectrina como una función de la dosis.

Condiciones de cultivo celular: las células MOLT-4 se mantienen en RPMI 1640 + Glutamax™ I (Gibco) con FCS al 10% y 50 µg/ml de gentamicina a 37°C, CO₂ al 5% y se dividen 1:15 dos veces a la semana.

10 Preparación de las células MOLT-4: las células se lavan, se cuentan y se recogen a una concentración de 2 x 10⁷

células/ml en tampón HBS.

Dilución de las sustancias inhibitoras: todos los inhibidores se disuelven a una concentración de 10^{-2} M en DMSO. La solución de partida se diluye a continuación 1:15 en DMSO ($= 6,67 \times 10^{-4}$ M). Después de eso la solución de partida diluida 1:15 se diluye 1:4 en DMSO en dos etapas ($= 1,67 \times 10^{-4}$ M y $4,17 \times 10^{-5}$ M). Después de eso, estas tres soluciones se diluyen 1:50 en tampón HBS para proporcionar soluciones que tienen una concentración de $1,33 \times 10^{-5}$ M, $3,36 \times 10^{-6}$ M y $8,34 \times 10^{-7}$ M.

Mezcla de ensayo: para cada mezcla, se introducen 10^6 células (véase más arriba) en un tubo Eppendorf de 1,5 mL. A estas se les añaden en cada caso 150 μ l de las sustancias diluidas (concentración final de 10^{-5} M; $2,5 \times 10^{-6}$ M y $6,25 \times 10^{-7}$ M) y se mezclan completamente. Como controles se utilizaron un control negativo y un control positivo. En este caso, inicialmente sólo se pipetea sobre las células 150 μ l de tampón HBS. Todas las mezclas se incuban a 37°C, CO₂ al 5% en una incubadora durante 10 min. Después de eso, excepto para el control negativo, en cada caso se añaden CaCl₂ (conc. final 5 mM) e ionomicina (concentración final 5 μ M), mezclan a fondo y se incuban a 37°C, CO₂ al 5% en una incubadora durante 30 min. A continuación se centrifugan a 700 g durante 5 min. Los sobrenadantes se desechan y los sedimentos se recogen en 20 μ l de tampón de lisis. Las mezclas se colocan posteriormente en hielo durante 30-60 min y después se centrifugaron a 15000 g durante 15 min. Los sobrenadantes se retiran y se colocan en nuevos tubos Eppendorf. La determinación de proteínas se lleva a cabo a continuación sobre los mismos, p.ej., con un análisis MicroBCA (Pierce).

Electroforesis en SDS-PAGE: Se colocaron 10 μ g de proteína total de cada mezcla en un nuevo tubo Eppendorf y, después de pipetear en el mismo volumen de 2x tampón de muestra Tris-glicina SDS (Invitrogen) y 1/10 de volumen de DTT 1 M, se mezcla a fondo y se calienta a 95°C durante 15 min. Las soluciones se centrifugan brevemente y se cargan en un gel de SDS al 6% (Invitrogen). El gel se activa a 100 V con 1 x tampón de Laemmli con Tris-glicina (Biomol) hasta que la banda inferior del marcador alcanza la base del gel.

Transferencia Western: el gel se retira del aparato y se transfiere a nitrocelulosa en tampón de transferencia 1 x Tris-glicina (Invitrogen) + metanol al 20% con 1,5 A/cm² en una cámara FastBlot (Biomera) durante 30 min. El filtro de nitrocelulosa se retira, se lava brevemente en tampón TBST y se bloquea en TBST/leche en polvo al 5% durante 1 h a RT (temperatura ambiente). La nitrocelulosa bloqueada se incuba a continuación con un Ab anti-espectrina (Chemicon) (1:10.000 en TBST/leche en polvo al 5%) a TA durante 3 h o a 4°C durante la noche. La nitrocelulosa se lava 3x en tampón TBST. Se incuba a continuación con el anticuerpo anti-IgG de ratón (POD) (Sigma) (1:10.000 en TBST/leche en polvo al 5%) a temperatura ambiente durante 1 h.

La nitrocelulosa se lava 5x en tampón TBST. En la siguiente etapa, se colocan en el filtro 5 mL de solución preparada del sustrato de quimioluminiscencia SuperSignal[®] West Pico (Pierce) y se incuban durante 5 min. La nitrocelulosa se saca a continuación de la solución, se seca suavemente con unos ligeros toques y se inserta en una película de cubierta de desarrollo (Tropix). Se utiliza un sistema digital de análisis de imagen (VersaDoc, Biorad) para registrar y cuantificar la ECL (QuantityOne), y el porcentaje de degradación de espectrina se calcula a partir de los datos. Se utiliza Graph-pad Prism para ajustar el porcentaje de degradación del espectro como una función de la dosis frente a un gráfico de dosis-efecto sigmoideo (superior fijado a 100% e inferior a 0%), y se calcula la CE de 50%.

III Análisis para la determinación de aclaramiento citosólico de los compuestos de fórmula I:

Con fines comparativos, los datos medidos con citosol de hígado humano se contrastaron con los obtenidos con citosol de hígado de mono cynomolgus.

Se incubaron 0,5 μ M de un compuesto que se iba a someter a ensayo con 1 mg/ml de citosol de hígado humano, así como citosol de hígado de mono a 37°C en tampón de fosfato 0,5 M a pH 7,5 mientras se agitaba (fuentes comerciales: citosol de hígado cynomolgus hembra de Tebu bio, citosol de hígado humano de BDgentest).

En cada caso, se tomaron alícuotas de 65 μ l después de 0, 5, 10 y 15 min y se transfirieron a pocillos de una placa de pocillos que se llenaron inmediatamente con 130 μ l de etanol para detener la reacción. Las muestras se mantuvieron congeladas hasta su análisis en un sistema MS/MS/LC (Applied Biosystems SCIEX 4000).

Los parámetros de lectura fueron la pérdida de compuestos parentales, a partir de los cuales se calcularon los períodos de semivida ($T_{1/2}$). Basándose en estos datos se calcularon los parámetros de aclaramiento citosólico (cytCL), aclaramiento escalonado (CLs) y aclaramiento pronosticado (CLp) utilizando las siguientes ecuaciones:

- 1) cytCL = $(\ln 2/T_{1/2}) \times [\text{proteína citosólica}] \times 1000$
- 2) CLs = cytCL x [rendimiento citosólico] / 1.000.000 x 60
- 3) CLp = (CLs + flujo de plasma hepático) / flujo de plasma hepático / CLs

Para evaluar la estabilidad de los compuestos que sometidos a ensayo los intervalos de aclaramiento se ajustaron al flujo de plasma hepático de las diferentes especies de acuerdo con el siguiente esquema:

- 5 estable = de 0 a aproximadamente 1/3 del flujo de plasma hepático;
moderadamente estable = desde aproximadamente 1/3 a aproximadamente 2/3 del flujo de plasma hepático;
inestable = más de 2/3 del flujo de plasma hepático.

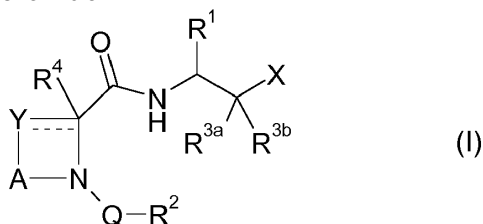
- 10 Basándose en este ajuste se asignaron los calificadores siguientes para evaluar las estabilidades citosólicas de los compuestos sometidos a ensayo:

<i>cytCL</i>	símbolo	ser humano	mono cynomolgus (cyno)
estable	++	0-14 µl/min/mg	0-18 µl/min/mg
moderadamente estable	+	14-70 µl/min/mg	18-90 µl/min/mg
inestable	-	> 70 µl/min/mg	> 90 µl/min/mg

- 15 Los datos de *cytCL* obtenidos de esta manera para los compuestos de la invención se representan en la Tabla 1 anterior.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de carboxamida de fórmula I



5 donde

indica un enlace sencillo;

10 R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, alquino C₂-C₁₀, donde los tres últimos radicales mencionados pueden estar parcialmente o completamente halogenados y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a}, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)alquilo C₁-C₄, donde un grupo CH₂ en el radical cicloalquilo de los dos últimos radicales mencionados se pueden remplazar por O, NH, o S, o dos átomos de C adyacentes pueden formar un doble enlace, donde el radical cicloalquilo puede tener adicionalmente 1, 2, 3 o 4 radicales R^{1b}, arilo, hetarilo, arilalquilo C₁-C₆, arilalqueno C₂-C₆, hetarilalquilo C₁-C₄ o hetarilalqueno C₂-C₆, donde arilo y hetarilo en los últimos 6 radicales mencionados pueden estar insustituídos o portar 1, 2, 3 o 4 radicales R^{1c} idénticos o diferentes; donde

20 R^{1a} se seleccionan independientemente entre sí entre OH, SH, COOH, CN, OCH₂COOH, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalquil(C₃-C₇)oxi, alquil(C₁-C₆)tio, haloalquil(C₁-C₆)tio, COOR^{a1}, CONR^{a2}R^{a3}, SO₂NR^{a2}R^{a3}, -NR^{a2}-SO₂-R^{a4}, NR^{a2}-CO-R^{a5}, SO₂-R^{a4} y NR^{a6}R^{a7},
R^{1b} se seleccionan independientemente entre sí entre OH, SH, COOH, CN, OCH₂COOH, halógeno, fenilo que tiene opcionalmente 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d}, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)tio, donde los radicales alquilo en los 3 últimos sustituyentes mencionados pueden estar parcialmente o completamente halogenados y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a}, COOR^{b1}, CONR^{b2}R^{b3}, SO₂NR^{b2}R^{b3}, NR^{b2}-SO₂-R^{b4}, NR^{b2}-CO-R^{b5}, SO₂-R^{b4} y NR^{b6}R^{b7},
además dos radicales R^{1b} pueden formar juntos un grupo alqueno C₁-C₄, o 2 radicales R^{1b} unidos a átomos de C adyacentes de cicloalquilo pueden formar junto con los átomos de carbono a los que están unidos también un anillo de benceno,
R^{1c} se seleccionan independientemente entre sí entre OH, SH, halógeno, NO₂, NH₂, CN, COOH, OCH₂COOH, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi(C₁-C₆)alquilo C₁-C₄, alquil(C₁-C₆)tio, donde los radicales alquilo en los 4 últimos sustituyentes mencionados pueden estar parcialmente o completamente halogenados y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a}, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)alquilo C₁-C₄, cicloalquil(C₃-C₇)oxi, donde el radical cicloalquilo de los tres últimos radicales mencionados puede tener 1, 2, 3 o 4 radicales R^{1b}, y donde 1 o 2 grupos CH₂ en el radical cicloalquilo pueden ser remplazados por O, NH o S, arilo, hetarilo, O-arilo, O-CH₂-arilo, donde los tres últimos radicales mencionados están insustituídos en el radical arilo o pueden portar 1, 2, 3 o 4 radicales R^{1d}, COOR^{c1}, CONR^{c2}R^{c3}, SO₂NR^{c2}R^{c3}, NR^{c2}-SO₂-R^{c4}, NR^{c2}-CO-R^{c5}, SO₂-R^{c4}, -(CH₂)_p-NR^{c6}R^{c7} con p = 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 y O-(CH₂)_q-NR^{c6}R^{c7} con q = 2, 3, 4, 5 o 6; donde

45 R^{a1}, R^{b1} y R^{c1} son independientemente entre sí H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a}, o alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)alquilo C₁-C₄, heterocicloalquil(C₃-C₇)alquilo C₁-C₄, alcoxi(C₁-C₆)alquilo C₁-C₄, arilo, arilalquilo C₁-C₄, hetarilo o hetarilalquilo C₁-C₄, donde arilo y hetarilo en los 4 últimos radicales mencionados están insustituídos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d},
R^{a2}, R^{b2} y R^{c2} son independientemente entre sí H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a}, o alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)alquilo C₁-C₄, heterocicloalquil(C₃-C₇)alquilo C₁-C₄, alcoxi(C₁-C₆)alquilo C₁-C₄, arilo, arilalquilo C₁-C₄, hetarilo o hetarilalquilo C₁-C₄, donde arilo y hetarilo en los 4 últimos radicales mencionados están insustituídos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d}, y
R^{a3}, R^{b3} y R^{c3} son independientemente entre sí H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a}, o alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)alquilo C₁-C₄, heterocicloalquil(C₃-C₇)alquilo C₁-C₄, alcoxi(C₁-C₆)alquilo C₁-C₄, arilo, arilalquilo C₁-C₄, hetarilo o hetarilalquilo C₁-C₄, donde arilo y hetarilo en los 4 últimos radicales mencionados están insustituídos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d}, o

los dos radicales R^{a2} y R^{a3} , o R^{b2} y R^{b3} o R^{c2} y R^{c3} forman junto con el átomo de N un heterociclo nitrogenado opcionalmente sustituido de 3 a 7 miembros que puede tener opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos diferentes o idénticos adicionales del grupo de O, N, S como miembros anulares,

R^{a4} , R^{b4} y R^{c4} son independientemente entre sí alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} , o alqueno C_2-C_6 , alqueno C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquil(C_3-C_7)alquilo C_1-C_4 , heterocicloalquil(C_3-C_7)alquilo C_1-C_4 , alcoxi(C_1-C_6)alquilo C_1-C_4 , arilo, arilalquilo C_1-C_4 , hetarilo o hetarilalquilo C_1-C_4 , donde arilo y hetarilo en los 4 últimos radicales mencionados están insustituídos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d} , y

R^{a5} , R^{b5} y R^{c5} tienen independientemente entre sí uno de los significados mencionados para R^{a1} , R^{b1} y R^{c1} , R^{a6} , R^{b6} y R^{c6} son independientemente entre sí H, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} , o alqueno C_2-C_6 , alqueno C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquil(C_3-C_7)alquilo C_1-C_4 , heterocicloalquil(C_3-C_7)alquilo C_1-C_4 , alcoxi(C_1-C_6)alquilo C_1-C_4 , CO-alquilo C_1-C_6 , CO-O-alquilo C_1-C_6 , SO_2 -alquilo C_1-C_6 , arilo, hetarilo, O-arilo, OCH_2 -arilo, arilalquilo C_1-C_4 , hetarilalquilo C_1-C_4 , CO-arilo, CO-hetarilo, CO-(arilalquilo C_1-C_4), CO-(hetarilalquilo C_1-C_4), CO-O-arilo, CO-O-hetarilo, CO-O-(arilalquilo C_1-C_4), CO-O-(hetarilalquilo C_1-C_4), SO_2 -arilo, SO_2 -hetarilo, SO_2 -(arilalquilo C_1-C_4) o SO_2 -(hetarilalquilo C_1-C_4), donde arilo y hetarilo en los 18 últimos radicales están insustituídos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d} , y

R^{a7} , R^{b7} y R^{c7} son independientemente entre sí H, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} , o alqueno C_2-C_6 , alqueno C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquil(C_3-C_7)alquilo C_1-C_4 , heterocicloalquil(C_3-C_7)alquilo C_1-C_4 , alcoxi(C_1-C_6)alquilo C_1-C_4 , arilo, arilalquilo C_1-C_4 , hetarilo o hetarilalquilo C_1-C_4 , donde arilo y hetarilo en los 4 últimos radicales mencionados están insustituídos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d} , o

los dos radicales R^{a6} y R^{a7} , o R^{b6} y R^{b7} o R^{c6} y R^{c7} forman junto con el átomo de N un heterociclo nitrogenado opcionalmente sustituido de 3 a 7 miembros que puede tener opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos diferentes o idénticos adicionales del grupo de O, N y S como miembros anulares,

o dos radicales R^{1b} o R^{1c} unidos a átomos de C adyacentes forman junto con los átomos de C a los que están unidos un carbociclo opcionalmente sustituido de 4, 5, 6, o 7 miembros o un heterociclo opcionalmente sustituido que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos diferentes o idénticos del grupo de O, N y S como miembros anulares;

R^{1d} se selecciona entre, halógeno, OH, SH, NO_2 , COOH, $C(O)NH_2$, CHO, CN, NH_2 , OCH_2COOH , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , alquil(C_1-C_6)tio, haloalquil(C_1-C_6)tio, CO-alquilo C_1-C_6 , CO-O-alquilo C_1-C_6 , NH-alquilo C_1-C_6 , NHCHO, NH-C(O)alquilo C_1-C_6 , y SO_2 -alquilo C_1-C_6 o dos radicales R^{1d} unidos a átomos de carbono adyacentes pueden formar juntos un radical -O-Alk"-O- donde Alk" es alcanodiilo C_1-C_2 lineal, que está insustituído o en donde 1 o 2 átomos de hidrógeno pueden ser remplazados por flúor, cloro o metilo;

R^2 es cicloalquilo C_3-C_7 , donde un grupo CH_2 en el radical cicloalquilo puede ser remplazado por O, NH, o S, o dos átomos de C adyacentes pueden formar un doble enlace, donde el radical cicloalquilo puede tener adicionalmente 1, 2, 3 o 4 radicales R^{2a} , arilo, o hetarilo, donde arilo y hetarilo pueden estar insustituídos o portar 1, 2, 3 o 4 radicales R^{2b} idénticos o diferentes; donde

R^{2a} tiene uno de los significados indicados para R^{1b} , y
 R^{2b} tiene uno de los significados indicados para R^{1c} ;

R^{3a} y R^{3b} son independientemente entre sí hidroxilo o alcoxi C_1-C_4 , o junto con el átomo de carbono al que están unidos son $C=O$ o $C=NR^3$; o

R^{3a} y R^{3b} forman juntos un radical S-Alk-S, O-Alk-S o O-Alk-O, en donde Alk es alcanodiilo C_2-C_5 lineal, que puede estar insustituído o sustituido con 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre alquilo C_1-C_4 o halógeno;

R^3 es H, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , cicloalquil(C_3-C_6)alquilo C_1-C_4 , alqueno(C_2-C_6)oxi, cicloalquil(C_3-C_6)oxi o cicloalquil(C_3-C_6)alquil(C_1-C_4)oxi;

R^4 indica hidrógeno;

A es $C=O$, $S(=O)$ o $S(=O)_2$;

Q es un enlace sencillo o un radical Alk'-Z, en donde

Z está unido a R^2 y se selecciona entre un enlace sencillo, O, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$ y NR^q , donde R^q se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_1-C_4 y haloalquilo C_1-C_4 ;

Alk' es alcanodiilo C_1-C_3 lineal, en donde 1, 2 o 3 átomos de hidrógeno pueden ser remplazados por alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 o halógeno;

X es hidrógeno o un radical de fórmulas $C(=O)-O-R^{x1}$, $C(=O)-NR^{x2}R^{x3}$, $C(=O)-N(R^{x4})-(alqueno\ C_1-C_6)-NR^{x2}R^{x3}$ o $C(=O)-N(R^{x4})NR^{x2}R^{x3}$, donde

R^{x1} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa} , o

alqueno C₂-C₆, alqueno C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)alquilo C₁-C₄, heterocicloalquil(C₃-C₇)alquilo C₁-C₄, alcoxi(C₁-C₆)alquilo C₁-C₄, donde alquilo, alqueno, alcoxi, alqueno, cicloalquilo, heterocicloalquilo en los 6 últimos radicales mencionados están insustituídos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa}, o arilo, arilalquilo C₁-C₄, hetarilo o hetarilalquilo C₁-C₄, donde arilo y hetarilo en los 4 últimos radicales mencionados están insustituídos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xd},
 5 R^{x2} es H, OH, CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa}, o alqueno C₂-C₆, alqueno C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)alquilo C₁-C₄, heterocicloalquil(C₃-C₇)alquilo C₁-C₄, alcoxi(C₁-C₆)alquilo C₁-C₄, CO-alquilo C₁-C₆, CO-O-alquilo C₁-C₆, SO₂-alquilo C₁-C₆, O-alquilo C₁-C₆, donde alquilo, alcoxi, alqueno, alqueno, cicloalquilo, heterocicloalquilo en los 10 últimos radicales mencionados están insustituídos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa}, arilo, O-arilo, O-CH₂-arilo, hetarilo, O-CH₂-hetarilo, arilalquilo C₁-C₄, hetarilalquilo C₁-C₄, CO-arilo, CO-hetarilo, CO-(arilalquilo C₁-C₄), CO-(hetarilalquilo C₁-C₄), CO-O-arilo, CO-O-hetarilo, CO-O-(arilalquilo C₁-C₄), CO-O-(hetarilalquilo C₁-C₄), SO₂-arilo, SO₂-hetarilo, SO₂-(arilalquilo C₁-C₄) o SO₂-(hetarilalquilo C₁-C₄), donde arilo y hetarilo en los 19 últimos radicales mencionados están insustituídos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xd}, y
 10 R^{x3} es H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa}, o alqueno C₂-C₆, alqueno C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)alquilo C₁-C₄, heterocicloalquil(C₃-C₇)alquilo C₁-C₄, alcoxi(C₁-C₆)alquilo C₁-C₄, donde alquilo, alqueno, alcoxi, alqueno, cicloalquilo, heterocicloalquilo en los 6 últimos radicales mencionados están insustituídos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa}, arilo, arilalquilo C₁-C₄, hetarilo o hetarilalquilo C₁-C₄, donde arilo y hetarilo en los 4 últimos radicales mencionados están insustituídos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xd}, o
 15 los dos radicales R^{x2} y R^{x3} forman junto con el átomo de N un heterociclo nitrogenado que tiene de 3 a 7 miembros que puede tener opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos diferentes o idénticos adicionales del grupo de O, N, S como miembros anulares, y que puede tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xb},
 20 R^{x4} es H, OH, CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa}, o alqueno C₂-C₆, alqueno C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)alquilo C₁-C₄, heterocicloalquil(C₃-C₇)alquilo C₁-C₄, alcoxi(C₁-C₆)alquilo C₁-C₄, CO-alquilo C₁-C₆, CO-O-alquilo C₁-C₆, SO₂-alquilo C₁-C₆, donde alquilo, alqueno, alcoxi, alqueno, cicloalquilo, heterocicloalquilo en los 9 últimos radicales mencionados están insustituídos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa},
 25 arilo, O-arilo, O-CH₂-arilo, hetarilo, arilalquilo C₁-C₄, hetarilalquilo C₁-C₄, CO-arilo, CO-hetarilo, CO-(arilalquilo C₁-C₄), CO-(hetarilalquilo C₁-C₄), CO-O-arilo, CO-O-hetarilo, CO-O-(arilalquilo C₁-C₄), CO-O-(hetarilalquilo C₁-C₄), SO₂-arilo, SO₂-hetarilo, SO₂-(arilalquilo C₁-C₄) o SO₂-(hetarilalquilo C₁-C₄), donde arilo y hetarilo en los 18 últimos radicales están insustituídos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xd}, y

35 donde R^{xa} tiene uno de los significados indicados para R^{1a}, R^{xb} tiene uno de los significados indicados para R^{1b}, y R^{xd} tiene uno de los significados indicados para R^{1d};

Y es CH₂, CH₂-CH₂, CH₂-CH₂-CH₂, N(R^{y#})-CH₂ o N(R^{y#})-CH₂-CH₂, donde en los 5 radicales mencionados anteriormente, 1 o 2 átomos de hidrógeno pueden ser reemplazados por un radical R^y,

40 R^y se seleccionan independientemente entre sí entre hidrógeno, OH, SH, halógeno, NO₂, NH₂, CN, CF₃, CHF₂, CH₂F, O-CF₃, O-CHF₂, O-CH₂F, COOH, OCH₂COOH, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi(C₁-C₆)alquilo C₁-C₄, alquil(C₁-C₆)tio, donde los 4 últimos radicales mencionados pueden estar parcialmente o completamente halogenados y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{ya},
 45 cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)alquilo C₁-C₄, cicloalquil(C₃-C₇)-O, donde el radical cicloalquilo en los tres últimos radicales mencionados puede tener 1, 2, 3 o 4 radicales R^{yb}, y donde 1 o 2 grupos CH₂ en el radical cicloalquilo pueden ser reemplazados por O, NH o S, arilo, hetarilo, O-arilo, CH₂-arilo, O-CH₂-arilo, donde los 4 últimos radicales mencionados están insustituídos en el radical arilo o pueden portar 1, 2, 3 o 4 radicales R^{yd},
 50 COOR^{y1}, CONR^{y2}R^{y3}, SO₂NR^{y2}R^{y3}, -NH-SO₂-R^{y4}, NH-CO-R^{y5}, SO₂-R^{y4},
 -(CH₂)_p-NR^{y6}R^{y7} con p = 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 y
 O-(CH₂)_q-NR^{y6}R^{y7} con q = 2, 3, 4, 5 o 6;
 donde

55 R^{ya} tiene uno de los significados indicados para R^{1a},
 R^{yb} tiene uno de los significados indicados para R^{1b},
 R^{yd} tiene uno de los significados indicados para R^{1d},
 R^{y1} tiene uno de los significados indicados para R^{c1},
 R^{y2} tiene uno de los significados indicados para R^{c2},
 R^{y3} tiene uno de los significados indicados para R^{c3},
 60 R^{y4} tiene uno de los significados indicados para R^{c4},
 R^{y5} tiene uno de los significados indicados para R^{c5},
 R^{y6} tiene uno de los significados indicados para R^{c6}, y
 R^{y7} tiene uno de los significados indicados para R^{c7},

$R^{y\#}$ se seleccionan independientemente entre sí entre hidrógeno, NH_2 , CN , CF_3 , CHF_2 , CH_2F , $O-CF_3$, $O-CHF_2$, $O-CH_2F$, OCH_2COOH , alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alcoxi(C_1-C_6)alquilo C_1-C_4 , alquil(C_1-C_6)tio, donde los 4 últimos radicales mencionados pueden estar parcialmente o completamente halogenados y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{ya} , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquil(C_3-C_7)alquilo C_1-C_4 , cicloalquil(C_3-C_7)-O, donde el radical cicloalquilo en los tres últimos radicales mencionados puede tener 1, 2, 3 o 4 radicales R^{yb} , y donde 1 o 2 grupos CH_2 en el radical cicloalquilo pueden ser remplazados por O, NH o S, arilo, hetarilo, O-arilo, CH_2 -arilo, O- CH_2 -arilo, donde los 4 últimos radicales mencionados están insustituídos en el radical arilo o pueden portar 1, 2, 3 o 4 radicales R^{yd} , $COOR^{y1}$, $CONR^{y2}R^{y3}$, $SO_2NR^{y2}R^{y3}$, $-NH-SO_2-R^{y4}$, $NH-CO-R^{y5}$, SO_2-R^{y4} , $-(CH_2)_p-NR^{y6}R^{y7}$ con $p = 0, 1, 2, 3, 4, 5$ o 6 y $O-(CH_2)_q-NR^{y6}R^{y7}$ con $q = 2, 3, 4, 5$ o 6

y sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto de carboxamida reivindicado en la reivindicación 1, en el que A es $C=O$.

3. El compuesto de carboxamida reivindicado en la reivindicación 1 o 2, en el que Q es CH_2 o CH_2CH_2 .

4. El compuesto de carboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^1 se selecciona entre:

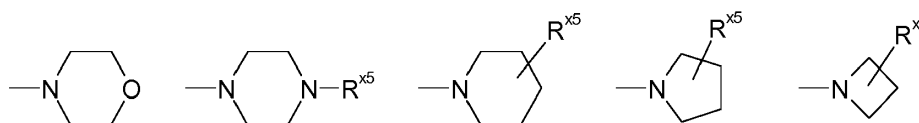
alquilo C_3-C_{10} que está no sustituido o puede estar parcial o completamente halogenado y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} , fenil-alquilo C_1-C_4 y hetarilo C_1-C_4 , donde fenilo y hetarilo en los últimos 2 radicales mencionados pueden estar insustituídos o portar 1, 2, 3 o 4 radicales R^{1c} idénticos o diferentes.

5. El compuesto de carboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^2 es fenilo, que está no sustituido o porta 1, 2, 3 o 4 radicales R^{2b} idénticos o diferentes.

6. El compuesto de carboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que X en la fórmula I es un radical $C(=O)-NR^{x2}R^{x3}$ en el que

R^{x2} es H, OH, CN, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 que tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xa} , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquil(C_3-C_7)alquilo C_1-C_4 , heterocicloalquil(C_3-C_7)alquilo C_1-C_4 , alcoxi(C_1-C_6)alquilo C_1-C_4 , arilo, hetarilo, arilalquilo C_1-C_4 o hetarilalquilo C_1-C_4 , donde arilo y hetarilo en los 4 últimos radicales mencionados están insustituídos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xd} , y

R^{x3} es H, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6 que tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{xa} , o $NR^{x2}R^{x3}$ es un heterociclo nitrogenado de las fórmulas siguientes:



en las que R^{x5} es hidrógeno o tiene el significado indicado en la reivindicación 1 para R^{xb} .

7. El compuesto de carboxamida reivindicado en la reivindicación 6, en el que X es $C(O)-NH_2$.

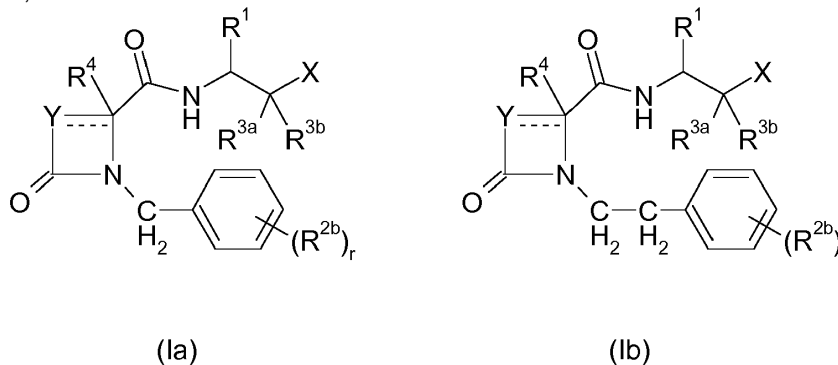
8. El compuesto de carboxamida reivindicado en la reivindicación 6, en el que X es $C(O)-NHR^{x2}$, donde R^{x2} es CN, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa} , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquil(C_3-C_7)alquilo C_1-C_4 , heterocicloalquil(C_3-C_7)alquilo C_1-C_4 , alcoxi(C_1-C_6)alquilo C_1-C_4 , arilo, hetarilo, arilalquilo C_1-C_4 o hetarilalquilo C_1-C_4 , donde arilo y hetarilo en los 4 últimos radicales mencionados están insustituídos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xd} .

9. El compuesto de carboxamida reivindicado en la reivindicación 8, en el que R^{x2} es alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , fenil-alquilo C_1-C_4 o hetarilalquilo C_1-C_4 , donde arilo y hetarilo en los 4 últimos radicales mencionados están insustituídos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xd} y hetarilo es un radical heteroaromático de 5 o 6 miembros que tiene como miembros anulares 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N.

10. El compuesto de carboxamida reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^{3a} y R^{3b} son hidroxí o junto con el átomo de carbono al que están unidos son $C=O$.

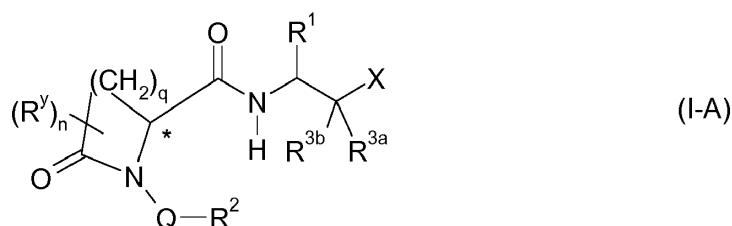
11. El compuesto de carboxamida reivindicado en la reivindicación 1, en donde el átomo de carbono, que porta el radical R^4 tiene predominantemente la configuración R.

5 12. El compuesto de carboxamida reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que corresponde a las fórmulas I-a o I-b,



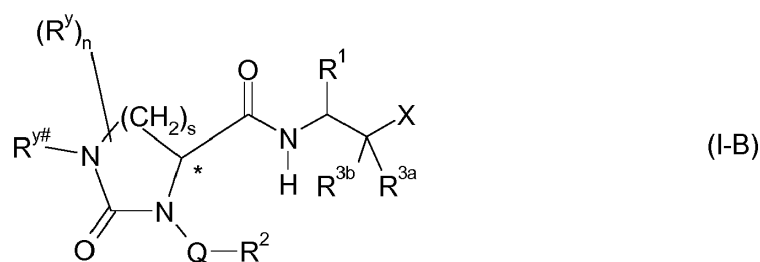
en las que X, Y, R^1 , R^{2b} , R^{3a} , R^{3b} y R^4 tienen los significados anteriormente mencionados, y en donde r es 0, 1, 2, 3 o 4, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente adecuadas.

10 13. El compuesto de carboxamida reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que corresponde a la fórmula I-A,



15 en la que X, Q, R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} y R^y tienen los significados mencionados anteriormente, n es 0, 1 o 2, q es 2 o 3, y el asterisco (*) indica un centro de quiralidad, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente adecuadas.

20 14. El compuesto de carboxamida reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que corresponde a la fórmula IB,



25 en la que X, Q, R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^y y $R^{y\#}$ tienen los significados mencionados anteriormente, n es 0, 1 o 2, s es 1 o 2, y el asterisco (*) indica un centro de quiralidad, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente adecuadas.

30 15. El compuesto de carboxamida reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se selecciona del grupo que consiste en
 N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3-clorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(4-fluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3-metoxibencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3-trifluorometil-bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3-fluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 35 N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-[2-(trifluorometoxi)-bencil]pirrolidin-2-carboxamida.
 N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(naftalen-1-ilmetil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(naftalen-2-ilmetil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.

- N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-[3-(trifluorometoxi)bencil]pirrolidin-2-carboxamida.
 N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-bencil-6-oxopiperidin-2-carboxamida.
 N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-fenilpirrolidin-2-carboxamida.
 N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3-cianobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 5 N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-[2-(trifluorometil)bencil]pirrolidin-2-carboxamida.
 N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-bencil-4-metil-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 1-bencil-N-{3,4-dioxo-1-fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)amino]butan-2-il}-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 1-bencil-N-[4-(etilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il]-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3,5-dimetoxibencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 10 N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-(piridin-4-ilmetil)pirrolidin-2-carboxamida.
 N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3,5-difluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 1-bencil-N-(4-(metilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(propilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 1-bencil-N-(4-(ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 15 1-bencil-N-(4-(isobutilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 1-bencil-N-(4-(ciclobutilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 1-bencil-N-(4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(2-(piridin-2-il)etilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(3-(piridin-2-il)propilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 20 1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(3-fenilpropilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 1-bencil-N-(4-(etil(metil)amino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 1-bencil-N-(4-(2-clorobencilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 N-(4-(ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-(2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamida.
 N-(4-(etilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-(2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamida.
 25 N-(4-(bencilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-(2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamida.
 N-(4-(isopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-(2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamida.
 N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(2-(piridin-2-il)etilamino)butan-2-il)-5-oxo-1-(2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamida.
 N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(3-(piridin-2-il)propilamino)butan-2-il)-5-oxo-1-(2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamida.
 N-(4-(etilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(2-metoxi-6-(trifluorometil)bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 30 N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)butan-2-il)-1-(2-metoxi-6-(trifluorometil)bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 N-(4-(bencilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(2-metoxi-6-(trifluorometil)bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(2-(piridin-2-il)etilamino)butan-2-il)-5-oxo-1-(2-(trifluorometoxi)bencil)pirrolidin-2-carboxamida.
 1-(2-clorobencil)-N-(4-(ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 35 1-(2-clorobencil)-N-(4-(etilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 N-(4-(ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(2,6-difluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 1-(2,6-difluorobencil)-N-(4-(etilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-[2-metoxi-6-(trifluorometil)bencil]pirrolidin-2-carboxamida.
 N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-(2,6-difluorobencil)pirrolidin-2-carboxamida.
 40 1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(2-feniletilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-3-bencil-1-metil-2-oxoimidazolidin-4-carboxamida.
 1,1-dioxido de N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-bencilisotiazolidino-3-carboxamida y sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 45 16. El compuesto de carboxamida reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se selecciona del grupo que consiste en
 1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(tiazol-5-ilmetilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 N-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilmetilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 1-bencil-N-(4-morfolino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 50 N-(4-(etilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamida.
 1-bencil-N-(4-(ciclohexilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 N-(4-(2-benzoilhidrazinil)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 N-(4-(ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamida.
 1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(tiazol-2-ilmetilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 55 1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(tiofen-2-ilmetilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 N-(4-(ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(2,6-diclorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 1-(2,6-diclorobencil)-N-(4-(etilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(piridin-4-ilmetilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 1-bencil-N-(4-(oxazol-2-ilmetilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 60 1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(fenilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 N-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 1-bencil-N-(4-(4-fluorobencilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(4-(trifluorometil)bencilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(((R)-tetrahidrofuran-2-il)metilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.

- 1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(2-(tiofen-3-il)etilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 1-bencil-N-(4-(furan-2-ilmetilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 1-bencil-N-(4-(2-bencilhidrazinil)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
- 5 N-(4-(ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(2-metoxi-6-(trifluorometil)bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida y sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables.
17. El compuesto de carboxamida reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se selecciona del grupo que consiste en
- 10 (2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 (2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3-clorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 (2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(4-fluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 (2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3-metoxibencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
- 15 (2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3-trifluorometil-bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 (2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3-fluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 (2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-[2-(trifluorometoxi)-bencil]pirrolidin-2-carboxamida.
 (2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(naftalen-1-ilmetil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 (2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(naftalen-2-ilmetil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
- 20 (2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-[3-(trifluorometoxi)bencil]pirrolidin-2-carboxamida.
 (2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-bencil-6-oxopiperidin-2-carboxamida.
 (2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-fenilpirrolidin-2-carboxamida.
 (2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3-cianobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 (2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-[2-(trifluorometil)bencil]pirrolidin-2-carboxamida.
- 25 (2RS,4S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-bencil-4-metil-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 (2R)-1-bencil-N-[3,4-dioxo-1-fenil-4-((piridin-2-ilmetil)amino)butan-2-il]-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 (2R)-1-bencil-N-[4-(etilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il]-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 (2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3,5-dimetoxibencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 (2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-(piridin-4-ilmetil)pirrolidin-2-carboxamida.
- 30 (2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3,5-difluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 (2R)-1-bencil-N-(4-(metilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 (2R)-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(propilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 (2R)-1-bencil-N-(4-(ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 (2R)-1-bencil-N-(4-(isobutilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
- 35 (2R)-1-bencil-N-(4-(ciclobutilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 (2R)-1-bencil-N-(4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 (2R)-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(2-(piridin-2-il)etilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 (2R)-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(3-(piridin-2-il)propilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 (2R)-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(3-fenilpropilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
- 40 (2R)-1-bencil-N-(4-(etil(metil)amino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 (2R)-1-bencil-N-(4-(2-clorobencilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 (2R)-N-(4-(ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-(2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamida.
 (2R)-N-(4-(etilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-(2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamida.
 (2R)-N-(4-(bencilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-(2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamida.
- 45 (2R)-N-(4-(isopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-(2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamida.
 (2R)-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(2-(piridin-2-il)etilamino)butan-2-il)-5-oxo-1-(2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamida.
 (2R)-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(3-(piridin-2-il)propilamino)butan-2-il)-5-oxo-1-(2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamida.
- 50 (2R)-N-(4-(etilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(2-metoxi-6-(trifluorometil)bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 (2R)-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)butan-2-il)-1-(2-metoxi-6-(trifluorometil)bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 (2R)-N-(4-(bencilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(2-metoxi-6-(trifluorometil)bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
- 55 (2R)-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(2-(piridin-2-il)etilamino)butan-2-il)-5-oxo-1-(2-(trifluorometoxi)bencil)pirrolidin-2-carboxamida.
 (2R)-1-(2-clorobencil)-N-(4-(ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 (2R)-1-(2-clorobencil)-N-(4-(etilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 (2R)-N-(4-(ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(2,6-difluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
- 60 (2R)-1-(2,6-difluorobencil)-N-(4-(etilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 (2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-[2-metoxi-6-(trifluorometil)bencil]pirrolidin-2-carboxamida.
 (2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-(2,6-difluorobencil)pirrolidin-2-carboxamida.
 (2R)-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(2-feniletilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 (2R)-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(tiazol-5-ilmetilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

- (2R)-N-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilmetilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 (2R)-1-bencil-N-(4-morfolino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 (2R)-N-(4-(etilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamida.
 (2R)-1-bencil-N-(4-(ciclohexilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 5 (2R)-N-(4-(2-benzoilhidrazinil)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 (2R)-N-(4-(ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamida.
 (2R)-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(tiazol-2-ilmetilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 (2R)-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(tiofen-2-ilmetilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 (2R)-N-(4-(ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(2,6-diclorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 10 (2R)-1-(2,6-diclorobencil)-N-(4-(etilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 (2R)-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(piridin-4-ilmetilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 (2R)-1-bencil-N-(4-(oxazol-2-ilmetilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 (2R)-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(fenilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 (2R)-N-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 15 (2R)-1-bencil-N-(4-(4-fluorobencilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 (2R)-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(4-(trifluorometil)bencilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 (2R)-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(((R)-tetrahidrofuran-2-il)metilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 (2R)-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 (2R)-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(2-(tiofen-3-il)etilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 20 (2R)-1-bencil-N-(4-(furan-2-ilmetilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 (2R)-1-bencil-N-(4-(2-bencilhidrazinil)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.
 (2R)-N-(4-(ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(2-metoxi-6-(trifluorometil)bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida
 (4R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-3-bencil-1-metil-2-oxoimidazolidin-4-carboxamida.
 25 1,1-dioxido de (3R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-bencilisotiazolidino-3-carboxamida
 sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables.
18. El compuesto reivindicado en la reivindicación 1 que es (2R)-1-bencil-N-(4-(ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida, su tautómero o su sal farmacéuticamente aceptable.
 30
19. El compuesto reivindicado en la reivindicación 1 que es (2R)-1-bencil-N-(4-(isobutilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida, su tautómero o su sal farmacéuticamente aceptable.
20. El compuesto reivindicado en la reivindicación 1 que es (2R)-N-(4-(ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-(2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamida, su tautómero o su sal farmacéuticamente aceptable.
 35
21. El compuesto reivindicado en la reivindicación 1 que es (2R)-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)butan-2-il)-1-(2-metoxi-6-(trifluorometil)bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida, su tautómero o su sal farmacéuticamente aceptable.
 40
22. El compuesto reivindicado en la reivindicación 1 que es (2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-[2-metoxi-6-(trifluorometil)bencil]pirrolidin-2-carboxamida, su tautómero o su sal farmacéuticamente aceptable.
23. Los compuestos de carboxamida reivindicados en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente adecuadas para su uso en forma de un medicamento.
 45
24. Un medicamento que comprende al menos un compuesto de carboxamida reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, un tautómero o una sal farmacéuticamente adecuada del mismo.
- 50 25. Los compuestos de carboxamida reivindicados en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente adecuadas para su uso en el tratamiento de un trastorno, un deterioro o una afección que están asociados con una actividad elevada de calpaína.
26. Los compuestos de carboxamida reivindicados en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente adecuadas para su uso en el tratamiento de un trastorno, un deterioro o una afección que se seleccionan entre trastornos o deterioros neurodegenerativos, trastornos neurodegenerativos que se producen como resultado de que están implicados un déficit crónico de suministro al cerebro, una isquemia o un trauma, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple y daño concomitante al sistema nervioso, epilepsia, dolor, enfermedades infecciosas, tales como malaria, síndrome miasténico congénito de canal lento, fragmentación del ADN excitotóxica a través de vías mitocondriales, daño al corazón después de isquemias cardíacas, daño al músculo esquelético, distrofias musculares, procesos necróticos en los músculos distróficos, daño resultantes de la proliferación de células musculares lisas, vasoespasmos coronarios, vasoespasmos cerebrales, degeneración macular, cataratas de los ojos, reestenosis de los vasos sanguíneos después de la angioplastia, trastornos o un deterioro asociado con un
 60

nivel elevado de interleuquina-I, TNF o A β .

5 27. El compuesto de carboxamida reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 para su uso en el tratamiento de un trastorno, un deterioro o una afección que se seleccionan entre daños al riñón después de isquemias renales y enfermedades renales, tales como glomerulonefritis o nefropatía diabética.

28. Los compuestos de carboxamida reivindicados en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente adecuadas para su uso en la quimioterapia de tumores y metástasis de los mismos.

10 29. Los compuestos de carboxamida reivindicados en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente adecuadas para su uso en el tratamiento de pacientes con VIH.