



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 282 497**

(51) Int. Cl.:

C07D 209/42 (2006.01)	C07D 209/08 (2006.01)
C07D 215/40 (2006.01)	C07D 215/48 (2006.01)
C07D 215/54 (2006.01)	C07D 215/60 (2006.01)
C07D 277/62 (2006.01)	C07D 213/81 (2006.01)
C07D 241/44 (2006.01)	C07D 217/02 (2006.01)
C07D 231/38 (2006.01)	C07D 231/56 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)	C07D 401/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)	C07D 471/04 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)	A61K 31/404 (2006.01)
A61K 31/33 (2006.01)	A61P 19/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **02787799 .2**

(86) Fecha de presentación : **25.11.2002**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1453801**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **08.09.2004**

(54) Título: **2-amino-cicloalcancarboxamidas sustituidas y su empleo como inhibidores de cisteín proteasa.**

(30) Prioridad: **04.12.2001 US 336750 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.10.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.10.2007

(73) Titular/es: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

(72) Inventor/es: **Gabriel, Tobias;**
Krauss, Nancy, Elisabeth;
Mirzadegan, Taraneh;
Palmer, Wylie, Solang y
Smith, David, Bernard

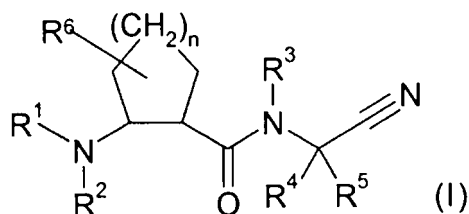
(74) Agente: **Isern Jara, Jorge**

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

DESCRIPCIÓN

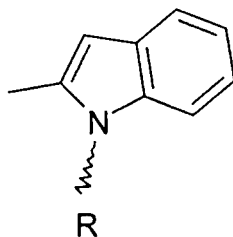
2-amino-cicloalcanocarboxamidas sustituidas y su empleo como inhibidores de cisteín proteasa.

La presente invención se refiere a nuevos derivados de heteroaril nitrilos, su elaboración y uso como medicamentos. En particular, la invención se refiere a nuevos nitrilos de fórmula general (I)

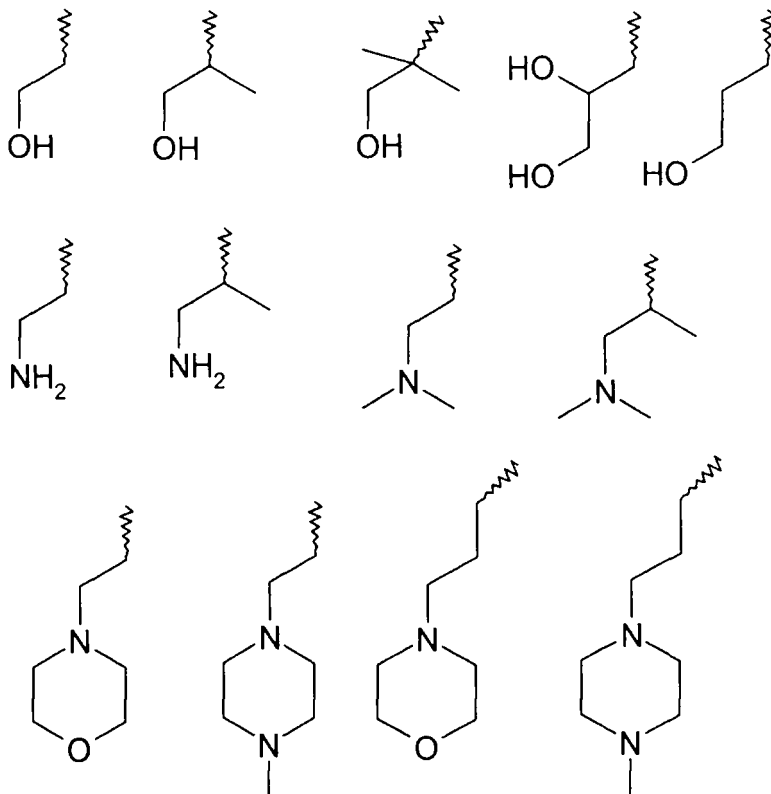


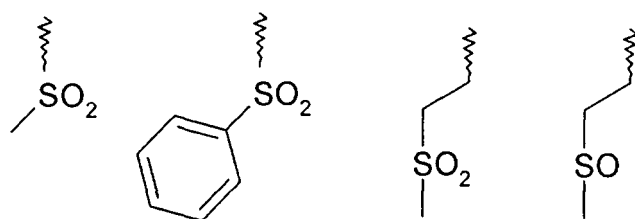
en donde

R^1 es quinolin-8-ilo o $-CO-R^a$: en donde R^a es 1H-indol-2-ilo, metil-1H-indol-2-ilo, 1H-indol-5-ilo, quinolin-2-ilo, 6-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-ilo, 1-metil-6-(2-piridin-2-il-etoxi)-1H-indol-2-ilo o 1-(2-hidroxietil)-1H-indol-2-ilo o tiene la fórmula



en donde R se elige entre





R² es hidrógeno o alquilo C₁-C₇;

R³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₇;

R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₇;

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇, heteroalquilo, cicloalquilo C₃-C₁₀; cicloalquilo C₃-C₁₀-alquilo C₁-C₇, alcoxilo C₁-C₇-carbonil-alquilo C₁-C₇, arilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroaril-alquilo C₁-C₇;

R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁-C₈; y

n es un número entero de uno a tres;

y sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Las cisteín proteasas se ha visto que son mediadores lisosomales de la degradación de proteínas terminal. Varios miembros de esta clase de enzimas recientemente descubiertos, no obstante, son proteasas reguladoras con expresión limitada en los tejidos, lo que la implica en papeles específicos en la fisiología celular y así permitiría una diana específica de estas actividades sin interferir con la degradación de proteínas lisosomales general. El desarrollo de inhibidores de las cisteín proteasas específicas promete proporcionar nuevos fármacos para modificar la inmunidad, osteoporosis, neurodegeneración, inflamación crónica, cáncer y malaria (Brömme, *Drug News Perspect* **1999**, 12(2), 73-82; Chapman *et al.*, *Annu. Rev. Phys.* **1997**, 59, 63-88).

Las cisteín proteasas se pueden agrupar en dos superfamilias: la familia de los enzimas relacionados con la enzima convertora de interleuquina 1 β (ICE), y la superfamilia papaína de cisteín proteasas. Actualmente existen al menos 12 proteasas humanas de la familia papaína cuyas secuencias se han obtenido (cathepsina B, L, H, S, O, K, C, W, F, V(L2), Z(X) y bleomicin hidrolasa). La cathepsina K se descubrió primero como un cDNA destacado en los osteoclastos de conejos y se refieren como OC-2 (Tezuka *et al.*, *J. Biol. Chem.* **1994**, 269, 1106-1109). Las observaciones recientes indican que la cathepsina K es la elastasa más potente en mamíferos hasta ahora descrita. La cathepsina K, así como la cathepsina S y L, son también potentes collagenasas y gelatinasas. Los macrófagos parecen ser capaces de movilizar las proteasas activas en los compartimientos endosomales y/o lisosomales en la superficie celular bajo circunstancias especiales. En este caso, la interficie superficie celular/sustrato se convierte en un compartimiento del cual se excluyen estos inhibidores endógenos y se pueden observar como una extensión fisiológica del lisosoma. Este tipo de fisiología es una característica innata de los osteoclastos, un macrófago óseo, y también puede sacar provecho de otros macrófagos o células en el contexto de la inflamación. La abundancia de cathepsina K en los osteoclastos nos lleva al sugerimiento que la cathepsina K desarrolla un papel importante en la resorción ósea. Los estudios revelaron que la cathepsina K es la cisteín proteasa dominante en los osteoclastos y se expresa específicamente en los osteoclastos humanos. Se ha descubierto una correlación entre la inhibición de la actividad de la cisteín proteasa y la resorción ósea (Lerner *et al.*, *J. Bone Min. Res.* **1992**, 7, 433; Everts *et al.*, *J. Cell. Physiol.* **1992**, 150, 221). La cathepsina K se ha detectado en fibroblastos sinoviales de pacientes con artritis reumatoide, así como en los condrocitos hipertróficos de ratón (Hummel *et al.*, *J. Rheumatol.* **1998**, 25(10), 1887-1894.). Ambos resultados indican un papel directo de la cathepsina K en la erosión del cartílago. P. Libby (Libby *et al.*, *J. Clin. Invest.* **1998**, 102 (3), 576-583) reveló que las arterias normales contenían menos o no contenían cathepsina K ó S mientras que los macrófagos en el ateroma contenían abundantes cathepsinas K y S inmunoreactivas. La mayoría de la actividad elastolítica de los extractos tisulares asociados con el ateroma humano comparándolo con las arterias no ateroscleróticas se podría inhibir con E64, un inhibidor de cisteín proteasas no selectivo.

La progresión del tumor y la metástasis se caracterizan por la invasión de los tumores en tejidos adyacentes así como la disociación de las células cancerígenas de tumores primarios y la infiltración de células metastáticas en los órganos. Estos procesos se asocian con la degradación de las proteínas de la matriz extracelular, requiriendo así actividad proteolítica. La cathepsina K se ha identificado en los tumores de mama primarios, así como en la metástasis ósea derivada de tumor de mama (Littlewood-Evans *et al.*, *Cancer Res.* **1997**, 57, 5386-5390).

Las diferentes clases de compuestos, tales como aldehídos, compuestos α -cetocarboxílicos, halometil cetonas, diazometil cetonas, (aciloxi)metil cetonas, sales de cetometilsulfonio, compuestos epoxi succiníficos, vinil sulfonas, aminocetonas, e hidrazidas se han identificado como inhibidores de la cisteín proteasas (Schirmeister *et al.*, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 133-171; Veber *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, 94, 14249-14254). La deficiencia de estos

compuestos es que carecen de selectividad, pobre solubilidad, aclaración plasmático rápido y citotoxicidad. Existe por lo tanto una necesidad de nuevos inhibidores útiles para el tratamiento de enfermedades causadas por niveles patológicos de proteasas, especialmente cisteín proteasas, incluyendo catepsinas, especialmente catepsina K.

- 5 La WO 01/47886 describe derivados de N-prolil-alfa-aminonitrilo que tienen actividad inhibidora de catepsina K. La WO 01/96285 (depositada el 8.6.2001; EP 20010943489) describe compuestos en donde en la mayoría de los casos R^a es arilo y solo en una minoría de los casos es heteroarilo, describiendo tiofenilo benzodioxolilo y benzofuranilo.

10 Los compuestos de la presente invención tienen una actividad inhibitoria en las cisteín proteasas, más particularmente en las cisteín proteasas de la superfamilia papaina, aún más preferiblemente de las cisteín proteasas de la familia catepsina, más particularmente de la catepsina K. Se descubrió sorprendentemente, que este efecto inhibitorio en la catepsina K es selectivo respecto las otras catepsinas. Mientras que los compuestos de fórmula general (I) inhiben muy eficientemente la catepsina K, la inhibición de los otros inhibidores de proteasas tales como la catepsina S, catepsina L y catepsina B es mucho más débil. Por lo tanto los nuevos compuestos de fórmula general (I) son útiles para la inhibición específica de la catepsina K. De acuerdo con este hecho se pueden usar para el tratamiento de enfermedades que están asociadas con cisteín proteasas tales como la osteoporosis, osteoartritis, artritis reumatoide, metástasis del tumor, glomerulonefritis, aterosclerosis, infarto de miocardio, angina de pecho, angina de pecho inestable, ataque de corazón, ruptura de la placa, ataque isquémico transitorio, amaurosis fugax, enfermedad oclusiva arterial periférica, restenosis tras angioplastia y endoprótesis, formación de aneurismo aórtico abdominal, inflamación, enfermedades autoinmunes, malaria, citopatía de tejido del fundus ocular y enfermedades respiratorias. Por lo tanto, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento preventivo y/o terapéutico de enfermedades que están asociadas con cisteín proteasas tales como osteoporosis, osteoartritis, artritis reumatoide, metástasis del tumor, glomerulonefritis, aterosclerosis, infarto de miocardio, angina de pecho, angina de pecho inestable, ataque de corazón, ruptura de la placa, ataques isquémicos transitorios, amaurosis fugax, enfermedad oclusiva arterial periférica, restenosis tras angioplastia y endoprótesis, formación de aneurismo aórtico abdominal, inflamación, enfermedades autoinmunes, malaria, citopatía del tejido del fundus ocular y enfermedades respiratorias, cuyo método comprende la administración de un compuesto de fórmula (I) a un ser humano o un animal. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o adyuvante. Además, la presente invención se refiere al uso de tales compuestos para la preparación de medicamentos para el tratamiento de trastornos que están asociados con cisteín proteasas. La presente invención también se refiere a procesos para la preparación de los compuestos de fórmula (I).

35 A menos que se indique lo contrario las siguientes definiciones se listan para ilustrar y definir el significado y el alcance de varios términos usados para describir la invención aquí presente.

En esta especificación el término “inferior” se usa para indicar un grupo consistente de uno a siete, preferiblemente de uno a cuatro átomos(s) de carbono.

40 El término “alquilo” se refiere a un radical hidrocarburo alifático saturado monovalente de cadena lineal o ramificada de uno a ocho átomos de carbono.

El término “alquilo inferior” se refiere a un radical alquilo monovalente de cadena lineal o ramificada de uno a seis átomos de carbono, preferiblemente de uno a cuatro átomos de carbono. Éste término además se ejemplifica con radicales tales como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo y similares. Los grupos alquilo inferior son los grupos alquilo preferidos.

50 “Alquileno” indica un radical hidrocarburo divalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo divalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, 2,2-dimetiletileno, propileno, 2-metilpropileno, butileno, pentileno, y similares.

El término “cicloalquilo” se refiere a un radical carbocíclico monovalente de 3 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 3 a 6 átomos de carbono.

55 “Alquilamino” o “monoalquilamino” indica un radical -NHR donde R representa un grupo alquilo, cicloalquilo o cicloalquil-alquilo tal como se define aquí. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a metilamino, etilamino, isopropilamino, ciclohexilamino, y similares.

60 “Dialquilamino” indica un radical -NRR’ donde R y R’ independientemente representan un grupo alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo tal como se definen aquí. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a dime-tilamino, metiletilamino, di(1-metiletil)amino, (ciclohexil)(metil)amino, (ciclohexil)(etil)amino, (ciclohexil)(propil)amino, (ciclohexilmetil)(metil)amino, (ciclohexilmetil)(etil)amino, y similares.

65 El término “halo” se refiere a flúor, cloro, bromo e yodo, con flúor, cloro y bromo siendo los preferidos y cloro y bromo siendo más preferidos.

“Haloalquilo” indica alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno iguales o diferentes, por ejemplo, -CH₂Cl, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CCl₃, y similares.

“Heteroalquilo” indica un radical alquilo tal como se define aquí en donde uno, dos o tres átomos de hidrógeno se han reemplazado con un sustituyente independientemente seleccionado del grupo consistente en -ORa, -NRbRc, y -S(O)nRd (donde n es un número entero de 0 a 2), entendiéndose que el punto de unión del radical heteroalquilo es a través de un átomo de carbono, en donde Ra es hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo; Rb y Rc son independientemente uno del otro hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo; cuando n es 0, Rd es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo, y cuando n es 1 ó 2, Rd es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, amino, acilamino, monoalquilamino, o dialquilamino. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxi-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxipropilo, 1-hidroximetiletilo, 3-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxibutilo, 2-hidroxi-1-metilpropilo, 2-aminoetilo, 2-dimetilamino-propilo, 3-aminopropilo, 3-amino-2-metil-propilo, 3-dimetilamino-2-metil-propilo, 2-metilsulfonietilo, aminosulfonilmetilo, aminosulfonietilo, aminosulfonilpropilo, metilaminosulfonilmetilo, metilaminosulfonietilo, metilaminosulfonilpropilo, y similares.

“Heteroarilo” indica un radical monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos en el anillo con al menos un anillo aromático conteniendo uno, dos o tres heteroátomos en el anillo seleccionados de N, O, ó S, y los átomos del anillo que restan siendo C, entendiéndose que el punto de unión del radical heteroarilo estará en el anillo aromático. El anillo heteroarilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes, preferiblemente uno o dos sustituyentes, seleccionados de alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, heteroalquilo, acilo, alquilen-C(O)-XR (donde X es un enlace, O o NR' (donde R' es hidrógeno o alquilo inferior) y R es hidrógeno, alquilo, alqueno, hidroxilo, alcóxido, amino, monoalquilamino o dialquilamino) acilamino, amino, monoalquilamino, dialquilamino, NR'C(O)OR" (donde R' es hidrógeno o alquilo y R" es alquilo o alqueno), tioalquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, alquilsulfinilalquilo, -SO₂NR'R" (donde R' y R" son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o cicloalquil-alquilo), NRSO₂R' (donde R es hidrógeno o alquilo inferior, y R' es alquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquil-alquilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino), alcóxido, haloalcóxido, alcóxicarbonilo, carbamilo, hidroxilo, halo, nitro, ciano, cianoalquilo, mercapto, metilenodioxilo, etilenodioxilo, benciloxilo, piridilalquilo, piridilalcóxido, heterociclilalquilo, heterociclil-alcóxido, heterocicliloxilo o fenilo opcionalmente sustituido. Más específicamente el término heteroarilo incluye, pero no se limita a, piridilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, pirimidinilo, naptiridinilo, benzofuranilo, tetrahidrobenzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzoxazolilo, quinolilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolilo, bencimidazolilo, bencisoxazolilo o benzotienilo y derivados del mismo.

“Heteroaril-alcóxido” indica un grupo -O-alquilo inferior-heteroarilo. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a (piridin-2-il)-metóxido y 2-(piridin-2-il)-etóxido.

“Heterociclilo” indica un radical cíclico no aromático saturado o insaturado de 3 a 8 átomos en el anillo en que uno o dos átomos en el anillo son heteroátomos seleccionados de N, N(O), O, ó S(O)_n (donde n es un número entero de 0 a 2), siendo los átomos restantes del anillo C. El anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados de alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, halo, nitro, cianoalquilo, hidroxilo, alcóxido, amino, monoalquilamino o dialquilamino. Más específicamente el término heterociclilo incluye, pero no se limita a, tetrahidropirranilo, piperidino, N-metilpiperidin-3-ilo, piperazino, 4-metil-piperazino, N-metilpirrolidin-3-ilo, 3-pirrolidino, morfolino, tiomorfolino, tiomorfolino-1-óxido, tiomorfolino-1,1-dióxido, pirrolinilo, imidazolinilo, y los derivados de los mismos.

“Heterociclilalquilo” indica un grupo -R^x-Rⁱ donde R^x es un grupo alquilen y Rⁱ es un grupo heterociclilo. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, 2-(morfolin-4-il)etilo, 3-(morfolin-4-il)-propilo, 2-(4-metil-piperazin-1-il)etilo, 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo, 3-(piperidin-1-il)propilo y similares.

“Heterociclil-alcóxido” indica un grupo -OR^x-Rⁱ donde R^x es un grupo alquilen y Rⁱ es un grupo heterociclilo. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a 2-(morfolin-4-il)etóxido, 2-(4-metil-piperazin-1-il)etóxido y similares.

“Heterocicliloxilo” indica un grupo O-Rⁱ donde Rⁱ es un grupo heterociclilo. Ejemplos representativos incluyen pero no se limitan a tetrahidropirraniloxilo y similares.

“Hidroxialquilo” indica un radical alquilo tal como se define aquí, sustituido con uno o más, preferiblemente uno, dos o tres grupos hidroxilo, proporcionando que el mismo átomo de carbono no lleve más de un grupo hidroxilo. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxipropilo, 2-hidroxi-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxibutilo, 3,4-dihidroxibutilo y 2-(hidroximetil)-3-hidroxipropilo, preferiblemente 2-hidroxietilo, 2,3-dihidroxipropilo y 1-(hidroximetil)-2-hidroxietilo. Por lo tanto, tal como se usa aquí, el término “hidroxialquilo” se usa para definir un subgrupo de grupos heteroalquilo.

El término “alcóxido” se refiere a un grupo R'-O-, en donde R' es un alquilo. El término “alcóxido inferior” se refiere al grupo R'-O-, en donde R' es un alquilo inferior.

El término “alqueno” indica tanto sólo o en combinación con otros grupos, un residuo hidrocarburo de cadena lineal o ramificado que comprende un enlace olefínico y hasta 20, preferiblemente hasta 16 átomos de C. El término “alqueno inferior” se refiere a un residuo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que comprende un enlace olefínico y hasta 7, preferiblemente hasta 4 átomos de C.

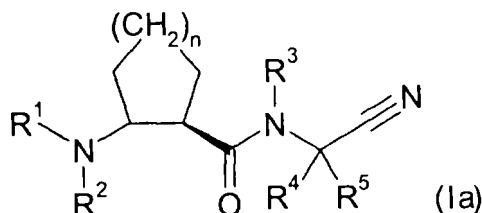
“Arilo” indica un radical hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente uno, dos o tres, sustituyentes preferiblemente seleccionados del grupo consistente en alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, heteroalquilo, acilo, acilamino, amino, alquilamino, dialquilamino, tioalquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ (donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo), alcoxilo, haloalcoxilo, alcoxycarbonilo, carbamoilo, hidroxilo, halo, nitro, ciano, mercapto, metilenodioxilo o etilenodioxilo. Más específicamente el término arilo incluye, pero no se limita a, fenilo, clorofenilo, fluorofenilo, metoxifenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, y los derivados de los mismos. Los grupos arilo preferidos son fenilo opcionalmente sustituido con halo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, NO_2 , CN , o CF_3 .

“Aralquilo” indica un grupo aril-alquilo inferior, en donde arilo y alquilo inferior son tal como se han definido anteriormente.

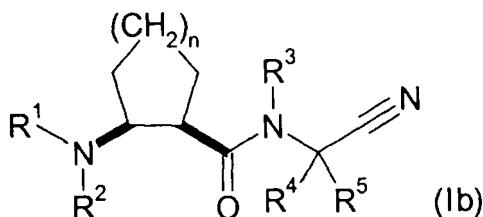
El término “sales farmacéuticamente aceptables” abarca sales de los compuestos de fórmula (I) con ácidos inorgánicos o orgánicos tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares, que no son tóxicos para los organismos vivos.

El término “ésteres farmacéuticamente aceptables” abarca ésteres de los compuestos de fórmula (I), en donde los grupos hidroxilo se han convertido en los correspondientes ésteres con ácidos inorgánicos u orgánicos tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares, que no son tóxicos para los organismos vivos.

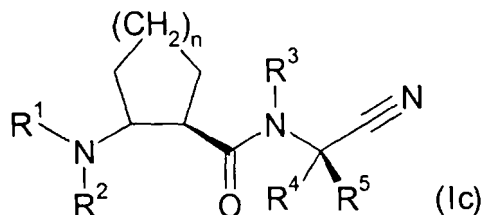
Los compuestos de fórmula (I) tienen al menos 2 átomos de carbono asimétricos y pueden estar en forma de enantiómeros ópticamente puros o como racémicos. La invención abarca todas estas formas. Los compuestos preferidos de fórmula (I) son compuestos de fórmula (Ia)



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y n tienen el significado dado anteriormente y sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos de fórmula (Ia) comprendiendo los compuestos cis así como los trans. Otros compuestos preferidos de fórmula (I) son los compuestos cis de fórmula (Ib)



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y n tienen el significado dado anteriormente y las sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos. Otros compuestos preferidos de fórmula (I) son los compuestos de fórmula (Ic)



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y n tienen el significado dado anteriormente y sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos de fórmula (Ic) comprende tanto los compuestos cis como los trans.

Además, los compuestos de fórmula (I) tal como se definen anteriormente, en donde R² es hidrógeno se prefieren. Los compuestos en donde R³ es hidrógeno también se prefieren. Además, se prefieren los compuestos en donde R⁴ es hidrógeno.

- 5 Otra realización preferida de la presente invención se refiere a compuestos tal como se definen anteriormente, en donde R⁵ es hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior-carbonil-alquilo inferior, alquilo inferior-tioalquilo inferior, cicloalquilo, heteroaril-alquilo inferior, o aril-alquilo inferior, preferiblemente hidrógeno, alquilo inferior, o cicloalquilo, más preferiblemente hidrógeno, iso-butilo, o ciclopropilo.
- 10 Otros compuestos preferidos son aquellos en donde R⁶ es hidrógeno. En una realización preferida, n es dos.
- Los compuestos preferidos de la presente invención son aquellos seleccionados del grupo consistente en
- 15 N-[(1S,2R)-2-([ciano(ciclopropil)metil]amino)-carbonil]-ciclohexil]-1H-indol-2-carboxamida,
 N-[(1S,2R)-2-([cianometil]amino)carbonil]ciclohexil]-1H-indol-2-carboxamida,
 N-[(1S,2R)-2-([ciano(ciclopropil)metil]amino)-carbonil]-ciclohexil]-1H-indol-2-carboxamida,
 20 N-[(1S,2R)-2-([ciano(ciclopropil)metil]amino)-carbonil]-ciclohexil]-5-fluoro-1H-indol-2-carboxamida,
 N-[(1S,2R)-2-([ciano(ciclopropil)metil]amino)-carbonil]-ciclohexil]-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
 5-cloro-N-[(1S,2R)-2-([ciano(ciclopropil)metil]-amino)carbonil]ciclohexil]-1H-indol-2-carboxamida,
 25 N-[(1S,2R)-2-([ciano(ciclopropil)metil]amino)-carbonil]-ciclohexil]-1H-indol-5-carboxamida,
 6-(benciloxi)-N-[(1S,2R)-2-([ciano(ciclopropil)-metil]-amino)carbonil]ciclohexil]-5-metoxi-1H-indol-2-carboxamida,
 30 N-[(1S,2R)-2-([ciano(ciclopropil)metil]-amino)carbonil]-ciclohexil]-1H-indol-3-carboxamida,
 N-[(1S,2R)-2-([ciano(ciclopropil)metil]amino)-carbonil]-ciclohexil]-5-etil-1H-indol-2-carboxamida,
 35 5-bromo-N-[(1S,2R)-2-([ciano(ciclopropil)metil]-amino)-carbonil]ciclohexil]-1H-indol-2-carboxamida,
 N-[(1S,2R)-2-([ciano(ciclopropil)metil]amino)-carbonil]-ciclohexil]-4-metoxi-1H-indol-2-carboxamida,
 N-[(1S,2R)-2-([ciano(ciclopropil)metil]amino)-carbonil]-ciclohexil]-6-metoxi-1H-indol-2-carboxamida,
 40 N-[(1S,2R)-2-([ciano(ciclopropil)metil]amino)-carbonil]-ciclohexil]-5-hidroxi-1H-indol-2-carboxamida,
 N-[(1S,2R)-2-([ciano(ciclopropil)metil]amino)-carbonil]-ciclohexil]-4,6-dimetoxi-1H-indol-2-carboxamida,
 45 N-[(1S,2R)-2-([cianometil]amino)carbonil]ciclohexil]-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
 N-[(1S,2R)-2-([cianometil]amino)carbonil]ciclohexil]-6-(metiltio)-1H-indol-2-carboxamida,
 N-[(1S,2R)-2-([ciano(ciclopropil)metil]amino)-carbonil]-ciclohexil]-6-(metiltio)-1H-indol-2-carboxamida,
 50 2-butil-N-[(1S,2R)-2-([cianometil]amino)carbonil]ciclohexil]-1H-indol-6-carboxamida,
 2-butil-N-[(1S,2R)-2-([ciano(ciclopropil)metil]-amino)carbonil]ciclohexil]-1H-indol-6-carboxamida,
 55 N-[(1S,2R)-2-([ciano(ciclopropil)metil]amino)-carbonil]-ciclohexil]-1H-indol-6-carboxamida,
 6-cloro-N-[(1S,2R)-2-([ciano(ciclopropil)metil]-amino)-carbonil]ciclohexil]-1H-indol-2-carboxamida,
 N-[(1S,2R)-2-([ciano(ciclopropil)metil]amino)-carbonil]-ciclohexil]-4,6-difluoro-1H-indol-2-carboxamida,
 60 N-[(1S,2R)-2-([cianometil]amino)carbonil]ciclohexil]-6-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
 5-(aminosulfonil)-N-[(1S,2R)-2-([cianometil]amino)-carbonil]ciclohexil]-1H-indol-2-carboxamida,
 65 5-(aminosulfonil)-N-[(1S,2R)-2-([ciano(ciclopropil)-metil]-amino)carbonil]ciclohexil]-1H-indol-2-carboxamida,
 N-[(1S,2R)-2-([ciano(ciclopropil)metil]amino)-carbonil]-ciclohexil]-1-etil-1H-indol-2-carboxamida,

ES 2 282 497 T3

N-((1S,2R)-2-[[cianometil]amino]carbonil)ciclohexil)-1-etil-1H-indol-2-carboxamida,
 N-[(1S,2R)-2-({[(S)-ciano(ciclopropil)metil]amino}-carbonil)ciclohexil]-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
 5 N-[(1S,2R)-2-({[(R)-ciano(ciclopropil)metil]amino}-carbonil)ciclohexil]-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
 N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-2-tien-3-iletil]amino}-carbonil)ciclohexil]-1H-indol-2-carboxamida,
 10 N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-2-tien-3-iletil]-amino}carbonil)ciclohexil]-1H-indol-5-carboxamida,
 N-[(1S,2R)-2-({[(S)-ciano(ciclopropil)metil]amino}-carbonil)ciclohexil]-6-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxa-
 mida,
 15 N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-2-feniletil]amino}—carbonil)-ciclohexil]-6-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxa-
 mida,
 N-[(1S,2R)-2-({[ciano(ciclopropil)metil]amino}-carbonil)-ciclohexil]isonicotinamida,
 N-[(1S,2R)-2-({[ciano(ciclopropil)metil]amino}-carbonil)-ciclohexil]quinolina-2-carboxamida,
 20 N-[(1S,2R)-2-({[ciano(ciclopropil)metil]amino}-carbonil)-ciclohexil]quinolina-3-carboxamida,
 N-[(1S,2R)-2-({[ciano(ciclopropil)metil]amino}-carbonil)-ciclohexil]quinoxalina-2-carboxamida,
 25 N-[(1S,2R)-2-({[ciano(ciclopropil)metil]amino}-carbonil)-ciclohexil]isoquinolina-7-carboxamida,
 5-amino-N-[(1S,2R)-2-({[ciano(ciclopropil)metil]-amino}-carbonil)ciclohexil]-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxa-
 mida,
 30 N-[(1S,2R)-2-({[ciano(ciclopropil)metil]amino}-carbonil)-ciclohexil]quinolina-6-carboxamida,
 N-[(1S,2R)-2-({[(S)-ciano(ciclopropil)metil]amino}-carbonil)ciclohexil]quinolina-2-carboxamida 1-óxido,
 N-((1S,2R)-2-[[cianometil]amino]carbonil)ciclohexil)-quinolina-2-carboxamida,
 35 N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-2-feniletil]-amino}carbonil)-ciclohexil]quinolina-2-carboxamida,
 N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-2-feniletil]-amino}carbonil)-ciclohexil]quinoxalina-2-carboxamida,
 40 N-[2-({[(1S)-1-ciano-2-(4-nitrofenil)etil]amino}-carbonil)-ciclohexil]quinolina-2-carboxamida trifluoroacetato,
 N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-2-metilpropil]amino}-carbonil)-ciclohexil]-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
 Terc-butil 2-({[(1S,2R)-2-({[(S)-ciano(ciclopropil)-metil]-amino}carbonil)-ciclohexil]amino}carbonil)-1H-indol-
 45 5-ilcarbamato,
 N-((1S,2R)-2-[[cianometil]amino]carbonil)ciclohexil)-6-hidroxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
 N-[(1S,2R)-2-({[(S)-ciano(ciclopropil)metil]amino}-carbonil)ciclohexil]-6-hidroxi-1H-indol-2-carboxamida,
 50 N-[(1S,2R)-2-({[(S)-ciano(ciclopropil)metil]amino}-carbonil)ciclohexil]-6-hidroxi-1-metil-1H-indol-2-carboxa-
 mida,
 N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-3-metilbutil]amino}-carbonil)-ciclohexil]-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
 55 N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-cianoetil]amino}carbonil)-ciclohexil]-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
 N-[(1S,2R)-2-({[ciano(ciclopropil)metil]amino}-carbonil)-ciclohexil]-1H-indol-4-carboxamida,
 60 N-((1S,2R)-2-[[cianometil]amino]carbonil)ciclohexil)-5-fluoro-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
 N-[(1S,2R)-2-({[(1R)-1-ciano-2-hidroxietil]-amino}carbonil)-ciclohexil]-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
 N-[(1S,2R)-2-({[(S)-ciano(ciclopropil)metil]amino}-carbonil)ciclohexil]-5-fluoro-1-metil-1H-indol-2-carboxami-
 65 da,
 N-((1S,2R)-2-{{[1-ciano-2-feniletil]amino}carbonil}-ciclohexil)-6-hidroxi-1H-indol-2-carboxamida,

ES 2 282 497 T3

N-((1S,2R)-2-(((1-ciano-2-feniletil)amino)carbonil)-ciclohexil)-6-hidroxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
 N-[(1S,2R)-2-(((1S)-1-ciano-3-metilbutil)amino)-carbonil)-ciclohexil]-6-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxami-
 da,
 N-[(1S,2R)-2-(((1S)-1-ciano-2-feniletil)amino)-carbonil)-ciclohexil]-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
 N-((1S,2R)-2-(((cianometil)amino)carbonil)ciclohexil)-6-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-carboxami-
 da,
 N-((1S,2R)-2-(((cianometil)amino)carbonil)ciclohexil)-1-metil-6-(2-morfolin-4-iletoxi)-1H-indol-2-carboxa-
 mida,
 N-((1S,2R)-2-(((cianometil)amino)carbonil)ciclohexil)-6-(2-morfolin-4-iletoxi)-1H-indol-2-carboxamida,
 alil 2-(((1S,2R)-2-(((ciano(ciclopropil)metil)amino)-carbonil)ciclohexil)amino)carbonil)-1H-indol-6-ilcarbama-
 to,
 alil 2-(((1S,2R)-2-(((S)-ciano(ciclopropil)metil)-amino)-carbonil)ciclohexil)amino)carbonil)-1H-indol-6-ilcar-
 bamato,
 N-[(1S,2R)-2-(((S)-ciano(ciclopropil)metil)amino)-carbonil)ciclohexil]-4,6-dimetoxi-1H-indol-2-carboxamida,
 (1R,2S)-N-[ciano(ciclopropil)metil]-2-[(1H-indol-1-ilacetil)amino]ciclohexanocarboxamida,
 N-[(1S,2R)-2-(((S)-ciano(ciclopropil)metil)amino)-carbonil)ciclohexil]quinolina-2-carboxamida,
 N-((1S,2R)-2-(((cianometil)amino)carbonil)ciclohexil)-1H-indazol-5-carboxamida,
 N-[(1S,2R)-2-(((S)-ciano(ciclopropil)metil)amino)-carbonil)ciclohexil]-6-[(metilsulfonil)amino]-1H-indol-2-
 carboxamida,
 N-[(1S,2R)-2-(((1S)-1-ciano-3-(metiltio)propil)-amino)-carbonil)ciclohexil]-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
 N-[(1S,2R)-2-(((1S)-1-ciano-3-metilbutil)amino)-carbonil)-ciclohexil]-1H-indazol-5-carboxamida,
 N-[(1S,2R)-2-(((1R)-1-ciano-2-(4-hidroxifenil)etil)-amino)carbonil)ciclohexil]-1-metil-1H-indol-2-carboxa-
 mida,
 N-[(1S,2R)-2-(((1R,2R)-1-ciano-2-hidroxipropil)-amino)-carbonil)ciclohexil]-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
 terc-butil (3S)-3-ciano-3-(((1R,2S)-2-(((1-metil-1H-indol-2-il)carbonil)amino)ciclohexil)carbonil)amino)-pro-
 panoato,
 N-[(1S,2R)-2-(((1S)-1-cianobutil)amino)carbonil)-ciclohexil]-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
 terc-butil (4S)-4-ciano-4-(((1R,2S)-2-(((1-metil-1H-indol-2-il)carbonil)amino)ciclohexil)carbonil)amino)-buta-
 noato,
 N-[(1S,2R)-2-(((1S)-1-ciano-3-metilbutil)amino)-carbonil)-ciclohexil]-6-fluoro-1H-indol-2-carboxamida,
 N-(cianometil)-2-(quinolin-8-ilamino)ciclohexano-carboxamida,
 [(1S,2R)-2-(1-(S)-ciano-3-metil-butylcarbamoil)-ciclohexil]-amida del ácido benzotiazol-6-carboxílico,
 [(1S,2R)-2-(1-(S,R)-ciano-3-metil-butylcarbamoil)-ciclohexil]-amida del ácido 1-metil-6-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-
 indol-2-carboxílico,
 [(1S,2R)-2-(1-(S)-ciano-3-metil-butylcarbamoil)-ciclohexil]-amida del ácido 1-metil-6-(2-piridin-2-il-etoxi)-1H-
 indol-2-carboxílico,
 [(1S,2R)-2-(1-(S,R)-ciano-3-metil-butylcarbamoil)-ciclohexil]-amida del ácido 1-metil-6-(tetrahydro-piran-4-ilo-
 xi)-1H-indol-2-carboxílico,
 [(1S,2R)-2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-amida del ácido 6-metoxi-1-metil-1H-pirrol-2,3-b)piridina-2-car-
 boxílico,

[(1S,2R)-2-(1-(S)-ciano-3-metil-butilcarbamoil)-ciclohexil]-amida del ácido benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-carboxílico,

[(1S,2R)-2-(1-(S)-ciano-3-metil-butilcarbamoil)-ciclohexil]-amida del ácido indolizina-2-carboxílico,

[(1S,2R)-2-(1-(S)-ciano-3-metil-butilcarbamoil)-ciclohexil]-amida del ácido 6-metil-indolizina-2-carboxílico, y

[(1S,2R)-2-(1-(S)-ciano-3-metil-butilcarbamoil)-ciclohexil]-amida del ácido 1-(2-Hidroxi-etil)-1H-indol-2-carboxílico.

Los compuestos particularmente preferidos de la presente invención son aquellos seleccionados del grupo consistente en

N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-3-metilbutil]amino}-carbonil)-ciclohexil]-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,

N-[(1S,2R)-2-({[(cianometil)amino]carbonil}ciclohexil)-1H-indol-2-carboxamida,

N-[(1S,2R)-2-({[ciano(ciclopropil)metil]amino}-carbonil)-ciclohexil]-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,

N-[(1S,2R)-2-({[ciano(ciclopropil)metil]amino}-carbonil)-ciclohexil]-1H-indol-5-carboxamida,

N-[(1S,2R)-2-({[(S)-ciano(ciclopropil)metil]amino}-carbonil)ciclohexil]-1-metil-1H-indol-2-carboxamida, N-[(1S,2R)-2-({[ciano(ciclopropil)metil]amino}carbonil)-ciclohexil]quinolina-2-carboxamida,

N-[(1S,2R)-2-({[(cianometil)amino]carbonil}ciclohexil)-6-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-carboxamida,

[(1S,2R)-2-(1-(S)-ciano-3-metil-butilcarbamoil)-ciclohexil]-amida del ácido 1-metil-6-(2-piridin-2-il-etoxi)-1H-indol-2-carboxílico, y

[(1S,2R)-2-(1-(S)-ciano-3-metil-butilcarbamoil)-ciclohexil]-amida del ácido 1-(2-hidroxi-etil)-1H-indol-2-carboxílico.

Además, la invención se refiere a compuestos tal como se han definido anteriormente para su uso como sustancias terapéuticamente activas, en particular para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con cisteín proteasas, particularmente cathepsina K, tal como osteoporosis, osteoartritis, artritis reumatoide, metástasis del tumor, glomerulonefritis, aterosclerosis, infarto de miocardio, angina de pecho, angina de pecho inestable, ataque de corazón, ruptura de placa, ataques isquémicos transitorios, amaurosis fugax, enfermedad oclusiva arterial periférica, restenosis tras angioplastia y endoprótesis, formación de aneurismo aórtico abdominal, inflamación, enfermedad autoinmune, malaria, citopatía del tejido del fundus ocular y enfermedades respiratorias. En una realización preferida, la invención se refiere a compuestos tal como se definen anteriormente para su uso como sustancias terapéuticamente activas, en particular para el tratamiento y/o prevención de osteoporosis, metástasis de tumor, angina de pecho inestable o ruptura de placa.

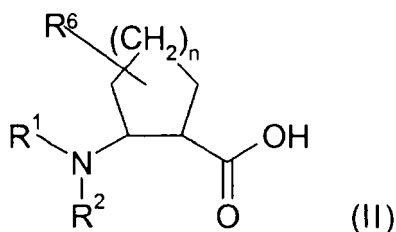
La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto tal como se define anteriormente y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable, en particular para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con las cisteín proteasas, particularmente cathepsina K, tal como osteoporosis, osteoartritis, artritis reumatoide, metástasis de tumor, glomerulonefritis, aterosclerosis, infarto de miocardio, angina de pecho, angina de pecho inestable, ataque de corazón, ruptura de placa, ataques isquémicos transitorios, amaurosis fugax, enfermedad oclusiva arterial periférica, restenosis tras angioplastia y endoprótesis, formación de aneurismo aórtico abdominal, inflamación, enfermedades autoinmunes, malaria, citopatía del fondo del tejido del fundus ocular y enfermedades respiratorias. En una realización preferida, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto tal como se ha definido anteriormente y un vehículo y/o adyuvante para el tratamiento y/o prevención de osteoporosis, metástasis de tumor, angina de pecho inestable o ruptura de la placa.

Otra realización de la presente invención se refiere al uso de compuestos tal como se define anteriormente para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con cisteín proteasas, particularmente cathepsina K, tal como osteoporosis, osteoartritis, artritis reumatoide, metástasis de tumor, glomerulonefritis, aterosclerosis, infarto de miocardio, angina de pecho, angina de pecho inestable, ataque de corazón, ruptura de placa, ataques isquémicos transitorios, amaurosis fugax, enfermedad oclusiva arterial periférica, restenosis tras angioplastia y endoprótesis, formación de aneurismo aórtico abdominal, inflamación, enfermedad autoinmune, malaria, citopatía del tejido del fundus ocular y enfermedades respiratorias. En una realización preferida, la invención se refiere al uso de compuestos tal como se definen anteriormente para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de osteoporosis, metástasis de tumor, angina de pecho inestable o ruptura de placa. Tales medicamentos comprenden un compuesto tal como se ha definido anteriormente.

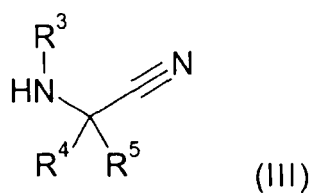
ES 2 282 497 T3

La invención además se refiere a un método para la preparación de compuestos de fórmula general (I) que comprende:

a) reacción de un compuesto de fórmula (II)



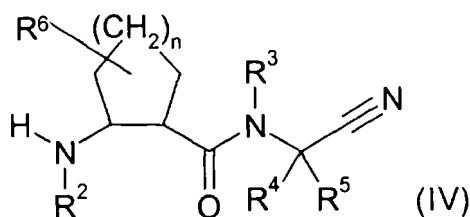
con un compuesto de fórmula (III)



en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y n son tal como se definen anteriormente,

o

b) reacción de un compuesto de fórmula (IV)



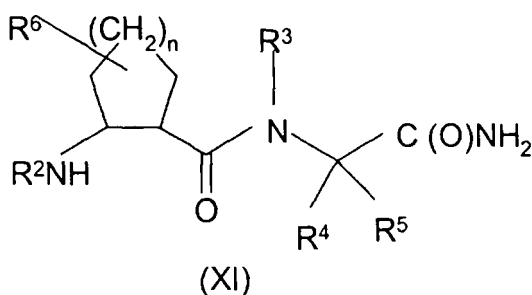
con un compuesto de fórmula (V)



en donde R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R^a y n son tal como se han definido anteriormente,

o

c) tratar un compuesto de fórmula (XI)



en donde R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y n son tal como se han definido anteriormente,

con un agente deshidratante.

La invención también se refiere a un proceso tal como se ha descrito anteriormente, cuyo proceso comprende la preparación de sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres farmacéuticamente aceptables. La formación de los ésteres y/o sales se puede llevar a cabo en diferentes etapas del proceso, por ejemplo con el compuesto de fórmula (I) o con los materiales de partida correspondientes.

La reacción de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) se puede llevar a cabo por métodos conocidos por aquellos entendidos en el campo. La reacción se puede llevar a cabo convenientemente por un compuesto de disolución (II), compuesto (III), TPTU (O-1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato y una base de Hünigs (*N*-Etil-diisopropilamina) en MeCN y agitando la mezcla a temperatura ambiente durante de 6 a 16 horas. La mezcla de reacción se puede concentrar y el producto se puede obtener por métodos conocidos por aquellas personas entendidas en el campo, por ejemplo por extracción y cromatografía en columna. De forma alternativa, un compuesto de fórmula (II) se puede disolver en CH₂Cl₂ y reaccionar durante 6 a 16 horas a temperatura ambiente con un compuesto de fórmula (III) en presencia de *N*-metilmorfolina, HOBT y EDCI. El producto se puede aislar por métodos conocidos de por sí, por ejemplo por extracción y HPLC.

La reacción de un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (V) o (VI) se lleva a cabo convenientemente preparando una solución del compuesto (IV) en CH₂Cl₂ y añadiendo una solución del compuesto (V) ó (VI) en CH₂Cl₂. A esta mezcla, se añade trietilamina y tras agitar durante 6 a 16 horas a temperatura ambiente se añadió ácido fórmico. El producto se puede aislar y purificar por métodos conocidos de por sí, por ejemplo por evaporación del solvente y HPLC.

Con el fin de preparar sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (I), es posible preparar los correspondientes ésteres y/o sales partiendo de los compuestos de fórmula (I). También es posible, para formar los ésteres y/o sales en etapas tempranas, por ejemplo para formar las correspondientes sales y/o ésteres de los correspondientes materiales de partida. Los métodos para preparar sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres farmacéuticamente aceptables tal como se definen anteriormente se conocen en el campo.

Los compuestos de fórmula (II) se prepararon por métodos conocidos por aquellas personas entendidas en el campo. Convenientemente, los aminoácidos correspondientes se unen al sustituyente deseado R¹ de forma análoga a los métodos descritos en los ejemplos. El compuesto resultante (II) se aísla por métodos conocidos de por sí, por ejemplo por extracción y evaporación del solvente.

Los compuestos de fórmula (III) se pueden obtener convenientemente por adición de una solución al correspondiente aldehído en CH₂Cl₂ a una solución de NH₄Cl y NaCN en H₂O y MeOH a 0°C. La mezcla se agitó y se dejó atemperar a temperatura ambiente. Tras la adición de una solución de NH₃ y la finalización de la reacción, el compuesto resultante de fórmula (III) se aisló y purificó por métodos conocidos por aquellas personas entendidas en el campo, por ejemplo por extracción. El hidrocloreuro correspondiente se puede preparar por métodos conocidos de por sí.

Los compuestos quirales de fórmula (III) se pueden obtener convenientemente por adición de bicarbonato de amonio a una mezcla de anhídridos (preparada a partir de los aminoácidos t-BOC protegidos apropiados y di-terc-butil dicarbonato) a 15°C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1-5 h. Tras finalizar la reacción se aísla la amida del aminoácido protegido en t-BOC y se purifica por métodos conocidos por las personas entendidas en el campo, por ejemplo por extracción. La amida del aminoácido protegido en Boc y trietilamina se disuelven en THF y anhídrido del ácido trifluoroacético a 0°C. La mezcla se agita durante 2 h a -10°C. Tras el aislamiento y la purificación del producto intermediario resultante, por ejemplo por evaporación del solvente y cromatografía flash, el grupo protector t-BOC se puede escindir con HCl en ácido acético para obtener el compuesto deseado de fórmula (III).

Los compuestos de fórmula (IV) se pueden obtener convenientemente por reacción del correspondiente aminoácido protegido en t-BOC con un compuesto de fórmula (III) de forma análoga al método descrito anteriormente. Tras el aislamiento y la purificación del producto intermediario resultante, por ejemplo por evaporación del solvente y cromatografía flash, el grupo protector t-BOC se escinde con ácido trifluoro-acético para obtener el compuesto deseado de fórmula (IV) con ácido trifluoro-acético.

Los compuestos de fórmula (V) y (VI) están también disponibles comercialmente o se pueden obtener por métodos conocidos en el campo.

La presente invención se refiere a todos los compuestos de fórmula (I), tal como se preparan por uno de los procesos descritos anteriormente.

La actividad inhibidora de los compuestos frente a la catepsina K, S, L y B se ensayó a temperatura ambiente en placas de poliestireno blanco opacas de 96 pocillos (Costar). La actividad inhibidora de la catepsina K se ensayó tal como sigue:

5 µl de un inhibidor diluido en 5 mM de fosfato sódico, NaCl 15 mM pH 7,4 conteniendo 1% DMSO (concentraciones finales: 10-0,0001 µM) se pre-incubaron durante 10 min con 35 µl de catepsina K recombinante humana (concentración final: 1 nM) diluida en un tampón de ensayo (100 mM acetato sódico pH 5,5 conteniendo 5 mM EDTA

y 20 mM cisteína). Tras la adición de 10 μ l del sustrato fluorogénico Z-Leu-Arg-MCA diluido en tampón del ensayo (concentración final: 5 μ M), se midió el aumento de fluorescencia (excitación a 390 nm y emisión a 460 nm) durante 7,5 min cada 45 seg. La velocidad inicial (RFU/min) se derivó del ajuste lineal de 11 puntos de lectura.

La actividad inhibitoria de la catepsina B se ensayó bajo las mismas condiciones que la actividad inhibitoria de la catepsina K usando catepsina B de hígado humano (Calbiochem) a una concentración final de 1 nM.

La actividad inhibitoria de la catepsina L se ensayó bajo las mismas condiciones que la actividad inhibitoria de la catepsina K usando catepsina L de hígado humano (Calbiochem) a una concentración final de 3 nM.

La actividad inhibitoria de la catepsina S se ensayó de forma análoga a la actividad inhibitoria de la catepsina K, excepto que el tampón fue 100 mM fosfato potásico, 5 mM EDTA, 5 mM DTT (añadido en fresco), 0,01% Triton X-100, pH 6,5 y el sustrato fluorogénico fue Z-Val-Val-Arg-MCA (Bachem) (concentración final: 20 μ M). Se usó la catepsina S recombinante humana (Wiederanders *et al.*, *Eur. J. Biochem.* **1997**, 250, 745-750) a una concentración final de 0,5 nM.

Los datos para la inhibición de Catepsina K para los compuestos mostrados en los Ejemplos 1, 2, 4 5 y 11 se muestran a continuación. Los resultados se dan en forma de valores IC_{50} que denotan la concentración de inhibidor a la que la actividad enzimática está inhibida en un 50%. Los valores IC_{50} se determinan a partir de una curva de regresión lineal a partir de una gráfica logit-log.

Ejemplo	Catepsina K IC_{50} (μ Mol/l)
1	0,018 μ M
2	0,0454 μ M
4	0,0964 μ M
5	0,0600 μ M
11	0,0030

Los compuestos seleccionados de que son probadamente eficaces en un modelo de resorción ósea en primates no humanos. (G.B. Stroup *et al.*, *Journal of Bone and Mineral Research*, Vol. 16, Number 10, 2001 (1739-1746)). El tratamiento de monos *Cynomolgus* con los compuestos reivindicados resulta en una reducción significativa en los marcadores séricos (NTx y CTx) de la resorción ósea en relación a los controles sin tratar.

Se debería apreciar que los compuestos de fórmula general (I) en esta invención se pueden derivar en los grupos funcionales para proporcionar derivados que son capaces de reconvertirse en los compuestos progenitores *in vivo*.

Tal como se menciona anteriormente, los medicamentos que contienen un compuesto de fórmula (I) también son objeto de la presente invención, así como los procesos para la elaboración de dicho medicamento, cuyo proceso comprende llevar uno o más compuestos de fórmula (I) y, si se desea, otra u otras sustancias terapéuticamente valiosas en una forma de administración galénica.

Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar oralmente, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones, emulsiones o suspensiones. La administración también se puede realizar rectalmente, por ejemplo usando supositorios; localmente o de forma percutánea, por ejemplo usando pomadas, cremas, geles o soluciones; o parenteralmente, por ejemplo de forma intravenosa, intramuscular, subcutánea, intratecal o transdérmica, usando por ejemplo soluciones inyectables. Además, la administración se puede llevar a cabo sublingualmente o en forma de una preparación oftalmológica o como un aerosol, por ejemplo en forma de un spray.

Para la preparación de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas o cápsulas de gelatina duras los compuestos de la presente invención se pueden mezclar con excipientes orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente inertes. Ejemplos de excipientes apropiados para comprimidos, grageas o cápsulas de gelatina duras incluyen lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco o ácido esteárico o sales del mismo.

ES 2 282 497 T3

Los excipientes apropiados para su uso en cápsulas de gelatina blandas incluyen por ejemplo aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semi-sólidos o líquidos etc.; de acuerdo con la naturaleza de los ingredientes activos se podría dar el caso de que al fin no se necesitara excipiente alguno para las cápsulas de gelatinas blandas.

5 Para la preparación de soluciones y jarabes, los excipientes que se pueden usar incluyen por ejemplo agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido y glucosa.

10 Para soluciones inyectables, los excipientes que se pueden usar incluyen por ejemplo agua, alcoholes, polioles, glicerina, y aceites vegetales.

10 Para supositorios, y aplicación local o de forma percutánea, los excipientes que se pueden usar incluyen por ejemplo aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas y polioles semi-sólidos o líquidos.

15 Las composiciones farmacéuticas pueden contener agentes conservantes, agentes solubilizantes, agentes estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromatizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes de recubrimiento o antioxidantes. Tal como se menciona anteriormente, éstos pueden contener otros agentes valiosos.

20 Es un pre-requisito que todos los adyuvantes usados en la elaboración de las preparaciones no sean tóxicos.

25 La administración intravenosa, intramuscular u oral es la forma preferida de uso. Las dosis en que se administran los compuestos de fórmula (I) en cantidades efectivas dependen de la naturaleza del ingrediente activo específico, la edad y los requerimientos del paciente y el modo de aplicación. En general, las dosis diarias que entran en consideración son de alrededor de 1 mg - 1000 mg, preferiblemente 5 mg - 500 mg, por día.

Los siguientes Ejemplos intentan ilustrar realizaciones preferidas de la presente invención pero no intentan poner límite a la invención.

30 Los correspondientes materiales de partida también están disponibles comercialmente o se pueden obtener por métodos conocidos en el campo (por ejemplo a partir de: DE 26 24 290; WO 98/0354; Chem. Pharm. Bull., 38(2), 350-354 (1990), Chiral Synthon Obtained with Pig Liver Esterase: Introduction of Chiral Centers into Cyclohexene Skeleton; J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1, 1411-1415 (1994), Asymmetric Synthesis of (-)-(1R,2S)-Cispentacin and Related cis- and trans-2-Amino Cyclopentane- and Cyclohexane-1-carboxylic Acids) o se puede obtener por métodos análogos a los métodos descritos anteriormente.

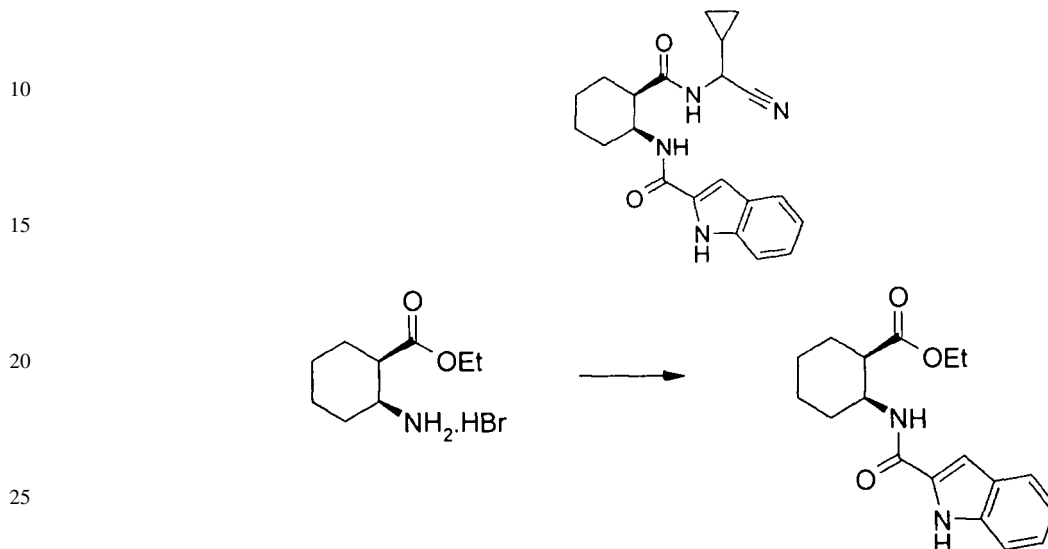
Abreviaciones/Acrónimos

40	Reactivo de Burgess	Hidróxido de (metoxycarbonilsulfamoil)-triethylamonio, sal interna
	DCM, CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
	DIC	Cloruro de 2-dimetilaminoisopropilo hidrocloreuro
45	DIPEA	N,N-Diisopropiletilamina
	DMAP	4-Dimetilaminopiridina
	DMF	N,N-Dimetilformamida
50	EDCI	1-(3-Dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida hidrocloreuro
	HOBT	1-Hidroxibenzotriazol hidrato
55	MEOH	Metanol
	NMM	N-Metilmorfolina
	NMP	1-Metil-2-pirrolidinona
60	TBS	Grupo protector terc-Butildimetilsililo
	TFA	Ácido trifluoroacético
65	THF	Tetrahidrofurano

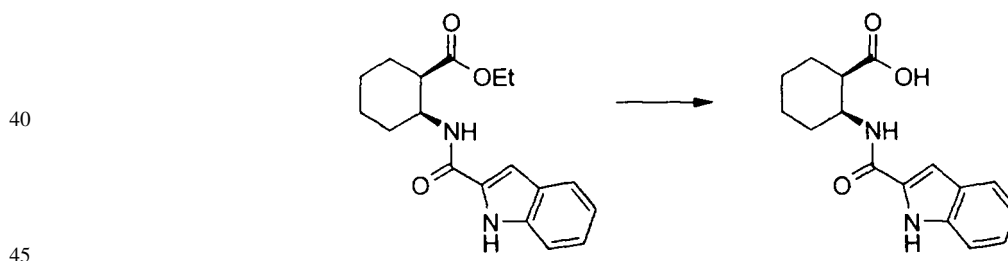
Ejemplo 1

(Método A)

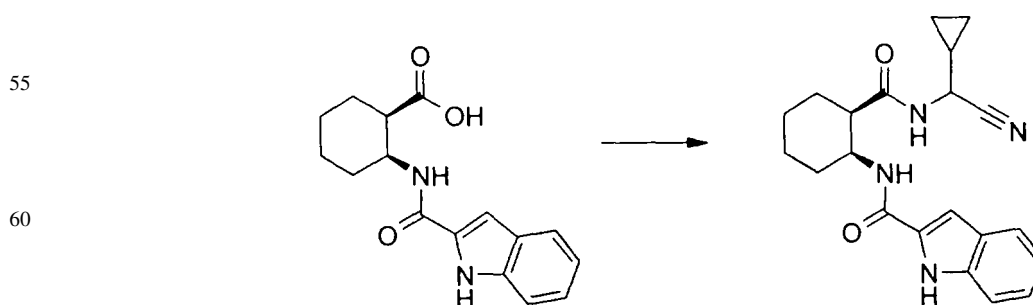
5 Síntesis de *N*-[(1*S*,2*R*)-2-({[ciano(ciclopropil)-metil]amino}-carbonil)ciclohexil]-1*H*-indol-2-carboxamida



30 A 300 mg (1,19 mmol) de la sal (1*R*,2*S*)-2-aminociclohexanocarboxilato de etilo HBr (Xu, Daquiang *et al.*, *Tetrahedron:Asymmetry* (1988), 9(10) 1635) disuelta en 8 mL de DMF se añadieron 192 mg (1,19 mmol) de ácido indol-2-carboxílico, 228 mg (1,19 mmol) de EDCI, 161 mg (1,19 mmol) de HOBT y 0,458 mL (4,16 mmol) de *N*-metilmorfolina. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se particionó entre acetato de etilo y agua, se secó en sulfato magnésico y se concentró para proporcionar (1*R*,2*S*)-2-[(1*H*-indol-2-ilcarbonil)amino]-ciclohexano-carboxilato de etilo.



50 La mezcla de reacción bruta se disolvió en 8 mL de metanol, y se añadieron 110 mg (2,62 mmol) de hidróxido de litio disueltos en 2 mL de agua. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche, se particionó entre diclorometano y HCl 1 N, se secó en sulfato magnésico y se concentró para proporcionar 220 mg de ácido (1*R*,2*S*)-2-[(1*H*-indol-2-ilcarbonil)amino]ciclohexanocarboxílico [educto 1], pureza por ¹H RMN. (66% tras dos pasos).



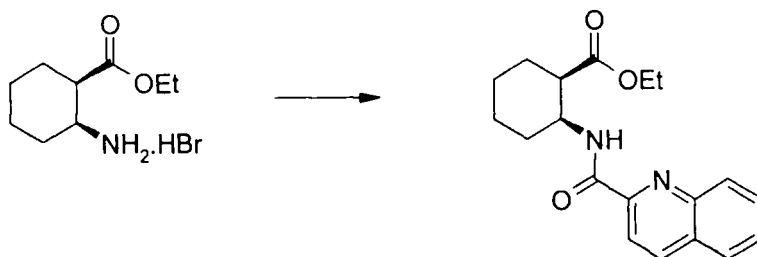
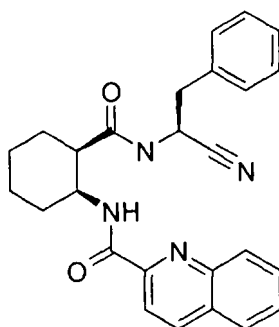
65 A 110 mg (0,38 mmol) del anterior ácido disueltos en 2 mL de DMF se añadieron 50 mg (0,38 mmol) de *R,S*-amino(ciclopropil)acetonitrilo [educto 2], 73 mg (0,38 mmol) de EDCI, 51 mg (0,38 mmol) de HOBT y 0,146 mL (1,33 mmol) de *N*-metilmorfolina. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se

particionó entre acetato de etilo y agua, se secó en sulfato magnésico y se concentró. La cromatografía en columna, eluyendo con 10% acetona en diclorometano, proporcionó 67 mg del compuesto del título *N*-[(1*S*,2*R*)-2-([ciano(ciclopropil)-metil]amino)carbonil)ciclohexil]-1*H*-indol-2-carboxamida, pureza del 93% por HPLC. (48%).

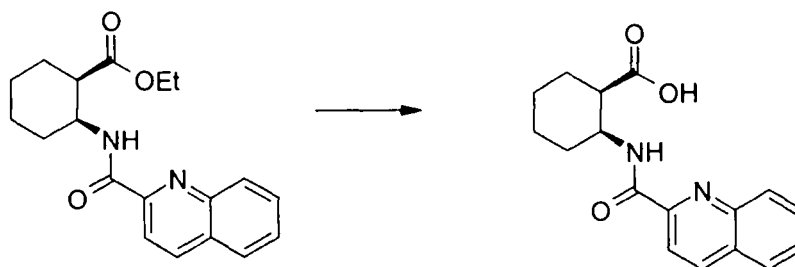
5 Ejemplo 2

(Método B-1)

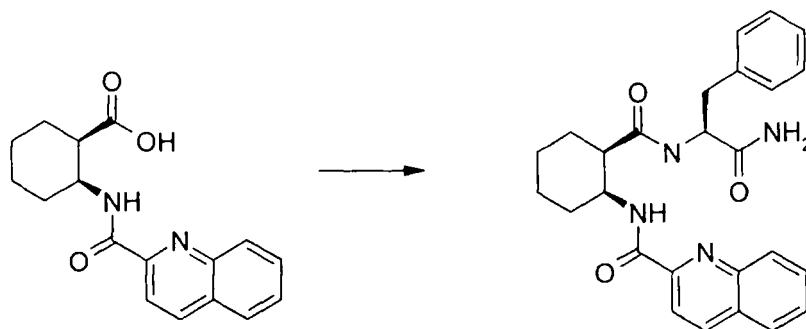
Síntesis de N-[(1S,2R)-2-([(1S)-1-ciano-2-feniletíl]-amino)carbonil)ciclohexil]quinolina-2-carboxamida



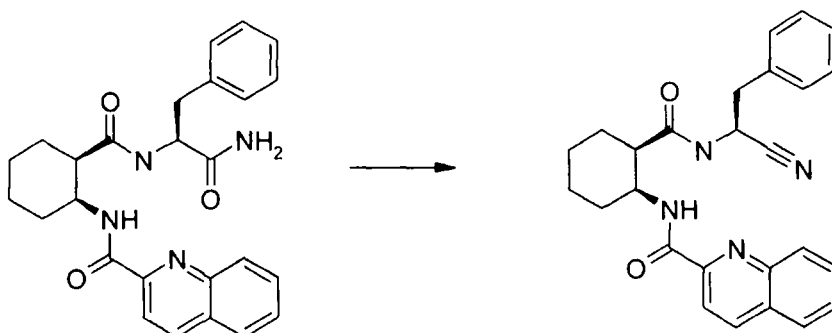
A 190 mg (0,75 mmol) de la sal (1*R*,2*S*)-2-aminociclohexanocarboxilato de etilo HBr disuelta en 5 ml de DMF se añadió 140 mg (0,80 mmol) de ácido quinaldico, 152 mg (0,79 mmol) de EDCI, 108 mg (0,80 mmol) de HOBT y 0,26 ml (2,37 mmol) de *N*-metilmorfolina. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se particionó entre acetato de etilo y agua, se secó en sulfato magnésico y se concentró para proporcionar 290 mg de (1*R*,2*S*)-2-[(1*H*-quino-2-ilcarbonil)amino]ciclohexano-carboxilato de etilo (bruto).



El material de reacción bruto anterior se disolvió en 8 ml de THF, y se añadieron 120 mg (2,86 mmol) de hidróxido de litio disueltos en 2 ml de agua. La mezcla de reacción se calentó a 60°C y se agitó durante toda la noche, se particionó entre diclorometano y HCl 1 N, se secó en sulfato magnésico y se concentró para proporcionar 260 mg de ácido (1*R*,2*S*)-2-[(1*H*-quino-2-ilcarbonil)amino]ciclohexano-carboxílico [educto 1].



A 260 mg (0,87 mmol) del anterior ácido disueltos en 5 ml de DMF se añadieron 140 mg (0,85 mmol) de L-fenilalaninamida [educto 2], 120 mg (0,88 mmol) de HOBT, 170 mg (0,88 mmol) de EDCI y 0,34 ml (3,06 mmol) de *N*-metilmorfolina. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se particionó entre acetato de etilo y agua, se secó en sulfato magnésico y se concentró para dar 388 mg del producto bruto en forma de un sólido de color blanco.

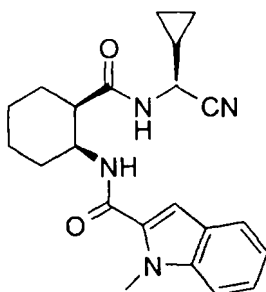


A la solución de 388 mg (0,87 mmol) del producto bruto a partir de la anterior en diclorometano (10 ml) se añadió reactivo de Burgess 210 mg (0,88 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Tras eliminar el diclorometano, el residuo se disolvió en 2 ml de MeOH y se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (hexano:acetato de etilo 1:1) para dar el producto en forma de una espuma de color blanco: 88 mg (0,21 mmol). Rendimiento del 27,5%.

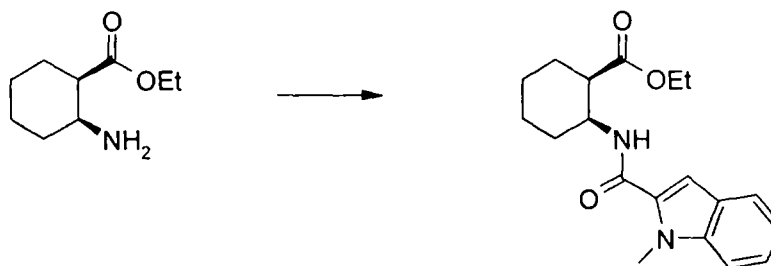
Ejemplo 3

(Método B-2)

Síntesis de *N*-[(1*S*,2*R*)-2-({[(*S*)-ciano(ciclopropil)-metil]amino}carbonil)ciclohexil]-1-metil-1*H*-indol-2-carboxamida



Este ejemplo ilustra la preparación de *N*-[(1*S*,2*R*)-2-({[(*S*)-ciano(ciclopropil)metil]amino}carbonil)-ciclohexil]-1-metil-1*H*-indol-2-carboxamida partiendo de *cis*-2-amino-1-ciclohexanocarboxilato de etilo y (*S*)-ciclopropil-glicinamida o alternativamente con *cis*-2-amino-1-ciclohexanocarboxilato de etilo y (*S*)-ciclopropilglicina nitrilo.



5

10

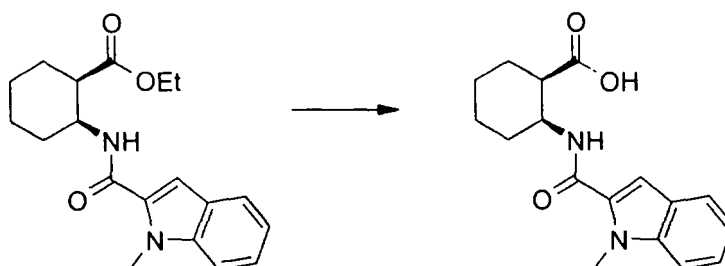
15

20

A una solución a 0°C de la sal *cis*-2-amino-1-ciclohexanocarboxilato de etilo HBr (9,03 g, 35,8 mmol), ácido 1-metilindol-2-carboxílico (6,18 g, 35,3 mmol), HOBT (5,45 g, 40,3 mmol), y EDCI*HCl (7,45 g, 38,9 mmol) en 70 mL de DMF anhidro se añadió *N*-metilmorfolina (7,8 mL, 71 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se trató con 140 mL de agua. Se añadieron 140 mL de acetato de etilo a la suspensión de color amarillo resultante y se agitó hasta que los sólidos se disolvieron. Se añadieron 140 mL adicionales de acetato de etilo y se separó la fase orgánica. La fase orgánica se lavó con dos porciones de 280 mL de HCl 0,5 M, 280 mL de salmuera, entonces se secó en sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar un sólido bruto de color amarillo. La purificación por cromatografía en columna (30:70, acetato de etilo:hexanos) proporcionó 10,9 g del producto en forma de sólido teñido de color verde pálido. Rendimiento: 90%, MS: 329 (M + H⁺), pf = 98,1-99,0°C.

25

30



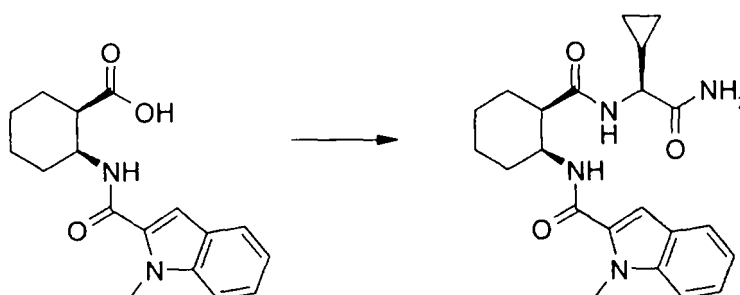
35

40

A una solución a 0°C del éster (10,9 g, 31,8 mmol) en 100 mL de THF se añadió una solución de hidróxido de litio hidrato (5,29 g, 126 mmol) en 100 mL de agua. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, entonces se puso lentamente en un matraz que contenía 150 mL de una solución 1M de HCl y se extrajo la suspensión resultante con 200 mL de acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se lavó con 200 mL de salmuera, se secó en sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar 9,49 g del producto en forma de sólido de color blanco. Rendimiento: 100%, MS: 301 (M + H⁺), pf= 196,0-198,9°C.

45

50

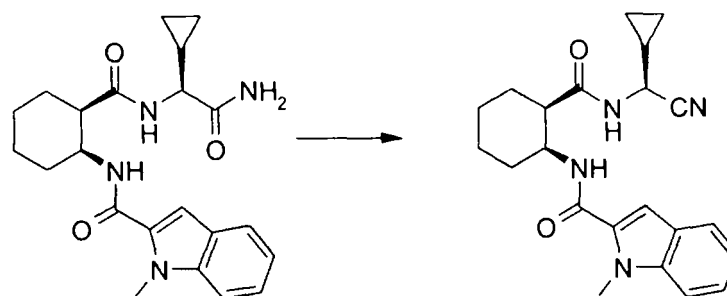


55

60

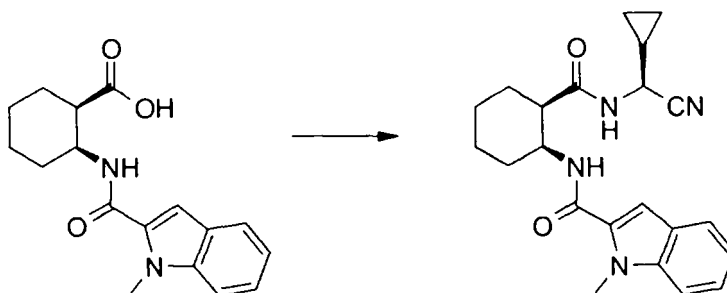
A una solución a 0°C del ácido carboxílico [educto 1] (10,23 g, 34,1 mmol), (*S*)-ciclopropilglicinamida [educto 2] (4,08 g, 35,7 mmol), HOBT (6,90 g, 51,1 mmol), y EDCI HCl (9,79 g, 51,1 mmol) en 60 mL de DMF anhidro se añadió *N*-metilmorfolina (3,7 mL, 37 mmol). La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se trató con 100 mL de agua. La suspensión se agitó durante 1 hora. El precipitado se filtró y se lavó con cantidades copiosas de HCl 1M seguido de cantidades copiosas de agua. El precipitado se secó al vacío para dar un sólido bruto de color blanco apagado. La purificación por cromatografía en gel de sílice (30:70, acetato de etilo:hexanos) proporcionó 2,00 g de la amida en forma de sólido de color blanco. Rendimiento: 84%, MS: 397 (M + H⁺), pf= 242,5-245,6°C.

65



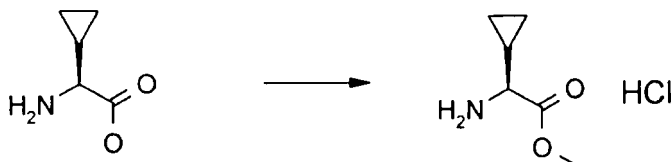
A una solución a 0°C de la amida (10,0 g, 25,2 mmol) y piridina anhidra (200 mL) se añadió anhídrido trifluoroacético (5,34 mL, 37,8 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min. a 0°C, entonces se añadió lentamente 250 mL de HCl 1M acuoso. Se añadió acetato de etilo (200 mL) y se descartó la fase acuosa. Se añadieron otros 200 mL de acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con HCl 1M acuoso HCl hasta que la fase acuosa se volvió ácida. La fase orgánica entonces se lavó con tres porciones de agua, una porción de salmuera, se secó con sulfato sódico, y se concentró para dar 9,80 g de un sólido bruto. La purificación inicial por cromatografía en columna (30:70, acetato de etilo:hexanos) proporcionó el producto (5,68 g, 59%) en forma de sólido de color blanco apagado. La recristalización (83:17, éter dietílico:cloroformo) dio 4,63 g del producto en forma de sólido de color blanco. Rendimiento: 48%, MS: 379 (M + H⁺), pf= 166,0-168,5°C.

Síntesis Alternativa



A una solución del ácido carboxílico [educto 1] (514 mg, 1,71 mmol), (S)-ciclopropilglicina nitrilo [educto 2] (300 mg, 2,26 mmol), HOBt (255 mg, 1,89 mmol) y EDCI hidrocloreuro (366 mg, 1,91 mmol) en DMF anhidro (8,0 mL) se añadió N-metilmorfolina (0,80 mL, 7,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, entonces se añadieron 40 mL de agua y se extrajo con 40 mL de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con dos porciones de 40 mL de HCl 1M y 40 mL de salmuera, se secó en sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar una espuma bruta de color blanco. La purificación por cromatografía en columna (40-50:60-50, acetato de etilo:hexanos) proporcionó el producto (341 mg, 53%) en forma de sólido de color blanco como una mezcla de diastereómeros 83:17 (proporción S:R en el estereocentro de glicina, tal como se determina por espectroscopia ¹H RMN).

Síntesis de (S)-ciclopropilglicina amida [educto 2]



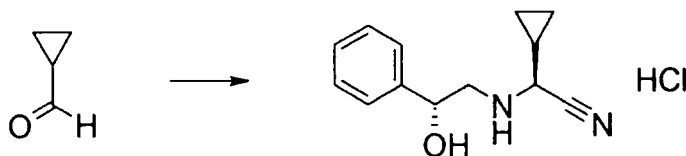
A una solución a 0°C de cloruro de tionilo (7,6 mL, 104 mmol) en metanol anhidro (750 mL) se añadió (S)-ciclopropilglicina (10,0 g, 86,9 mmol, Eastman Chemical Company, Kingsport, TN). La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y entonces se sometió a reflujo durante 4 hrs, entonces se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío para dar un sólido bruto. Los sólidos se lavaron con acetona para dar 8,94 g del producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 62%, MS: 130 (M + H⁺), pf= 134,0-135,9°C.



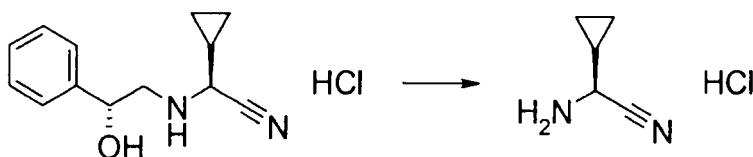
A una solución a 0°C de amoníaco en metanol (100 mL, 7M) en una bomba se añadió (*S*)-ciclopropilglicina etil éster HCl (5,04 g, 30,4 mmol). La bomba se selló y se puso en un baño de aceite a 70°C durante dos días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró hasta que se formó una suspensión. La suspensión se filtró y los sólidos recogidos se lavaron con metanol:acetona (1:1). Se obtuvo de este modo otro conjunto de sólidos a partir de la solución madre, y la combinación de sólidos se secó para dar 3,52 g del producto en forma de polvos de color blanco.

Rendimiento: 100%, MS: 115 ($M + H^+$), $pf = 225,0-231,0^\circ C$, $[\alpha]_D^{25} = +63,0$ (1,00, HCl 1M).

Síntesis de (*S*)-ciclopropilglicina nitrilo



A una solución de ciclopropilcarboxaldehído (10,27 g, 146,5 mmol) en 500 mL de cloruro de metileno anhidro se añadió (*R*)-fenilglicinol (20,06 g, 146,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, entonces se enfrió a $-26^\circ C$ con un baño de hielo seco/acetona. Se añadió lentamente cianuro de trimetilsililo (39,0 mL, 292 mmol) mediante una jeringa manteniendo la temperatura de reacción por debajo de $-23^\circ C$. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Se añadieron 100 mL de metanol y 150 mL de HCl 1M y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó con 150 mL de hidróxido sódico 1M, la fase orgánica se separó y se lavó con 400 mL de agua, se secó en sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar un líquido de color amarillo. El producto se aisló en forma de la sal monohidrocloruro por tratamiento de la amina libre en cloruro de metileno con HCl 1M en éter para dar 34,24 g de un sólido de color blanco en forma de una mezcla de diastereómeros 83:17 (proporción *S*:*R* en el estereocentro de la glicina, tal como se determina mediante espectroscopia 1H RMN). Rendimiento: 93%, MS: 217 ($M + H^+$), $pf = 106,0-108,1^\circ C$.



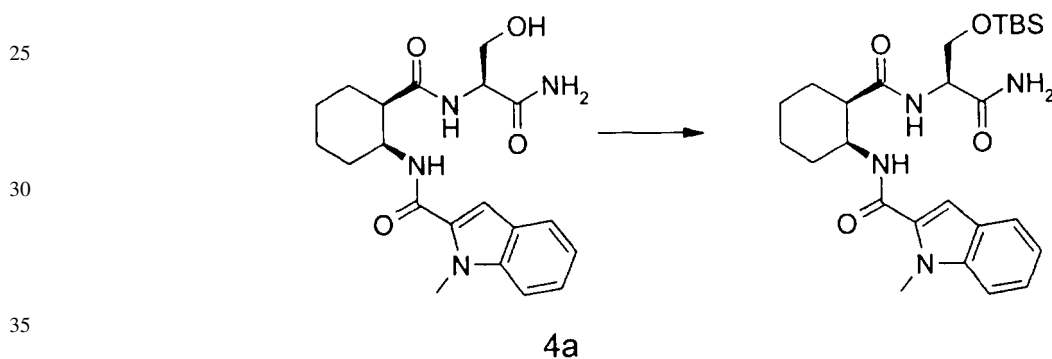
A una solución a 0°C del aducto de glicinol (5,00 g, 19,8 mmol) en 70 mL de metanol y 35 mL de cloruro de metileno se añadió el tetracetato principal (9,15 g, 20,6 mmol) en porciones durante un período de 1 minuto. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0°C y la suspensión resultante se filtró a través de un filtro de celite. Los sólidos recogidos se lavaron con 2x100 mL de cloruro de metileno y la fase orgánica se separó, se lavó con 200 mL de agua, se secó en sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar la imina (3,55 g, 97%) en forma de un líquido transparente. La imina se hidrolizó directamente para dar el ciclopropilglicina nitrilo por disolución en éter y tratamiento con HCl 1M en un baño de hielo. La hidrólisis fue seguida de TLC por monitorización de la desaparición de la imina ($R_f = 0,43$, 10:90 EtOAc:hexanos). Tras finalizar la hidrólisis, se separó la fase acuosa, se lavó con éter, entonces se concentró cuidadosamente en el rotavapor (baño de agua 30-42°C) y se concentró al vacío para dar el producto en forma de un sólido de color blanco higroscópico.

Ejemplo 4

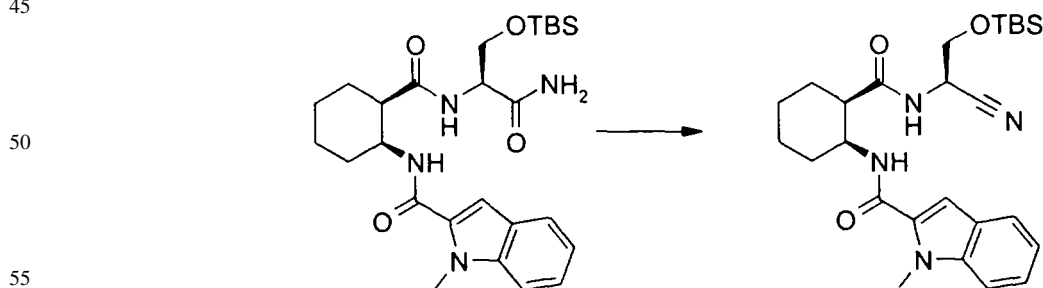
(Método B-3)

5 Síntesis de *N*-[(1*S*,2*R*)-2-({[(1*R*)-1-ciano-2-hidroxietyl]amino}carbonil)ciclohexil]-1-metil-1*H*-indol-2-carboxamida

20 Este ejemplo ilustra la preparación de *N*-[(1*S*,2*R*)-2-({[(1*R*)-1-ciano-2-hidroxietyl]amino}carbonil)ciclohexil]-1-metil-1*H*-indol-2-carboxamida partiendo de la amida, 4a, elaborada a partir de un procedimiento análogo al del Ejemplo 2.

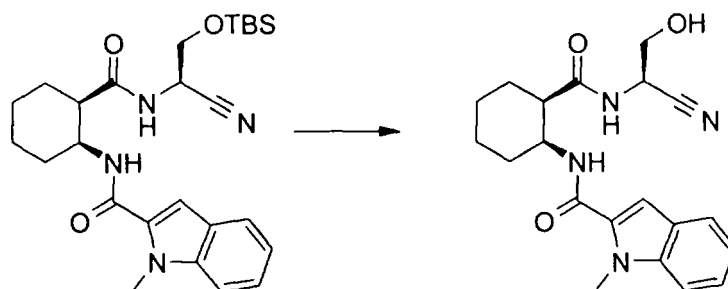


40 A una solución de la hidroxiamida (231 mg, 0,598 mmol) en DMF anhidro (4 mL) se añadieron cloruro de *tert*-butildimetilsililo (178 mg, 1,18 mmol) e imidazol (87 mg, 1,28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadieron agua (20 mL) y acetato de etilo (20 mL) y se descartó la fase acuosa. La fase orgánica se lavó con dos porciones de agua, se secó con sulfato sódico, y se concentró para dar un líquido bruto. La purificación por cromatografía en columna (5:95, metanol:diclorometano) proporcionó 250 mg del producto en forma de un líquido transparente. Rendimiento: 83%.



60 A una solución a 0°C de la amida (0,25 g, 0,50 mmol) en piridina anhidra (6 mL) se añadió anhídrido trifluoroacético (0,20 mL, 1,4 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción de color amarillo resultante se agitó a 0°C durante 10 min, entonces se añadieron 20 ml de HCl 1M. A la suspensión lechosa resultante se añadieron 25 mL de acetato de etilo y se descartó la fase acuosa. La fase orgánica se lavó con dos porciones de 20 mL de HCl 1M y 20 mL de salmuera, se secó en sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar un líquido de color amarillo. La purificación por cromatografía en columna (20-40:80-60, acetato de etilo:hexanos) proporcionó 127 mg del producto en forma de una espuma de color blanco. Rendimiento: 53%, MS: 483.3 (M + H⁺).

65

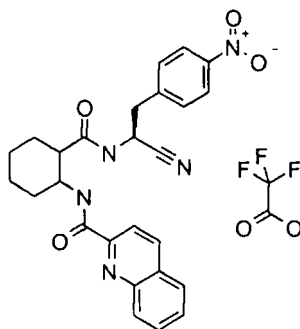


A una solución a 0°C del TBS-éter (117 mg, 0,242 mmol) en 6 mL de THF anhidro se añadió una solución 1M de fluoruro de *tert*-butilamonio (0,30 mL, 0,30 mmol) en THF. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (5:95, metanol:diclorometano) para dar 86 mg del producto en forma de un sólido espumoso de color blanco. Rendimiento: 96%, MS: 369 (M + H⁺), pf= 78,4-79,0°C.

Ejemplo 5

(Método C)

Síntesis de N-[2-(((1S)-1-ciano-2-(4-nitrofenil)-etil]amino)carbonil)ciclohexil]quinolina-2-carboxamida trifluoroacetato

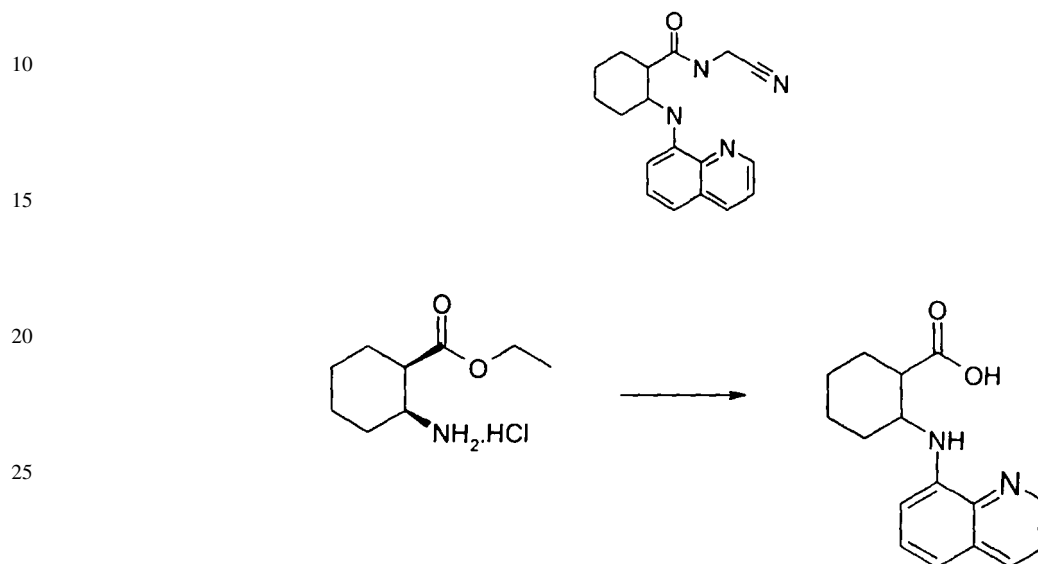


A 5,033 g de resina de poliestireno Rink 9H-fluoren-9-ilmetoxi-2,4-dimetoxifenil(4-hidroxibencil)carbamato en un sifón grande de vidrio se añadió 20% piperidina/DMF (80 mL). La reacción se hizo burbujear son nitrógeno durante 30 minutos, se filtró, y se lavó tres veces con 80 mL de CH₂Cl₂, una vez con MeOH y de nuevo con CH₂Cl₂. Se añadió a la resina 3 eq de DIC (1,4 mL), 0,05 eq. de DMAP (1,3 mL de solución 0,116 M en THF), 3 eq. De *N*-[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]-4-nitrofenilalanina (3,9 gr). Entonces se suspendió la resina en CH₂Cl₂ (80 mL) y se hizo burbujear nitrógeno durante toda la noche. La reacción se filtró y se lavó 3 veces con 80 mL de CH₂Cl₂ y entonces con MeOH y de nuevo con CH₂Cl₂. Se añadió a la resina 80 mL de 20% piperidina/DMF. A la reacción se le hizo burbujear nitrógeno durante 30 min, se filtró y se lavó tres veces con 80 mL de CH₂Cl₂, entonces con MeOH y de nuevo con CH₂Cl₂. A la resina se añadieron 3 eq de EDCI (1,7 gr), 1 eq. De HOBt (0,41 gr), y 3 eq. de ácido (1R,2S)-2-[[2-[(1Z)-prop-1-enil]-3-vinil-1H-inden-1-il]metoxi]carbonil]amino}ciclohexano-carboxílico (3,3 gr). Entonces la resina se suspendió en NMP (80 mL) y se hizo burbujear durante toda la noche. La reacción entonces se filtró y se lavó tres veces con 80 mL de CH₂Cl₂, una vez con MeOH y de nuevo con CH₂Cl₂ y se dejó secar en un secador de vacío.

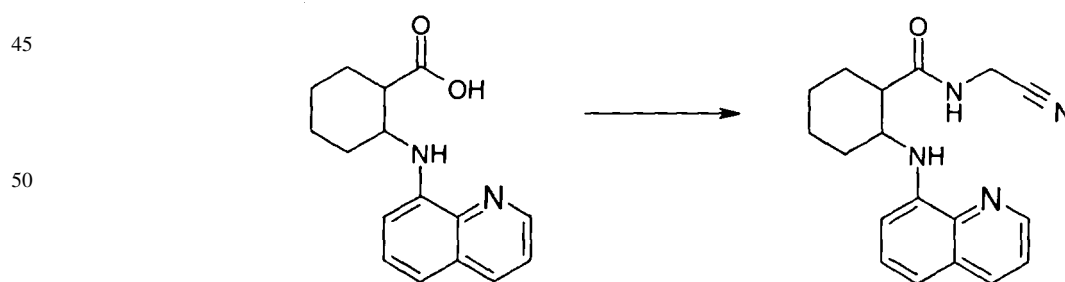
A 250 mg de esta resina en un vial de extracción de fase sólida se añadió 20% piperidina/DMF (2,5 mL). La reacción se dejó reposar durante 30 minutos, se filtró y se lavó tres veces con 4 mL de CH₂Cl₂, una vez con MeOH y de nuevo con CH₂Cl₂. A la resina se añadieron 3 eq de DIC (56 uL), 0,05 eq. de DMAP (52 uL de solución 0,116 M en THF), 3 eq. de ácido quinaldico (62,3 mg). La resina entonces se suspendió en CH₂Cl₂ (2,5 mL) y se dejó en el rotavapor durante toda la noche. La reacción se filtró y se lavó tres veces con 4 mL de CH₂Cl₂, una vez con MeOH y de nuevo con CH₂Cl₂. La resina entonces se trató con 10% TFA/CH₂Cl₂ (2,5 mL) durante 30 min, se filtró y se lavó dos veces con 2,5 mL de CH₂Cl₂. El filtrado se evaporó en un Speed-Vac y se disolvió en CH₂Cl₂ (2,5 mL). Se añadió reactivo de Burgess (2 eq, 57 mg) y la reacción se agitó durante toda la noche. La reacción se evaporó entonces en un Speed-Vac y se purificó por cromatografía líquida de alta presión de fase reversa para obtener un rendimiento de 1,8 mg de una muestra con una pureza de 95%.

Ejemplo 6

(Método D)

5 Síntesis de *N*-(cianometil)-2-(quinolin-8-ilamino)-ciclohexanocarboxamida

35 A un matraz Schlenk secado en un horno y relleno con argón se añadieron 726 mg (3,68 mmol) de la sal *cis*-2-amino-1-ciclohexanocarboxilato de etilo HCl, 56 mg (0,06 mmol, 2 mol% Pd) de Pd₂(dba)₃, 77 mg (0,12 mmol, 4 mol%) de *rac*-BINAP, 881 mg (9,17 mmol) de *tert*-butoxido sódico, 500 mg (3,06 mmol) de 8-cloroquinolina, y 7,5 mL de tolueno. El matraz se selló con un tapón de vidrio y una cámara de argón reemplazó la fuente. La mezcla de reacción entonces se calentó a 90°C y se agitó a esta temperatura durante 17 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se recogió en éster dietílico (35 mL), se lavó tres veces con salmuera saturada (30 mL), se secó en sulfato magnésico, y se concentró para proporcionar la mezcla de reacción bruta. La mezcla bruta se re-disolvió en acetato de etilo, se particionó entre acetato de etilo y HCl 1N, se secó en sulfato magnésico y se concentró para proporcionar 125 mg (15%) de ácido 2-(quinolin-8-ilamino)-ciclohexano-carboxílico tanto el isómero *cis* como el *trans* en una proporción 1:1. Confirmado por ¹H RMN.

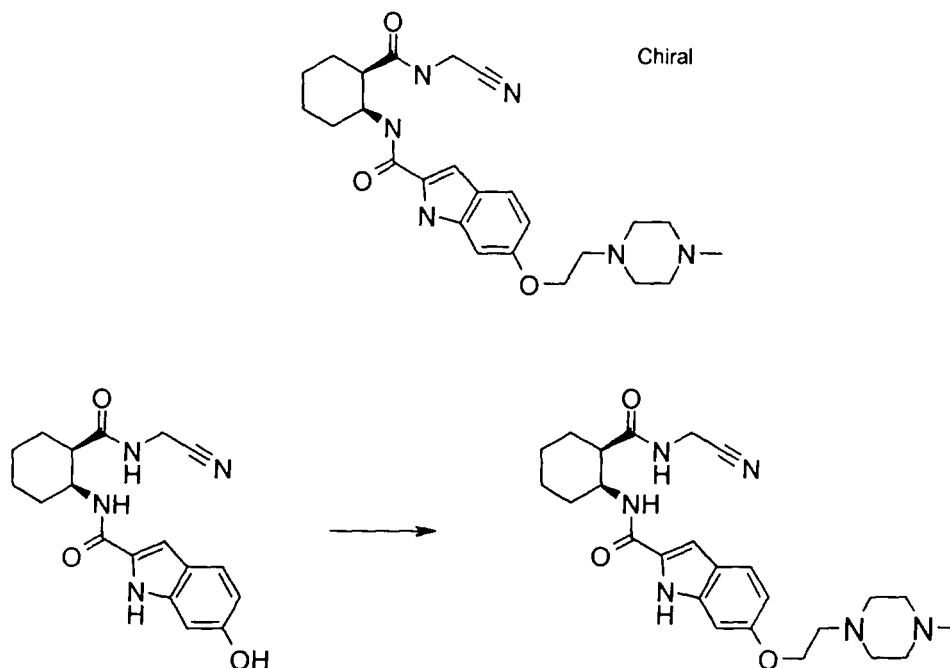


60 A 50 mg (0,19 mmol) del ácido anterior disueltos en 1,3 mL de DMF se añadieron 18 mg (0,19 mmol) de la sal aminoacetonitrilo HCl, 37 mg (0,19 mmol) de EDCI, 26 mg (0,19 mmol) de HOBT, y 0,09 mL (0,78 mmol) de *N*-metilmorfolina. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se particionó entre acetato de etilo y agua, se secó en sulfato magnésico y se concentró. La cromatografía en columna, eluyendo con un sistema de solventes hexano:acetato de etilo (7:3), y entonces con un sistema de solventes hexano:acetato de etilo (1:1), proporcionando 15 mg (25%) de la correspondiente mezcla de productos *cis/trans*, que es el compuesto del título *N*-(cianometil)-2-(quinolin-8-ilamino)ciclohexanocarboxamida, pureza de 99% por HPLC.

65

Ejemplo 7

Síntesis de *N*-((1*S*,2*R*)-2-[[*(*cianometil)amino]-carbonil]ciclohexil)-6-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-1*H*-indol-2-carboxamida



A 85 mg (0,25 mM) de [2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-amida del ácido 6-hidroxi-1*H*-indol-2-carboxílico en 5 ml de diclorometano a 0°C se añadieron 144 mg (1 mM) de 2-(4-Metil-piperazin-1-il)-etanol, 262 mg (1 mM) de trifenilfosfina y 131 mg (0,75 mM) de DEAD. Tras varias horas la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se purificó directamente en una placa de TLC preparativa y se eluyó con 10% metanol/diclorometano. El producto entonces se particionó entre HCl 1 M y acetato de etilo, la fase acuosa se neutralizó y se extrajo con acetato de etilo, se secó en sulfato magnésico y depuró para dar 18,9 mg de [2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-amida del ácido 6-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-1*H*-indol-2-carboxílico.

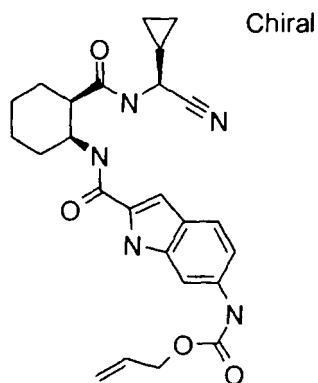
De forma similar se prepararon:

N-((1*S*,2*R*)-2-[[*(*cianometil)amino]carbonil]ciclohexil)-1-metil-6-(2-morfolin-4-iletoxi)-1*H*-indol-2-carboxamida usando el acoplamiento de Mitsunobu con 2-Morfolin-4-il-etanol.

N-((1*S*,2*R*)-2-[[*(*cianometil)amino]carbonil]ciclohexil)-6-(2-morfolin-4-iletoxi)-1*H*-indol-2-carboxamida usando el acoplamiento de Mitsunobu con 2-morfolin-4-il-etanol.

Ejemplo 8

Síntesis de alil 2-((1*S*,2*R*)-2-((*S*)-ciano(ciclopropil)metil)amino}carbonil)ciclohexil]amino}-carbonil)-1*H*-indol-6-ilcarbamato



A 2,0 g (8,96 mmol) de 4-aminobencilalcohol disuelto en 25 mL de diclorometano y 1,81 mL (2,5 eq., 22,4 mmol) de piridina a 0°C se añadieron 950 μ L (8,96 mmol) de cloroformiato de alilo. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h, se particionó entre diclorometano y agua, se secó en sulfato magnésico y se concentró. El producto se purificó usando cromatografía en columna, eluyendo con 40% de acetato de etilo/hexano, para proporcionar 2,154 g del 4-aminobencil alcohol con aliloxicarbonilo protegido, en forma de aceite incoloro.

A 2,154 g (10,39 mmol) del anterior compuesto disuelto en 40 mL de diclorometano a 0°C se añadió 4,41 g (10,39 mmol) de peryodinano de Dess-Martin. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h, se particionó entre diclorometano y agua, se secó en sulfato magnésico y se concentró. El producto se purificó usando cromatografía en columna, eluyendo con 40% acetato de etilo/hexano, para proporcionar 1,726 g de 2 (alil 4-formilfenilcarbamato), en forma de aceite incoloro.

A una solución de 689 mg (10,13 mmol) etóxido sódico en 5 mL de etanol absoluto a 0°C se añadió una solución de 500 mg (2,44 mmol) de 2 y 1,25 g (9,75 mmol) de etilazidoacetato disuelto en 5 mL de etanol absoluto y 1 mL de tetrahidrofurano gota a gota durante 5 minutos. La mezcla se agitó a 0°C durante 1,5 h, entonces se particionó entre acetato de etilo y HCl 1 N hasta neutralizar. La fase orgánica se secó en sulfato magnésico, se concentró y se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 25% de acetato de etilo/hexano para proporcionar 385 mg de 3 ((2E)-3-(4-((aliloxi)carbonil)amino)fenil)-2-azidoprop-2-enoato de etilo) en forma de un sólido de color amarillo.

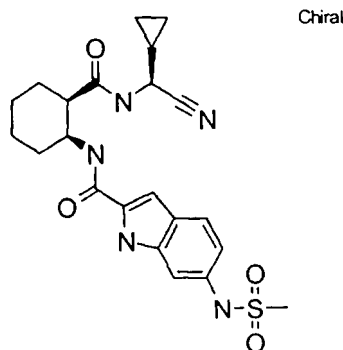
Se disolvieron 385 mg (1,217 mmol) de 3 en 25 mL de tolueno (solución ~0,05 M). La mezcla se calentó a 80°C durante 2 h, se enfrió, y se concentró. La purificación por cromatografía en columna, eluyendo con 25% acetato de etilo/hexano proporcionó 134 mg de 4 (6-((aliloxi)-carbonil)amino)-1H-indol-2-carboxilato de etilo) en forma de sólido de color amarillo.

A 134 mg (0,465 mmol) de 4 disuelto en 5 mL de metanol se añadieron 43 mg (1,023 mmol) de hidróxido de litio disuelto en 1 mL de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se particionó entre acetato de etilo y HCl 1 N hasta neutralizar, se secó en sulfato magnésico y se concentró para proporcionar 118 mg de 5 (ácido 6-((aliloxi)carbonil)amino)-1H-indol-2-carboxílico), en forma de sólido incoloro.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 pero reemplazando el ácido indol-2-carboxílico con 5 se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido incoloro.

Ejemplo 9

Síntesis de N-[(1S,2R)-2-((S)-ciano(ciclopropil)-metil)amino]carbonil)ciclohexil]-6-[(metilsulfonyl)amino]-1H-indol-2-carboxamida



A 4,97 g (40,35 mmol) de 4-aminobencilalcohol disuelto en 30 mL de se añadieron 9,69 g (44,39 mmol) de di-terc-butil dicarbonato. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se particionó entre acetato de etilo y agua, se secó en sulfato magnésico y se concentró para proporcionar 8,4 g de 4-aminobencil alcohol t-butiloxicarbonil-protégido, en forma de sólido incoloro.

A 4,79 g (21,65 mmol) del anterior compuesto disuelto en 50 mL de diclorometano se añadieron 9,19 g (21,65 mmol) de peryodinano de Dess-Martin. La mezcla se agitó durante 2 h, se particionó entre diclorometano y agua, se secó en sulfato magnésico y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 25% acetato de etilo/hexano, para proporcionar 3,0 g de 6 (terc-butil 4-formilfenilcarbamato) en forma de sólido incoloro.

A una solución de 13,45 mmol de metóxido sódico en 6 mL de metanol absoluto a 0°C se añadió una solución de 717 mg (3,24 mmol) de 6 y 1,49 g (12,96 mmol) de metilazidoacetato disuelto en 6 mL de metanol absoluto gota a gota durante 5 minutos. La mezcla se agitó a 0°C durante 6 h, entonces se particionó entre acetato de etilo y ácido acético hasta neutralizar. La fase orgánica se secó en sulfato magnésico, se concentró y se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 25% acetato de etilo/hexano para proporcionar 551 mg de 7 ((2E)-2-azido-3-{4-[(terc-butoxicarbonil)amino]fenil}prop-2-enoato de metilo) en forma de sólido de color amarillo.

Se disolvieron 851 mg (2,67 mmol) de 7 en 40 mL de tolueno. La mezcla se calentó a 80°C durante 2 h, se enfrió, y se concentró. La purificación por cromatografía en columna, eluyendo con 25% acetato de etilo/hexano proporcionando 551 mg de 8 (6-[(terc-butoxicarbonil)amino]-1H-indol-2-carboxilato de metilo) en forma de sólido de color amarillo.

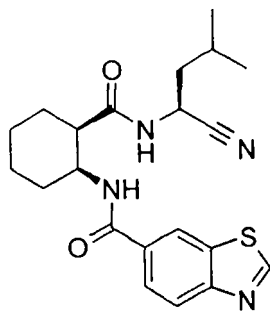
A 551 mg de 8 disueltos en 15 mL de diclorometano se añadieron 5 mL de anhídrido trifluoroacético, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla se particionó entre diclorometano e hidróxido sódico 1 N hasta neutralizar, se secó en sulfato magnésico y se concentró. Se obtuvieron 360 mg de 6-amino-1H-indol-2-carboxilato de metilo bruto. A 200 mg (1,05 mmol) del producto bruto disuelto en 5 mL de diclorometano y 340 µL de piridina a 0°C se añadieron 81 µL de cloruro de metanosulfonilo. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h, se particionó entre diclorometano y ácido clorhídrico 1 N hasta neutralizar, se secó en sulfato magnésico y se concentró para obtener 333 mg de 9 (6-[(metilsulfonil)amino]-1H-indol-2-carboxilato de metilo) en forma de producto bruto.

A 333 mg (1,24 mmol) de 9 disueltos en 8 mL de metanol se añadieron 130 mg (3,10 mmol) de hidróxido de litio disuelto en 2 mL de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se particionó entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 N, se secó en sulfato magnésico y se concentró para obtener 230 mg de 10 (ácido 6-[(metilsulfonil)amino]-1H-indol-2-carboxílico).

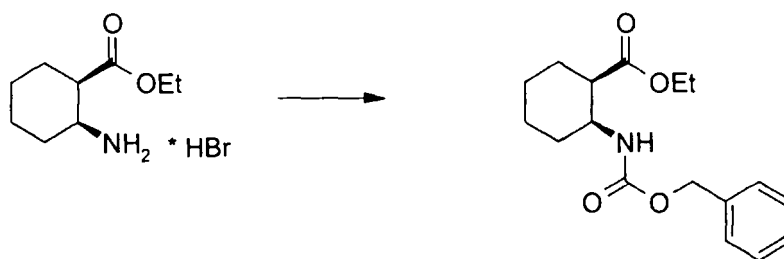
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 pero reemplazando el ácido indol-2-carboxílico con 10 se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido incoloro.

Ejemplo 10

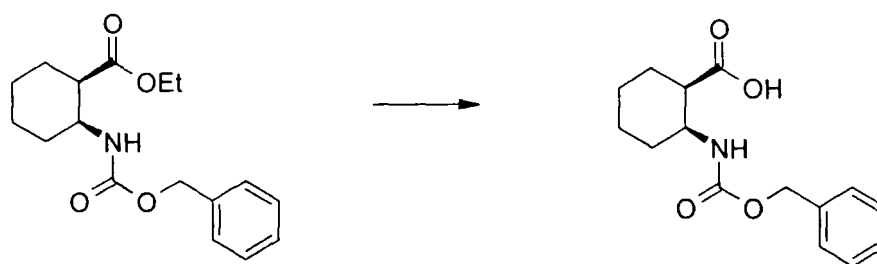
Síntesis de N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-3-metilbutil]amino}carbonil)ciclohexil]-1,3-benzotiazol-6-carboxamida



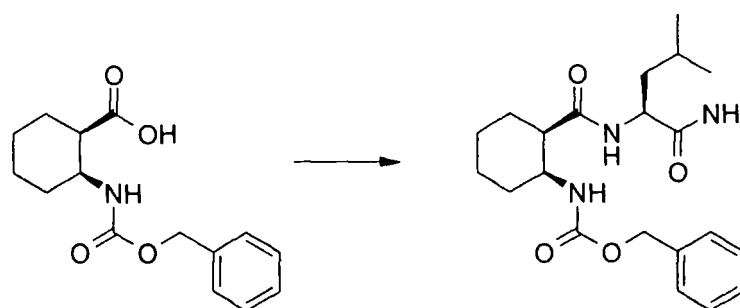
Este ejemplo ilustra la síntesis de *N*-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-3-metilbutil]amino}carbonil)ciclohexil]-1,3-benzotiazol-6-carboxamida partiendo de *cis*-2-amino-1-ciclohexanocarboxilato de etilo.



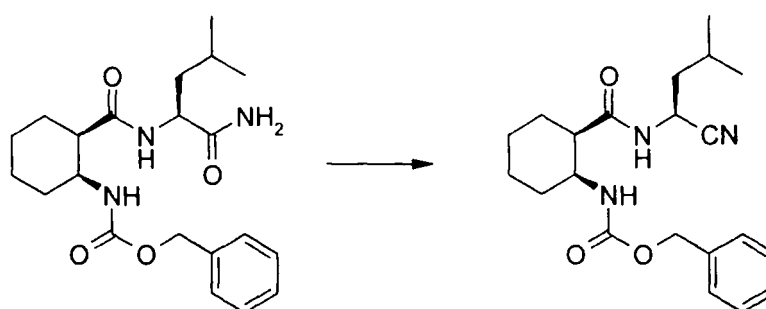
A una solución a 0°C de la sal *cis*-2-amino-1-ciclohexanocarboxilato de etilo HBr (22,34 g, 88,6 mmol) en 250 mL de cloruro de metileno, se añadió bencilcloroformiato (12,6 mL, 88,3 mmol) y 250 mL de una solución de carbonato sódico acuoso. La mezcla de reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. La fase orgánica se separó y se lavó con 250 mL de agua, se secó en sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar un líquido bruto. El producto se purificó por cromatografía en columna (10-50:90-50 acetato de etilo/hexanos) para dar 26,45 g de un líquido claro. Rendimiento: 98%, MS: 306 (M + H⁺).



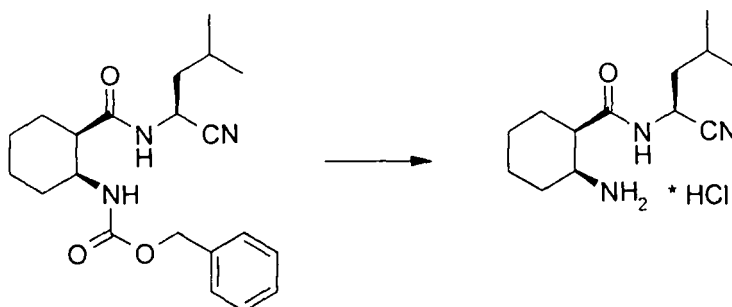
El éster (26,45 g, 86,62 mmol) se disolvió en 250 mL de tetrahidrofurano y se trató con una solución de hidróxido de litio monohidrato (10,65 g, 256 mmol) en 250 mL de agua y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se neutralizó con 300 mL de una solución de HCl 1N. Se añadió acetato de etilo (400 mL) y la fase orgánica se separó, se secó en sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar un sólido bruto. El producto se purificó por recristalización a partir de acetato de etilo/hexanos para dar 19,60 g de un sólido blanco. Rendimiento: 82%, MS: 278 (M + H⁺), pf= 120,1-123,1°C.



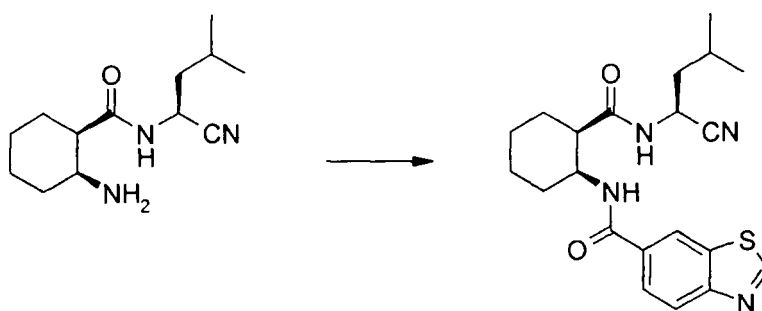
A una solución del ácido carboxílico (10,2 g, 36,9 mmol), L-Leucina-amida hidrocloreuro (6,18 g, 40,5 mmol), EDCI hidrocloreuro (5,48 g, 40,6 mmol), y HOBT (5,48 g, 40,6 mmol) en 100 mL de DMF anhidro se añadió *N*-metilmorfolina (12,0 mL, 109 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, entonces se añadieron 300 mL de agua y 400 mL de acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se lavó con dos porciones de 300 mL de una solución 0,5 M de HCl, 300 mL de agua, entonces se secó en sulfato sódico, se filtró y se recristalizó a partir de acetato de etilo/hexanos para dar 13,2 g del producto en forma de sólido de color blanco. Rendimiento: 92%, MS: 412 (M + Na⁺), pf= 188,0-189,5°C.



A una solución a 0°C de la amida (13,2 g, 33,9 mmol) en 150 mL de piridina anhidra se añadieron anhídrido trifluoroacético (5,50 mL, 38,9 mmol) gota a gota lentamente durante un período de 3 min. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min y entonces se puso en una mezcla de hielo y una solución 1N de HCl. La mezcla se extrajo con 500 mL de acetato de etilo, y se lavó con tres porciones de 400 mL de HCl 1N, 400 mL de agua, se secó en sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar un sólido bruto. La recristalización a partir de acetato de etilo/hexanos dió 11,3 g del producto en forma de sólido de color blanco. Rendimiento: 90%, MS: 394 (M + Na⁺), pf= 103,6-106,5°C.



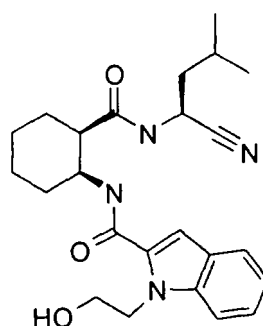
Una solución del carbamato (11,3 g, 30,4 mmol) y paladio en carbón activo (1,0 g, 10% en peso) en 250 mL de acetato de etilo se agitó durante 24 h bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de celite, se concentró, entonces se trató con una solución 1N de HCl en éter (35 mL). La suspensión resultante se filtró y se secó para dar 5,96 g de la sal de hidrocloreuro del producto en forma de un polvo de color blanco higroscópico. Rendimiento: 72%, MS: 238 (M + H⁺), pf= 133,3-135,0°C.



A una solución de la amina (220 mg, 0,927 mmol), ácido 1,3-benzotiazol-6-carboxílico (184 mg, 1,03 mmol), EDCI hidrocloreuro (195 mg, 1,02 mmol), HOBt (140 mg, 1,04 mmol) en 6,0 mL de DMF se añadió *N*-metilmorfolina (0,3 mL, 2,73 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se particionó entre 30 mL de agua y 30 mL de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con dos porciones de 30 mL de una solución 1N de HCl, 30 mL de agua, se secó en sulfato sódico, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (metanol/cloruro de metileno, 3:97) para dar 297 mg del producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 80%, MS: 399 (M + H⁺), pf= 199,6-201,2°C.

Ejemplo 11

Síntesis de N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-3-metilbutil]amino}carbonil)ciclohexil]-1-(2-hidroxietil)-1H-indol-2-carboxamida

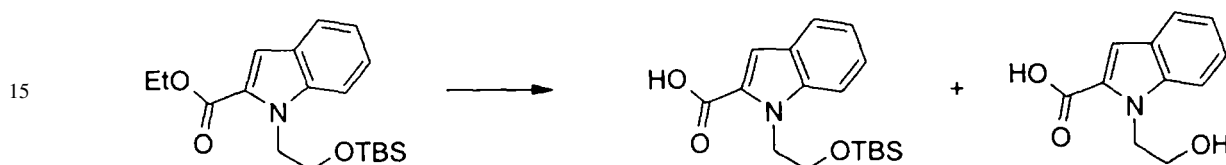


Este ejemplo ilustra la síntesis de *N*-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-3-metilbutil]amino}carbonil)ciclohexil]-1-(2-hidroxietil)-1H-indol-2-carboxamida partiendo de indol-2-carboxilato de etilo.

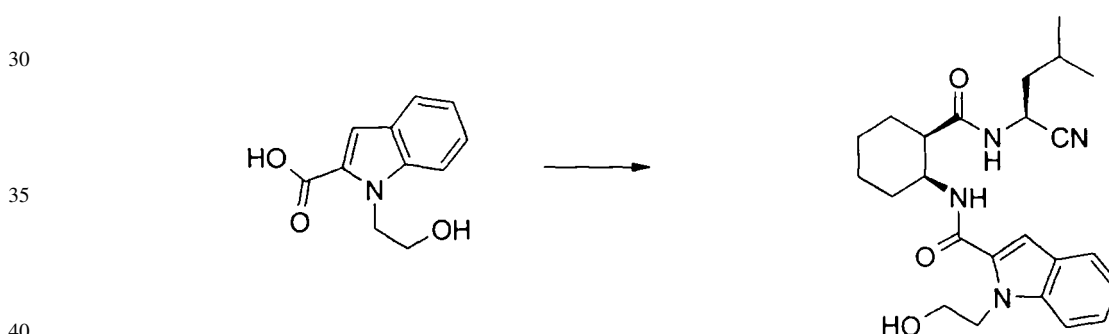


A una solución a 0°C de indol-2-carboxilato de etilo (2,82 g, 14,9 mmol) en 25 mL de DMF anhidro, se añadió hidruro sódico en polvo (0,45 g, 17,8 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó hasta que el desprendimiento de gas decreció (10 min), entonces se añadió (2-Bromoetoxi)-*tert*-butildimetilsilano (3,50 mL, 16,3 mmol).

La mezcla de reacción se puso en un baño de aceite a 30°C durante 3 h. Se añadió una cantidad adicional de (2-Bromoetoxi)-*tert*-butildimetilsilano (0,50 mL, 2,33 mmol) y se alcanzó una temperatura en el baño de aceite de 52°C durante 2 h. La mezcla de reacción enfriada se puso en una disolución de hielo y se extrajo con 250 mL de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con dos porciones de 250 mL de salmuera, se secó en sulfato sódico, se filtró, se concentró, y se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/hexanos, 10:90) para dar 3,88 g del producto en forma de un líquido claro. Rendimiento: 75%, MS: 348 (M + H⁺).



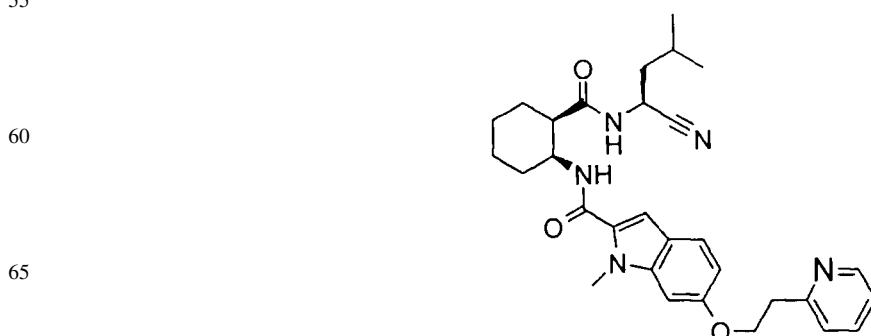
A una solución del anterior éster (3,82 g, 11,0 mmol) en 40 mL de THF se trató con una solución de hidróxido de litio monohidrato (2,20 g, 52,9 mmol) en 40 mL de agua y 20 mL de metanol. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 10 min, entonces se enfrió y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se puso en una mezcla de hielo y una solución 1N de HCl, y se extrajo con 50 mL de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con 100 mL de agua, se secó en sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar 2,50 g de un sólido de color blanco en forma de la mezcla 1:1 de dos productos ácidos carboxílicos (tal como se determina por espectroscopia ¹H RMN). La mezcla se usó en la próxima acoplación sin necesidad de purificación.



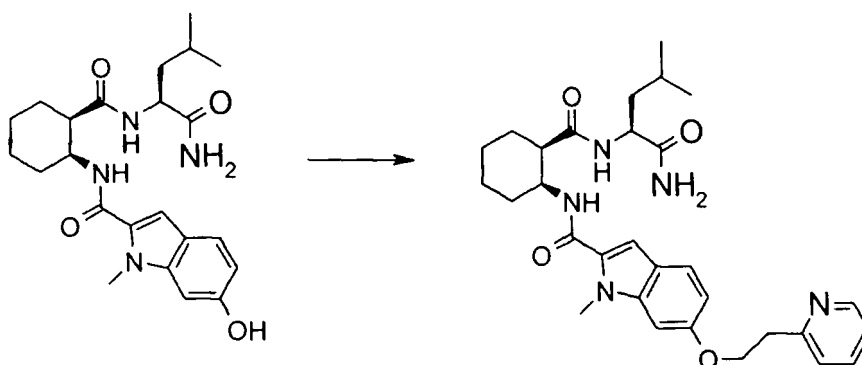
El anterior ácido carboxílico (0,67 g, 1,63 mmol, como la mezcla 1:1 de alcohol/sililéter, ver esquema previo), amina (0,45 g, 1,90 mmol), EDCI hidrocloreuro (0,42 g, 2,20 mmol), HOBT (0,28 g, 2,07 mmol), y *N*-metilmorfolina (0,50 mL, 4,55 mmol) en 18 mL de DMF anhidro, se agitaron a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se particionó entre 50 mL de agua y 50 mL de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con dos porciones de 50 mL de HCl 1N, 50 mL de agua, entonces se secó en sulfato sódico, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (40:60 acetato de etilo/hexanos) para dar 184 mg del producto en forma de sólido espumoso de color blanco. Rendimiento: 27%, MS: 425.2 (M + H⁺), pf= 59,0-63,5°C.

Ejemplo 12

N-[*(1S,2R)*-2-({[*(1S)*-1-ciano-3-metilbutil]amino}carbonil)-ciclohexil]-1-metil-6-(2-piridin-2-iletoxi)-1*H*-indol-2-carboxamida, Compuesto 4-3



Este compuesto se prepara a partir de una modificación del método B-2. Un intermediario del Método B-2, *N*-[(1*S*,2*R*)-2-([(1*S*)-1-carboxamida-3-metilbutil]amino)-carbonil)ciclohexil]-6-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxamida, se sometió a un acoplamiento de Mitsunobu.



A un matraz bajo nitrógeno se añadió 0,10 g (0,23 mM) de *N*-[(1*S*,2*R*)-2-([(1*S*)-1-carboxamida-3-metilbutil]amino)carbonil)ciclohexil]-6-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxamida, 0,122 g (0,47 mM) de trietilfosfina y 0,057 g (0,47 mM) de 2-piridin-2-iletanol con 3 ml de dimetilformamida. El matraz se enfrió en un baño de hielo con sal. Se añadieron 0,074 ml (0,47 mM) de azodicarboxilato de dietilo en cuatro porciones cada veinte minutos. Se añadieron adicionalmente del mismo modo 0,122 g de trietilfosfina, 0,057 g de 2-piridin-2-iletanol y 0,074 ml de dietil azodicarboxilato. Tras agitar durante toda la noche a temperatura ambiente se añadieron 0,122 g adicionales de trietilfosfina y 0,074 ml de dietilazodicarboxilato a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío para eliminar el solvente y se añadieron 25 ml de acetato de etilo. Éste se extrajo tres veces con 25 ml de ácido clorhídrico 0,1 M, se descartó la fase orgánica y los extractos se trataron con carbonato sódico acuoso hasta un pH de 8 y se extrajo tres veces con 25 ml de acetato de etilo. Los extractos se secaron en sulfato magnésico, el solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por TLC preparativa en gel de sílice eluyendo con 5% metanol 95% diclorometano para dar *N*-[(1*S*,2*R*)-2-([(1*S*)-1-carboxamida-3-metilbutil]amino)carbonil)ciclohexil]-1-metil-6-(2-piridin-2-iletoxi)-1*H*-indol-2-carboxamida.

Este producto, *N*-[(1*S*,2*R*)-2-([(1*S*)-1-carboxamida-3-metilbutil]amino)carbonil)ciclohexil]-1-metil-6-(2-piridin-2-iletoxi)-1*H*-indol-2-carboxamida se convirtió mediante el paso final del Método B-2 en la *N*-[(1*S*,2*R*)-2-([(1*S*)-1-ciano-3-metilbutil]amino)carbonil)ciclohexil]-1-metil-6-(2-piridin-2-iletoxi)-1*H*-indol-2-carboxamida deseada.

Ejemplo 13

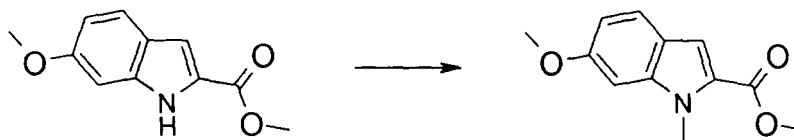
Síntesis de intermediarios

Ácido 6-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

Este ácido carboxílico se usó para preparar los compuestos 2-4, 2-6, 2-14, 2-18, 2-19, 4-2, 4-3 y 4-4.

Paso 1

N-Metilación



A un matraz bajo nitrógeno se añadieron 3,0 gramos (60%, 75,2 mM) de hidruro sódico. El sólido se trató dos veces con hexano y se añadieron 30 ml de DMF. Se añadió en porciones una solución de 14,03 g (68,4 mM) de éster metílico del ácido 6-metoxi-1*H*-indol-2-carboxílico en 15 ml de DMF. Tras que parara el desprendimiento de gas la mezcla se puso en un baño de hielo y se añadieron 14,07 g de (99,13 mM) g yodometano mezclado con 5 ml de DMF. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La reacción se paró con la adición de agua y una pequeña cantidad de HCl acuoso. El DMF se eliminó al vacío y el residuo se particionó entre agua y acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se secó en sulfato magnésico, se depuró y el sólido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice. (gradiente de 10 a 30% acetato de etilo/hexano) para dar éster metílico del ácido 6-metoxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico, 13,47 g, (M/S 220,2, M+H) en forma de sólido de color blanco. Este compuesto se hidrolizó al ácido carboxílico y se usó para preparar los compuestos 1-24, 1-33, 1-34, y 2-15.

Paso 2

Escisión del grupo 6-metoxilo y éster metílico

A un matraz bajo nitrógeno se añadieron 576 mg (2,63 mM) de éster metílico del ácido 6-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxílico y 30 ml de diclorometano. La mezcla se enfrió a -60°C en un baño de acetona y hielo seco y se añadieron 16 ml de tribromuro de boro 1M en diclorometano (16 mM). Tras agitar durante 45 minutos a -60°C la mezcla se dejó atemperar a temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. La mezcla se puso en 200 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico y se agitó durante 30 minutos. Se añadió ácido clorhídrico hasta alcanzar la acidez, se añadió acetato de etilo y la mezcla se filtró a través de un filtro de celite para eliminar los sólidos insolubles. La fase de acetato de etilo se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Las fases de acetato de etilo combinadas se secaron en sulfato magnésico, se filtraron y se depuraron para dar ácido 6-hidroxi-1-metil-1H-indol-2-carboxílico (M/S, ES-, 190.2 M-H).

Ácido 6-hidroxi-1H-indol-2-carboxílico

El éster metílico del ácido 6-metoxi-1H-indol-2-carboxílico entonces se sometió al Paso 2 proporcionando el ácido 6-hidroxi-1H-indol-2-carboxílico que se usó en la preparación de los compuestos 2-5, 2-13, 2-17, y 2-19.

Tablas de compuestos

Se han preparado varios compuestos de fórmula general (I) por los métodos descritos en los Ejemplos precedentes. Las siguientes tablas muestran sus estructuras, datos analíticos y el método usado para su preparación.

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 282 497 T3

TABLA DE COMPUESTOS 1

Comp#	Nombre del Compuesto	Método	Educto 1	Educto 2	PM	MS
1-1	N-[(1S,2R)-2-((ciano(ciclopropil)metil)-amino)carbonil)-ciclohexil]-1H-indol-2-carboxamida	A	ácido (1R,2S)-2-[(1H-indol-2-ilcaboril)amino]-ciclohexano-carboxílico	R,S-amino (ciclopropil) acetoni-trilo	364,44	364
1-2	N-((1S,2R)-2-((cianometil)amino)carbonil)-ciclohexil)-1H-indol-2-carboxamida	A	ácido (1R,2S)-2-[(1H-indol-2-ilcaboril)amino]-ciclohexano-carboxílico	Amino-acetoni-trilo	324,38	324
1-3	N-[(1S,2R)-2-((ciano(ciclopropil)metil)-amino)carbonil)-ciclohexil]-1H-indol-2-carboxamida	A	ácido (1R,2S)-2-[(1H-indol-2-ilcaboril)amino]ciclohexanocarboxílico	R,S-amino (ciclopropil) acetoni-trilo	364,45	364

ES 2 282 497 T3

Comp#	Nombre del Com- puesto	Método	Educto 1	Educto 2	PM	MS
1-4	N-[(1S,2R)-2- ([ciano(ciclo- propil)-metil]- amino)-carbo- nil)ciclo- hexil]-5-fluoro- 1H-indol-2- carboxamida	A	ácido (1R,2S)-2- [(5-fluoro- 1H-indol-2- ilcabonil) amino]ciclo- hexanocar- boxílico	R,S-amino (ciclo- propil) acetoni- trilo	382,44	382
1-5	N-[(1S,2R)-2- ([ciano(ciclo- propil)metil]ami- no)-carbo- nil)ciclohexil]- 1-metil-1H- indol-2- carboxamida	A	ácido (1R,2S)-2- [(1-metil- 1H-indol-2- ilcabonil) amino]- ciclohexano- carboxílico	R,S-amino (ciclo- propil) acetoni- trilo	378,48	378
1-6	5-cloro-N- [(1S,2R)-2- ([ciano(ciclo- propil)metil]ami- no)-carbo- nil)ciclohexil]- 1H-indol-2- carboxamida	A	ácido (1R,2S)-2- [(5-cloro- 1H-indol-2- ilcabonil) amino]- ciclohexano- carboxílico	R,S-amino (ciclo- propil) acetoni- trilo	398,9	398

ES 2 282 497 T3

Comp#	Nombre del Com- puesto	Métod	Educto 1	Educto 2	PM	MS
1-7	N-[(1S,2R)-2- ({[ciano-(ciclo- propil)metil]- amino}carbonil)- ciclohexil]-1H- indol-5- carboxamida	A	ácido (1R,2S)-2- [(1H-indol- 5-ilcabonil) amino]- ciclohexano- carboxílico	R,S-amino (ciclo- propil) acetoni- trilo	364,45	364
1-8	6-(benciloxi)-N- [(1S,2R)-2- ({[ciano(ciclo- propil)metil]- amino}carbo- nil)ciclohexil]- 5-metoxi-1H- indol-2- carboxamida	A	ácido (1R,2S)-2- [(6-Benci- loxi-5-meto- xi-1H-indol- 2-carbonil)- amino]-ci- clohexano- carboxílico	R,S-amino (ciclo- propil) acetoni- trilo	500,59	500
1-9	N-[(1S,2R)-2- ({[ciano(ciclo- propil)metil]- amino}carbonil)- ciclohexil]-1H- indol-3- carboxamida	A	ácido (1R,2S)- 2- [(1H-Indol- 3-carbonil)- amino]- ciclohexano- carboxílico	R,S-amino (ciclo- propil) acetoni- trilo	364,44	364

ES 2 282 497 T3

Comp#	Nombre del Com- puesto	Método	Educto 1	Educto 2	PM	MS
1-10	N-[(1S,2R)-2- ([ciano(ciclo- propil)metil]- amino)carbo- nil)ciclohexil]- 5-etil-1H-indol- 2-carboxamida	A	ácido (1R,2S)-2-(ciclo- [(5-Etil-1H- indol-2- carbonil)- amino]- ciclohexano- carboxílico	R,S-amino (ciclo- propil) acetoni- trilo	392,5	392
1-11	5-bromo-N-[(1S, 2R)-2-([ciano- (ciclo-propil)- metil]amino)car- bonil)ciclo- hexil]-1H-indol- 2-carboxamida	A	ácido (1R,2S)-2-(ciclo- [(5-Bromo- 1H-indol-2- carbonil)- amino]-ci- clohexano- carboxílico	R,S-amino (ciclo- propil) acetoni- trilo	443,34	443
1-12	N-[(1S,2R)-2- ([ciano-(ci- clopropil)me- til]-amino)- carbonil)- ciclohexil]-4- metoxi-1H-indol- 2-carboxamida	A	ácido (1R,2S)-2-(ciclo- [(4-Metoxi- 1H-indol-2- carbonil)- amino]- ciclohexano- carboxílico	R,S-amino (ciclo- propil) acetoni- trilo	394,47	394

ES 2 282 497 T3

Comp#	Nombre del Com- puesto	Método	Educto 1	Educto 2	PM	MS
1-13	N-[(1S,2R)-2- ([ciano(ciclopro- pil)metil]amino} carbonil)-ciclohexil]-6- metoxi-1H-indol-2- carboxamida	A	ácido (1R,2S)-2- [(6-Metoxi-1H-indol-2- carbonil)-amino]- ciclohexano- carboxílico	R,S-amino (ciclopropil) acetoni- trilo	394,47	394
1-14	N-[(1S,2R)-2- ([ciano(ciclopropil)me- til]-amino)- carbonil)ciclohexil]-5- hidroxi-1H-indol-2- carboxamida	A	ácido (1R,2S)-2- [(5-Hidroxi-1H-indol-2- carbonil)-amino]- ciclohexano- carboxílico	R,S-amino (ciclopropil) acetoni- trilo	380,44	380
1-15	N-[(1S,2R)-2- ([ciano(ciclopro- pil)metil]amino} carbonil)ciclohexil]- 4,6-dimetoxi-1H- indol-2- carboxamida	A	ácido (1R,2S)-2- [(4,6-Dimetoxi-1H- indol-2-carbonil)- amino]- ciclohexano- carboxílico	R,S-amino (ciclopropil) acetoni- trilo	424,49	424

ES 2 282 497 T3

Comp#	Nombre del Com- puesto	Método	Educto 1	Educto 2	PM	MS
1-16	N-((1S,2R)-2- {[(cianome- til)amino]carbo- nil}ciclohexil)- 1-metil-1H- indol-2- carboxamida	A	ácido (1R,2S)-2- [(1-Metil- 1H-indol-2- carbonil)- amino]- ciclohexano- carboxílico	Amino- acetoni- trilo	338,40	338
1-17	N-((1S,2R)-2- {[(cianome- til)amino]carbo- nil}ciclohexil)- 6-(metiltio)-1H- indol-2- carboxamida	A	ácido (1R,2S)-2- [(6-Metil- sulfanil-1H- indol-2- carbonil)- amino]- ciclohexano- carboxílico	Amino- acetoni- trilo	370,47	370
1-18	N-[(1S,2R)-2- ({[cia- no(ciclopropil)m etil]ami- no}carbonil)cicl ohexil]-6- (metiltio)-1H- indol-2- carboxamida	A	ácido (1R,2S)-2- [(6-Metil- sulfanil-1H- indol-2- carbonil)- amino]- ciclohexano- carboxílico	R,S-amino (ciclo- propil) acetoni- trilo	410,53	410

ES 2 282 497 T3

Comp#	Nombre del Com- puesto	Método	Educto 1	Educto 2	PM	MS
1-19	2-butyl-N- ((1S,2R) -2- { [(cianome- til) amino] carbo- nil} ciclohexil) - 1H-indol-6- carboxamida	A	ácido (1R,2S) - 2- [(2-Butil- 1H-indol-6- carbonil) - amino] - ciclohexano- carboxílico	Amino- acetoni- trilo	380,48	380
1-20	2-butyl-N- [(1S,2R) -2- ({ [ciano(ciclopropil) - metil] amino} - carbo-nil) ciclohexil] -1H- indol-6- carboxamida	A	ácido (1R,2S) - 2- [(2-Butil- 1H-indol-6- carbonil) - amino] - ciclohexano- carboxílico	R,S-amino (ciclo- propil) acetoni- trilo	420.,5 5	420
1-21	N- [(1S,2R) -2- ({ [ciano(ciclopropil) - metil] amino} - carbo-nil) - ciclohexil] -1H- indol-6- carboxamida	A	ácido (1R,2S) - 2- [(1H-Indol- 6-carbonil) - amino] - ciclohexano- carboxílico	R,S-amino (ciclo- propil) acetoni- trilo	364,44	364

Comp#	Nombre del Com- puesto	Métod	Educto 1	Educto 2	PM	MS
1-22	6-cloro-N-[(1S, 2R)-2-([ciano-(ciclo-propil)-metil]amino)carbonil)ciclohexil]-1H-indol-2-carboxamida	A	ácido (1R,2S)-2-[(6-Cloro-1H-indol-2-carbonil)-amino]-ciclohexano-carboxílico	R,S-amino (ciclo-propil) acetoni-trilo	398,89	398
1-23	N-[(1S,2R)-2-([ciano(ciclo-propil)metil]amino)carbonil)-ciclohexil]-4,6-difluoro-1H-indol-2-carboxamida	A	ácido (1R,2S)-2-[(4,6-Difluoro-1H-indol-2-carbonil)-amino]-ciclohexano-carboxílico	R,S-amino (ciclo-propil) acetoni-trilo	400,42	400
1-24	N-((1S,2R)-2-([ciano(metil)amino]carbonil)ciclohexil)-6-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida	A	ácido (1R,2S)-2-[(6-Metoxi-1-metil-1H-indol-2-carbonil)-amino]-ciclohexano-carboxílico	Amino-acetoni-trilo	368,43	368

ES 2 282 497 T3

Comp#	Nombre del Com- puesto	Método	Educto 1	Educto 2	PM	MS
1-25	5-(aminosulfo- nil)-N-((1S,2R)- 2{[(cianome- til)ami- no]carbonil}cicl ohexil)-1H- indol-2- carboxamida	A	ácido (1R, 2S)- 2-[(5- Sulfa-moil- 1H-indol-2- carbonil)- amino]-ci- clohexano- carboxílico	Amino- acetoni- trilo	403,46	403
1-26	5-(aminosulfo- nil)-N-[(1S,2R)- 2-({[ciano(cic- lopropil)- metil]amino}- carbonil)ciclo hexil]-1H-indol- 2-carboxamida	A	ácido (1R, 2S)- 2-[(5- Sulfamoil- 1H-indol-2- carbonil)- amino]-ci- clohexano- carboxílico	R,S-amino (ciclo- propil) acetoni- trilo	443,5	443
1-27	N-[(1S,2R)-2- ({[cia- no(ciclopropil)m etil]ami- no}carbonil)cicl ohexil]-1-etil- 1H-indol-2- carboxamida	A	ácido (1R,2S)- 2- [(1-Etil-1H- indol-2- carbonil)- amino]- ciclohexano- carboxílico	R,S-amino (ciclo- propil) acetoni- trilo	392,5	392

ES 2 282 497 T3

Comp#	Nombre del Com- puesto	Métod	Educto 1	Educto 2	PM	MS
1-28	N-((1S,2R)-2- {[(cianome- til)amino]carbo- nil}ciclohexil)- 1-etil-1H-indol- 2-carboxamida	A	ácido (1R,2S)-2- [(1-Etil-1H- indol-2- carbonil)- amino]-ci- clohexano- carboxílico	Amino- acetoni- trilo	352,4	352
1-29	N-[(1S,2R)-2- ({[(S)-ciano- (ciclopropil)- metil]-amino}- carbonil)- ciclohexil]-1- metil-1H-indol- 2-carboxamida	B-2	ácido (1R,2S)-2- [(1-Metil- 1H-indol-2- carbonil)- amino]-ci- clohexano- carboxílico	(S)-ciclo propil- glicina- mida	378,4	378
1-30	N-[(1S,2R)-2- ({[(R)-ciano- (ci-clopropil)- metil]amino}- carbonil)ci- clohexil]-1- metil-1H-indol- 2-carboxamida	B-2	ácido (1R,2S)-2- [(1-Metil- 1H-indol-2- carbonil)- amino]- ciclohexano- carboxílico	(R)-ci- clo pro- pilglici- namida	378,4	378

ES 2 282 497 T3

Comp#	Nombre del Com- puesto	Método	Educto 1	Educto 2	PM	MS
1-31	N-[(1S,2R)-2- ([(1S)-1-ciano- 2-tien-3- iletil]-amino)- carbonil)ciclohexil]-1H- indol-2-carboxamida	B-1	ácido (1R,2S)-2- [(1H-Indol- 2-carbonil)- amino]- ciclohexano- carboxílico	(2S)-2- Amino-3- tiofen-3- il- propiona- mida	420,5	420
1-32	N-[(1S,2R)-2- ([(1S)-1-ciano- 2-tien-3- ile- til]amino)carbonil)ciclohexil]-1H-indol-5-carboxamida	B-1	(1R,2S)-2- [(1H-Indol- 5-carbonil)- amino]- ciclohexano- carboxílico ácido	(2S)-2- Amino-3- tiofen-3- il- propiona- mida	420,5	420
1-33	N-[(1S,2R)-2- ([(S)-ciano- (ciclo-propil)- metil]-amino)- carbonil)ciclohexil]-6-metoxi- 1-metil-1H- indol-2-carboxamida	B-2	ácido (1R,2S)-2- [(6-Metoxi- 1-metil-1H- indol-2- carbonil)- amino]- ciclohexano- carboxílico	(S)- ciclopro- pilglicineamida	408,4	408

ES 2 282 497 T3

Comp#	Nombre del Com- puesto	Método	Educto 1	Educto 2	PM	MS
1-34	N-[(1S,2R)-2- ({[(1S)-1-ciano- 2-feniletil]- amino}-carbo- nil)-ciclo- hexil]-6-metoxi- 1-metil-1H- indol-2- carboxamida	B-2	ácido (2- carbamoil- ciclohexil)- amida (1R,2S)- 6- Metoxi-1- metil-1H- indol-2- carboxílico	L- Fenilala- ninamida	458,5	458
1-35	N-[(1S,2R)-2- ({[ciano-(ciclo- propil)metil]- amino}carbo- nil)ciclo- hexil]isonicotin amida	A	ácido (1S,2R)- 2- [(Piridina- 4-carbonil)- amino]- ciclohexano- carboxílico	R,S-amino (ciclo- propil) acetoni- trilo	326,3	326
1-36	N-[(1S,2R)-2- ({[ciano(ciclo- propil)metil]- amino}carbonil)- ciclo- hexil]quinolina- 2-carboxamida	A	ácido (1R,2S)- 2- [(Quinolina- 2-carbonil)- amino]-ci- clohexano- carboxílico	R,S-amino (ciclo- propil) acetoni- trilo	376,4	376

ES 2 282 497 T3

Comp#	Nombre del Com- puesto	Métod	Educto 1	Educto 2	PM	MS
1-37	N-[(1S,2R)-2- ({[ciano(ciclo- propil)metil]- amino}carbonil)- ciclo- hexil]quinolina- 3-carboxamida	A	ácido (1R,2S)-2- [(Quinolina- 3-carbonil) amino]-ci- clohexano- carboxílico	R,S-amino (ciclo- propil) acetoni- trilo	376,4	376
1-38	N-[(1S,2R)-2- ({[ciano(ciclo- propil)metil]- amino}carbonil)- ciclo- hexil]quinoxalin e-2-carboxamida	A	ácido (1R,2S)-2- [(Quinoxali- ne-2-carbo- nil)-amino]- ciclohexano- carboxílico	R,S-amino (ciclo- propil) acetoni- trilo	377,4	377
1-39	N-[(1S,2R)-2- ({[ciano(cic- lopro- pil)metil]ami- no}carbonil)- ciclohexil]- isoquinolina-7- carboxamida	A	ácido (1R,2S)-2- [(Isoquino- lina-7-car- bonil)- amino]-ci- clohexano- carboxílico	R,S-amino (ciclo- propil) acetoni- trilo	376,4	376

Comp#	Nombre del Com- puesto	Métod	Educto 1	Educto 2	PM	MS
1-40	5-amino-N- [(1S,2R)-2- ([cia- no(ciclopropil)m etil]ami- no}carbonil)cicl ohexil]-1-fenil- 1H-pirazol-4- carboxamida	A	ácido (1R,2S)-2- [(5-Amino-1- fenil-1H- pirazol-4- carbonil)- amino]- ciclohexano- carboxílico	R,S-amino (ciclo- propil) acetoni- trilo	406,4	406
1-41	N-[(1S,2R)-2- ([ciano- (ciclopro- pil)metil]amino} car- bonil)ciclohe- xil]quinolina-6- carboxamida	A	ácido (1R,2S)-2- [(Quinolina- 6-carbonil)- amino]- ciclohexano- carboxílico	R,S-amino (ciclo- propil) acetoni- trilo	376,4	376
1-42	N-[(1S,2R)-2- ([(S)- ciano(ciclo- propil)metil]- amino}carbonil)- ciclohexil]- quinolina-2- carboxamida 1- óxido	A	ácido (1R,2S)-2- [(1-Oxi- quinolina-2- carbonil)- amino]- ciclohexano- carboxílico	(R)-amino (ciclo- propil) acetoni- trilo	392,4	392

ES 2 282 497 T3

Comp#	Nombre del Com- puesto	Método	Educto 1	Educto 2	PM	MS
1-43	N-((1S,2R)-2- {[(cianome- til)amino]carbo- nil}ciclohex- il)quinolina-2- carboxamida	A	ácido (1R,2S)-2- [(Quinolina- 2-carbonil)- amino]-ci- clohexano- carboxílico	Amino- acetoni- trilo	336,3	336
1-44	N-[(1S,2R)-2- ({[(1S)-1-ciano- 2-feniletíl]- amino}-carbo- nil)ciclohex- il]quinolina-2- carboxamida	B-1	ácido (1R,2S)-2- [(Quinolina- 2-carbonil)- amino]-ci- clohexano- carboxílico	(2S)-2- Amino-3- fenil- propiona- mida	426,5	426
1-45	N-[(1S,2R)-2- ({[(1S)-1-ciano- 2-feniletíl]- amino}-carbo- nil)-ciclohex- il]quinoxaline- 2-carboxamida	B-1	ácido (1R,2S)-2- [(Quinoxali- na-2-carbo- nil)-amino]- ciclohexano- carboxílico	(2S)-2- Amino-3- fenil- propiona- mida	427,5	427

ES 2 282 497 T3

COMPUESTO TABLA 2

Com #	Nombre del compuesto	Método	PM	M/S
2-1	N-[2-({[(1S)-1-ciano-2-(4-nitrofenil)etil]amino}-carbonil)ciclohexil]quinolina-2-carboxamida trifluoroacetato	C	471.5	471
2-2	N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-2-metilpropil]amino}carbonil)-ciclohexil]-1-metil-1H-indol-2-carboxamida	B-2	380.489	380
2-3	terc-butil 2-({[(1S,2R)-2-({[(S)-ciano(ciclopropil)-metil]amino}carbonil)-ciclohexil]amino}carbonil)-1H-indol-5-ilcarbamato	A	479.578	479
2-4	N-((1S,2R)-2-{[(cianometil)-amino]carbonil}-ciclohexil)-6-hidroxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida	A	354.408	354
2-5	N-[(1S,2R)-2-({[(S)-ciano-(ciclopropil)metil]amino}-carbonil)ciclohexil]-6-hidroxi-1H-indol-2-carboxamida	B-2	380.446	380
2-6	N-[(1S,2R)-2-({[(S)-ciano-(ciclopropil)metil]amino}-carbonil)ciclohexil]-6-hidroxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida	B-2	394.472	394

ES 2 282 497 T3

Com #	Nombre del compuesto	Método	PM	M/S
2-7	N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-3-metilbutil]amino}carbonil)-ciclohexil]-1-metil-1H-indol-2-carboxamida	B-2	394.516	394
2-8	N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-etil]amino}carbonil)-ciclohexil]-1-metil-1H-indol-2-carboxamida	B-2	352.436	352
2-9	N-[(1S,2R)-2-({[ciano-(ciclopropil)metil]-amino}-carbonil)-ciclohexil]-1H-indol-4-carboxamida	A	364.447	364
2-10	N-((1S,2R)-2-({[(cianometil)-amino]-carbonil}ciclohexil)-5-fluoro-1-metil-1H-indol-2-carboxamida	A	356.399	356
2-11	N-[(1S,2R)-2-({[(1R)-1-ciano-2-hidroxietil]amino}-carbonil)-ciclohexil]-1-metil-1H-indol-2-carboxamida	B-3	368.435	368
2-12	N-[(1S,2R)-2-({[(S)-ciano-(ciclopropil)metil]amino}-carbonil)ciclohexil]-5-fluoro-1-metil-1H-indol-2-carboxamida	B-2	396.463	396

ES 2 282 497 T3

Com #	Nombre del compuesto	Método	PM	M/S
2-13	N-((1S,2R)-2-{[(1-ciano-2-feniletíl)amino]carbonil}-ciclohexil)-6-hidroxi-1H-indol-2-carboxamida	B-2	430.505	430
2-14	N-((1S,2R)-2-{[(1-ciano-2-feniletíl)amino]carbonil}-ciclohexil)-6-hidroxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida	B-2	444.532	444
2-15	N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-3-metilbutil]amino}carbonil)-ciclohexil]-6-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida	B-2	424.542	424
2-16	N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-2-feniletíl]amino}carbonil)-ciclohexil]-1-metil-1H-indol-2-carboxamida	B-2	428.533	428
2-17	N-((1S,2R)-2-{[(cianometil)-amino]-carbonil}ciclohexil)-6-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxamida	A	466.583	466
2-18	N-((1S,2R)-2-{[(cianometil)-amino]carbonil}-ciclohexil)-1-metil-6-(2-morfolin-4-iletoxi)-1H-indol-2-carboxamida	A	467.567	467

Com #	Nombre del compuesto	Método	PM	M/S
2-19	N-((1S,2R)-2-{[(cianometil)-amino]carbonil}-ciclohexil)-6-(2-morfolin-4-iletoxi)-1H-indol-2-carboxamida	A	453.54	453
2-20	alil 2-({[(1S,2R)-2-({[ciano-(ciclopropil)-metil]amino}-carbonil)ciclohexil]amino}-carbonil)-1H-indol-6-ilcarbamato	A	463.535	463
2-21	alil 2-({[(1S,2R)-2-({[(S)-ciano(ciclopropil)metil]-amino}carbonil)ciclohexil]-amino}carbonil)-1H-indol-6-ilcarbamato	A	463.535	463
2-22	N-[(1S,2R)-2-({[(S)-ciano-(ciclopropil)metil]-amino}-carbonil)ciclohexil]-4,6-dimetoxi-1H-indol-2-carboxamida	A	424.498	424
2-23	(1R,2S)-N-[ciano(ciclopropil)-metil]-2-[(1H-indol-1-ilacetil)amino]ciclohexano-carboxamida	A	378.473	378
2-24	N-[(1S,2R)-2-({[(S)-ciano-(ciclopropil)metil]amino}-carbonil)ciclohexil]quinolina-2-carboxamida	A	376.458	376

ES 2 282 497 T3

Com #	Nombre del compuesto	Método	PM	M/S
2-25	N-((1S,2R)-2-{[(cianometil)-amino]-carbonil}ciclohexil)-1H-indazol-5-carboxamida	A	325.37	325

COMPUESTO TABLA 3

Com. #	Nombre	Método	PM	MS
3-1	N-[(1S,2R)-2-({[(S)-ciano-(ciclopropil)metil]amino}-carbonil)ciclohexil]-6-[(metilsulfonil)amino]-1H-indol-2-carboxamida	A	457.552	457
3-2	N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-3-(metiltio)propil]amino}-carbonil)ciclohexil]-1-metil-1H-indol-2-carboxamida	B-2	412.555	412
3-3	N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-3-metilbutil]amino}carbonil)-ciclohexil]-1H-indazol-5-carboxamida	B-2	381.477	381
3-4	N-[(1S,2R)-2-({[(1R)-1-ciano-2-(4-hidroxifenil)etil]amino}-carbonil)-ciclohexil]-1-metil-1H-indol-2-carboxamida	B-2	444.532	444
3-5	N-[(1S,2R)-2-({[(1R,2R)-1-ciano-2-hidroxipropil]-amino}-carbonil)-ciclohexil]-1-metil-1H-indol-2-carboxamida	B-2	382.461	382

ES 2 282 497 T3

Com. #	Nombre	Método	PM	MS
3-6	terc-butil (3S)-3-ciano-3- {[((1R,2S)-2-{{(1-metil-1H- indol-2-il) carbonil} amino}- ciclohexil) carbonil} amino}- propanoato	B-2	452.552	452
3-7	N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1- cianobutil] amino} carbonil)- ciclohexil]-1-metil-1H-indol-2- carboxamida	B-2	380.489	380
3-8	terc-butil (4S)-4-ciano-4- {[((1R,2S)-2-{{(1-metil-1H- indol-2-il) carbonil} amino}- ciclohexil) carbonil} amino}- butanoato	B-2	466.579	466
3-9	N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano- 3-metilbutil] amino} carbonil)- ciclohexil]-6-fluoro-1H-indol- 2-carboxamida	B-2	398.479	398
3-10	N-(cianometil)-2-(quinolin-8- ilamino)ciclohexanocarboxamida	D	308.383	308

COMPUESTO TABLA 4

Comp #	Nombre	Método	PM	MS
4-1	[(1S,2R)-2-(1-(S)-ciano-3- metil-butilcarbamoil)- ciclohexil]-amida del ácido benzotiazol-6-carboxílico	Ejemplo 10	398.528	398

5	4-2	[(1S,2R)-2-(1-(S,R)-ciano-3-metil-butylcarbamoil)-ciclohexil]-amida del ácido 1-Metil-6-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-carboxílico	Ejemplo 12	501.627	501
10					
15	4-3	[(1S,2R)-2-(1-(S)-ciano-3-metil-butylcarbamoil)-ciclohexil]-amida del ácido 1-Metil-6-(2-piridin-2-il-etoxi)-1H-indol-2-carboxílico	Ejemplo 12	515.654	515
20					
25					
30	4-4	[(1S,2R)-2-(1-(S,R)-ciano-3-metil-butylcarbamoil)-ciclohexil]-amida del ácido 1-Metil-6-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	Ejemplo 12	494.632	494
35					
40	4-5	[(1S,2R)-2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-amida del ácido 6-Metoxi-1-metil-1H-pirrólo[2,3-b]piridina-2-carboxílico	A	369.423	369
45					
50	4-6	[(1S,2R)-2-(1-(S)-ciano-3-metil-butylcarbamoil)-ciclohexil]-amida del ácido benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-carboxílico	Ejemplo 10	437.565	437
55					
60					

4-7	[(1S,2R)-2-(1-(S)-ciano-3-metil-butylcarbamoil)-ciclohexil]-amida del ácido indolizina-2-carboxílico	Ejemplo 10	380.489	380
4-8	[(1S,2R)-2-(1-(S)-ciano-3-metil-butylcarbamoil)-ciclohexil]-amida del ácido 6-Metil-indolizina-2-carboxílico	Ejemplo 10	394.516	394
4-9	[(1S,2R)-2-(1-(S)-ciano-3-metil-butylcarbamoil)-ciclohexil]-amida del ácido 1-(2-Hidroxietil)-1H-indol-2-carboxílico	Ejemplo 11	424.542	424

Ejemplos Biológicos

Determinación de la inhibición de Catepsina K, O y S

La actividad inhibitoria de los compuestos hacia la catepsina K, S, L y B se probó a temperatura ambiente en placas blancas opacas de poliestireno de 96-pocillos (Costar). La actividad inhibitoria de la catepsina K se probó como sigue:

Se preincubaron 5 μ l de un inhibidor diluido en fosfato sódico 5 mM, NaCl 15 mM pH 7.4 que contiene DMSO 1% (concentración final: 10-0.0001 μ M) durante 10 min con 35 μ l de catepsina K humana recombinante (concentración final: 1 nM) diluida en tampón de ensayo (100 mM acetato sódico pH 5.5 que contiene EDTA 5 mM y cisteína 20 mM). Tras la adición de 10 μ l del sustrato fluorogénico Z-Leu-Arg-MCA se diluyó en tampón de ensayo (concentración final: 5 μ M), el aumento de fluorescencia (excitación a 390 nm y emisión a 460 nm) se midió durante 7.5 min cada 45 seg. La velocidad inicial (RFU/min) se deduce del ajuste lineal de 11 puntos de lectura.

La actividad inhibitoria de la catepsina K se probó bajo las mismas condiciones como la actividad inhibitoria de la catepsina K utilizando catepsina B humana de hígado (Calbiochem) a una concentración final de 1 nM.

La actividad inhibitoria de la catepsina L se probó bajo las mismas condiciones como la actividad inhibitoria de la catepsina K utilizando catepsina L humana de hígado (Calbiochem) a una concentración final de 3 nM.

La actividad inhibitoria de la catepsina S se probó de forma análoga a la actividad inhibitoria de la catepsina K, excepto que el tampón es fosfato potásico 100 mM, EDTA 5 mM, DTT 5 mM (recién añadido), 0.01% Triton X-100, pH 6.5 y el sustrato fluorogénico fue Z-Val-Val-Arg-MCA (Bachem) (concentración final: 20 μ M). Human recombinant cathepsin S (Wiederanders *et al.*, *Eur. J. Biochem.* **1997**, 250, 745-750) se utilizó a una concentración final de 0.5 nM.

Compuesto	Catepsina K IC ₅₀ (μMol/l)
Ejemplo 1	0.018 μM
Ejemplo 2	0.0454 μM
Ejemplo 4	0.0964 μM
Ejemplo 5	0.0600 μM
Ejemplo 11	0.003 μM

Ejemplos de Formulación

Ejemplo A

Los comprimidos que contienen los siguientes componentes pueden elaborarse de una forma convencional.

Ingredientes

Por comprimido

Compuesto de fórmula I	10.0 - 100.0 mg
Lactosa	125.0 mg
Almidón de maíz	75.0 mg
Talco	4.0 mg
Estearato magnésico	1.0 mg

Ejemplo B

Las cápsulas que contienen los siguientes ingredientes pueden elaborarse de una forma convencional:

Ingredientes

Por cápsula

	<u>a</u>
Compuesto de fórmula I	25.0 mg
Lactosa	150.0 mg
Almidón de maíz	20.0 mg
Talco	5.0 mg

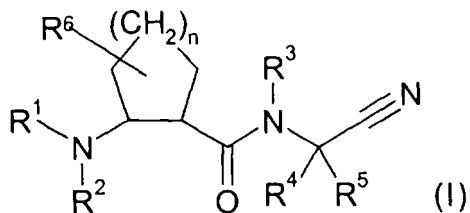
Ejemplo C

Las soluciones Inyectables pueden tener la siguiente composición:

Compuesto de fórmula I	3.0 mg
Gelatina	150.0 mg
Fenol	4.7 mg
Agua para soluciones inyectables	cs 1.0 ml

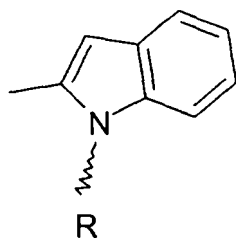
REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general (I)

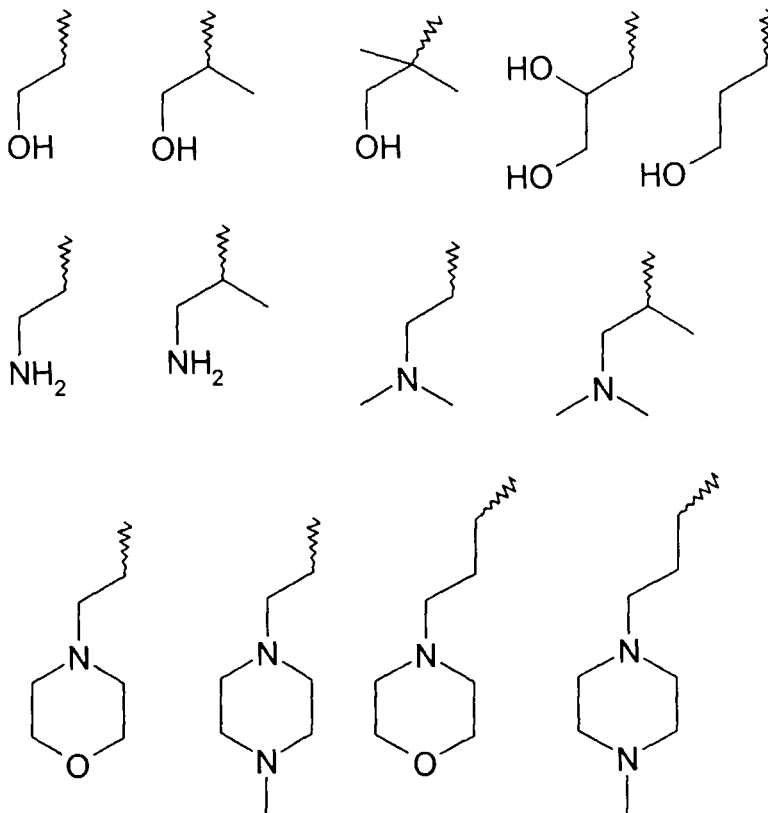


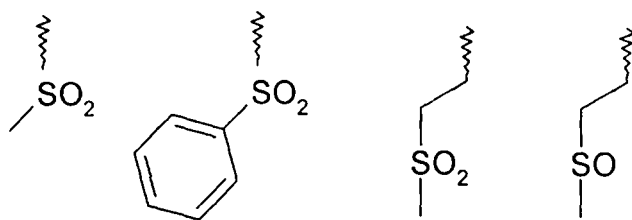
en donde

R^1 es quinolin-8-ilo o $-CO-R^a$: en donde R^a es 1H-indol-2-ilo, metil-1H-indol-2-ilo, 1H-indol-5-ilo, quinolin-2-ilo, 6-[2-(4-metilpiperacín-1-il)etoxi]-1H-indol-2-ilo, 1-metil-6-(2-piridin-2-il-etoxi)-1H-indol-2-ilo o 1-(2-hidroxi-etil)-1H-indol-2-ilo o tiene la fórmula



en donde R se elige entre





R² es hidrógeno o alquilo C₁-C₇;

R³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₇;

R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₇;

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇, heteroalquilo, cicloalquilo C₃-C₁₀; cicloalquilo C₃-C₁₀-alquilo C₁-C₇, alcoxilo C₁-C₇-carbonil-alquilo C₁-C₇, arilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroaril-alquilo C₁-C₇;

R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁-C₈; y

n es un número entero de uno a tres;

y sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R² es hidrógeno.

3. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde R³ es hidrógeno.

4. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R⁴ es hidrógeno.

5. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇, hidroxil-alquilo C₁-C₇, alcoxilo C₁-C₇-carbonil-alquilo C₁-C₇, alquilo C₁-C₇-tioalquilo C₁-C₇, cicloalquilo, heteroaril-alquilo C₁-C₇, o aril-alquilo C₁-C₇.

6. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o cicloalquilo.

7. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 6, en donde R⁵ es hidrógeno, iso-butilo, o ciclopropilo.

8. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R⁶ es hidrógeno.

9. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde n es dos.

10. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 seleccionadas del grupo constituido por:

N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-3-metilbutil]amino}carbonil)-ciclohexil]-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,

N-((1S,2R)-2-{{[cianometil]amino}carbonil}ciclohexil)-1H-indol-2-carboxamida,

N-[(1S,2R)-2-({[ciano(ciclopropil)metil]amino}carbonil)-ciclohexil]-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,

N-[(1S,2R)-2-({[ciano(ciclopropil)metil]amino}carbonil)-ciclohexil]-1H-indol-5-carboxamida,

N-[(1S,2R)-2-({[(S)-ciano(ciclopropil)metil]amino}-carbonil)-ciclohexil]-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,

N-[(1S,2R)-2-({[ciano(ciclopropil)metil]amino}carbonil)-ciclohexil]quinolina-2-carboxamida,

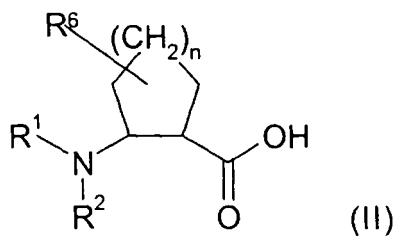
N-((1S,2R)-2-{{[cianometil]amino}carbonil}ciclohexil)-6-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-carboxamida,

[(1S,2R)-2-(1-(S)-ciano-3-metil-butylcarbamoil)-ciclohexil]-amida del ácido 1-metil-6-(2-piridin-2-il-etoxi)-1H-indol-2-carboxílico, y

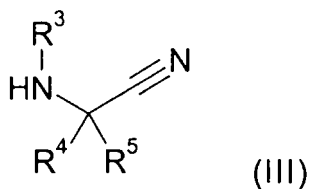
[(1S,2R)-2-(1-(S)-ciano-3-metil-butilcarbamoil)-ciclohexil]-amida del ácido 1-(2-Hidroxi-etil)-1H-indol-2-carboxílico.

11. Un método para preparar un compuesto con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende:

a) la reacción de un compuesto de fórmula (II)



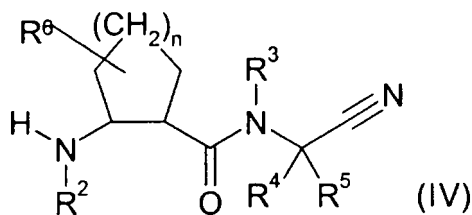
con un compuesto de fórmula (III)



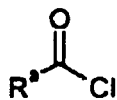
en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y n son como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14,

o

b) la reacción de un compuesto de fórmula (IV)



con un compuesto de fórmula (V)

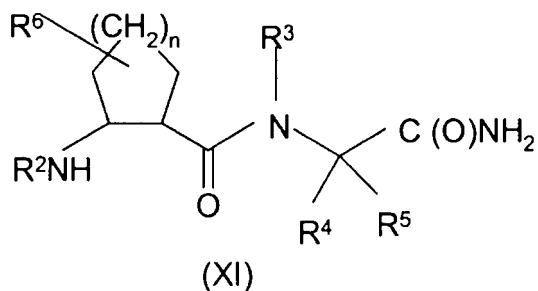


(V)

en donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , y n son como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9,

o

c) tratando un compuesto de fórmula (XI)



en donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y n son como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9,
con un agente deshidratante.

12. Compuestos con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, cuando se preparan mediante un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11.

13. Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o adyuvante.

14. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso como sustancia terapéutica activa.

15. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso como sustancia terapéutica activa para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con cisteín proteasas.

16. Composiciones farmacéuticas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con cisteín proteasas.

17. El uso de compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con cisteín proteasas.