



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 301 793**

51 Int. Cl.:

C07D 295/18 (2006.01)

C07C 261/04 (2006.01)

C07D 217/06 (2006.01)

A61K 31/275 (2006.01)

A61K 31/535 (2006.01)

A61P 19/10 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03723865 .6**

86 Fecha de presentación : **01.04.2003**

87 Número de publicación de la solicitud: **1495009**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **12.01.2005**

54

Título: **Cianamidas útiles como inhibidores reversibles de cisteína proteasas.**

30

Prioridad: **05.04.2002 US 370368 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.07.2008

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.07.2008

73

Titular/es:
Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc.
900 Ridgebury Road, P.O. Box 368
Ridgefield, Connecticut 06877-0368, US

72

Inventor/es: **Liu, Weimin;**
Gilmore, Thomas A.;
Hickey, E.R.;
Nemoto, P.A. y
Spero, D.M.

74

Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 301 793 T3

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

DESCRIPCIÓN

Cianamidas útiles como inhibidores reversibles de cisteína proteasas.

5 **Ámbito de la invención**

Esta invención se refiere a compuestos de cianamida que son útiles como inhibidores reversibles de las cisteína-proteasas catépsinas S, K, F, L y B. Ciertas formas de ejecución descritas son preferibles para la inhibición de la catépsina K. Por consiguiente, los compuestos son útiles para el tratamiento de las enfermedades mediadas por la cisteína-proteasa, incluidas la osteoporosis, las enfermedades autoinmunes y otras enfermedades afines. La invención se refiere además a procesos para la obtención de los compuestos y la fabricación de composiciones farmacéuticas que los contienen.

15 **Antecedentes de la invención**

La catépsina K y catépsina S son componentes del grupo de las papaínas, dentro del subgrupo de papaínas formado por las cisteína-proteasas. El grupo de las papaínas es el grupo más grande de cisteína-proteasas e incluye proteasas tales como las catépsinas B, H, K, L, O y S (A.J. Barrett y col., *Perspectives in Drug Discovery and Design* 6, 1, 1996). Las cisteína-proteasas tienen roles importantes en la biología humana y en las enfermedades, incluidas la osteoporosis, la inflamación crónica y los trastornos inmunes, la aterosclerosis y el enfisema (H.A. Chapman y col., *Ann. Rev. Physiol.* 59, 63, 1997). Las cisteína-proteasas intervienen además en la patogénesis de algunas enfermedades infecciosas, incluido el paludismo o malaria (A. Semenov y col., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 42, 2254, 1998) y la enfermedad de Chagas (J.C. Engel y col., *J. Exp. Med.* 188, 725, 1998). Las cisteína-proteasas bacterianas contribuyen a la patogénesis de la gingivitis (J. Potempa y col., *Perspectives in Drug Discovery and Design* 2, 445, 1994).

Se ha encontrado que la catépsina K se expresa en alto grado en los osteoclastos, células que intervienen en la resorción ósea (F.H. Drake y col., *J. Biol. Chem.* 271, 12511, 1996). Se ha constatado que el colágeno y la osteonectina, dos componentes proteicos de la estructura ósea, son sustratos de la catépsina K activada (M.J. Bossard y col., *J. Biol. Chem.* 271, 12517, 1996). Se ha detectado que los inhibidores de la catépsina K tienen actividad anti-resorbente “*in vitro*” e “*in vivo*” (S.K. Thomson y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94, 14249, 1997). Se ha confirmado también el rol esencial de la catépsina K en la resorción ósea en células y organismos que carecen de esta proteasa. A nivel celular, los osteoclastos deficitarios en catépsina K, cuando se investiga su actividad funcional en la dentina, producen menos cavidades de resorción, si se comparan con los osteoclastos de tipo salvaje (P. Saftig y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95, 13453, 1998). Los ratones “knockout” de catépsina K desarrollan osteopetrosis, una enfermedad caracterizada por un aumento de la masa ósea, debido a un déficit en la degradación de la estructura, pero no a la desmineralización de la hidroxiapatita. Estos ratones “knockout” presentan osteopetrosis en los huesos largos y en las vértebras, así como una morfología anormal en las articulaciones (M. Gowen y col., *J. Bone Miner. Res.* 14, 1654, 1999). El fenotipo de los ratones “knockout” de catépsina K se parece al trastorno genético humano de la picnodisostosis, que se debe a una mutación del gen de la catépsina K (W.-S. Hu y col., *Journal of Clinical Investigation* 103, 731, 1999; B.D. Gelb y col., *Science* 273, 1236, 1996). Los pacientes de esta enfermedad tienen huesos cortos y densos. Estos y otros descubrimientos sugieren que la catépsina K puede desempeñar un papel importante en las enfermedades que implican una resorción ósea, pérdida ósea excesiva o degradación de cartílago o de la estructura ósea, incluida la osteoporosis (D.S. Yamashita y col., *Current Pharmaceutical Design* 6, 1, 2000), la enfermedad de Gaucher (M.T. Moran y col., *Blood* 96, 1969, 2000), la enfermedad de Paget, la gingivitis y la periodontitis (G.A. Rodan y col., *Science* 289, 1508, 2000) y la artritis reumatoide (K.M. Hummel y col., *J. Rheumatol.* 25, 1887, 1998) (véase también por ejemplo H.A. Chapman y col., *Annu. Rev. Physiol.* 59, 63, 1997; M. Gowen, *Exp. Opin. Invest. Drugs* 6, 1199, 1997; W.W. Smith y col., *Exp. Opin. Ther. Patents* 9, 683, 1999).

La inhibición de la catépsina K se ha descrito por B.D. Gelb y col. (US-5,830,850) como método para mejorar los síntomas causados por los trastornos de resorción ósea, incluida la osteoporosis, las artritis y la enfermedad periodontal y la lesión causada por procesos inflamatorios mediados por macrófagos. Los estudios de investigación del cáncer de mama han puesto de manifiesto que las células invasoras de cáncer de mama expresan niveles bajos de catépsina K, lo cual sugiere que estas células tumorales pueden ser capaces de resorber directamente el hueso mediante la liberación de la catépsina K. La inhibición de la catépsina K puede desempeñar un papel en el potencial metastásico y en el curso de la enfermedad (A.J. Littlewood-Evans y col., *Cancer Research* 57, 5386, 1997). Los incrementos en la resorción ósea y en la desmineralización ósea son complicaciones esqueléticas asociadas con muchos tipos de cáncer y con metástasis de tumores de mama y de próstata al hueso (G. A. Rodan y col., *Science* 289, 1508, 2000). Se ha observado además la catépsina K en la aortitis de células gigantes, lo cual sugiere que los trastornos asociados con una degradación excesiva de la elastina, como son la linfangiomatosis, la inflamación vascular y las enfermedades cardiovasculares, por ejemplo la aterosclerosis, pueden atenuarse con los inhibidores de la catépsina K (H.A. Chapman y col., *Annu. Rev. Physiol.* 59, 63, 1997; D.S. Yamashita y col., *Current Pharmaceutical Design* 6, 1, 2000; G.K. Sukhova y col., *J. Clin. Invest.* 102, 576, 1998).

La catépsina S desempeña un rol clave en la regulación de la presentación del antígeno y en la inmunidad (H.A. Chapman, *Current Opinion in Immunology* 10, 93, 1998; R.J. Riese y col., *J. Clin. Invest.* 101, 2351, 1998; R.J. Riese y col., *Immunity* 4, 357, 1996). Los ratones deficitarios en catépsina S tienen una degradación de cadena invariante

desequilibrada, que se traduce en una menor presentación de antígeno y la formación de centros germinales y una menor sensibilidad a la artritis inducida con colágeno, lo cual indica que el inhibidor de catepsina S tiene potencial terapéutico (G. Shi y col., *Immunity* 10, 197, 1999; T.Y. Nakagawa y col., *Immunity* 10, 207, 1999).

5 El control de las respuestas inmunes específicas de antígeno se ha estado deseando durante mucho tiempo como terapia útil para las enfermedades autoinmunes. Tales enfermedades incluyen la enfermedad de Crohn, la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple, así como otras respuestas inmunes mediadas por las células T (C. Janeway y P. Travers, *Immunobiology, The Immune System in Health and Disease*, capítulo 12, 1996). La catepsina S, que tiene una amplia especificidad de pH, interviene además en un gran número de enfermedades de otros tipos, que implican la proteólisis extracelular, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer (U. Muller-Ladner y col., *Perspectives in Drug*
10 *Discovery and Design* 6, 87, 1996), la aterosclerosis (G.K. Sukhova y col., *J. Clin. Invest.* 102, 576, 1998) y la endometriosis (WO 9963115, 1999). Se ha encontrado que el inhibidor de la catepsina S bloquea el aumento de las concentraciones de la IgE y la infiltración de eosinófilos en el pulmón en un modelo de hipersensibilidad pulmonar en ratones, lo cual sugiere que la catepsina S puede estar implicada en el asma (R.J. Riese y col., *J. Clin. Investigation*
15 101, 2351, 1998).

Se ha encontrado otra cisteína-proteasa, la catepsina F, en macrófagos y está también implicada en el procesamiento de antígenos. Se ha postulado que la catepsina F de macrófagos pulmonares estimulados y posiblemente otras células que presentan antígenos pueden desempeñar un papel en la inflamación de las vías respiratorias (G.-P. Shi y col., *J. Exp. Med.* 191, 1177, 2000).

Las cisteína-proteasas se caracterizan por tener un resto cisteína en un sitio activo, que actúa como nucleófilo. El sitio activo contiene además un resto histidina. El anillo imidazol de la histidina actúa sirve de base para generar un anión tiolato en el sitio activo de la cisteína, aumentando su carácter nucleófilo. Cuando un sustrato es reconocido por la proteasa, el enlace amida a romper se dirige al sitio activo, en el que el tiolato ataca al carbono del carbonilo formando un compuesto intermedio acil-enzima y rompiendo el enlace amida, con lo cual se libera una amina. A continuación el agua rompe la especie acil-enzima, regenerando la enzima y liberando el otro producto de la rotura del sustrato, que es un ácido carboxílico.

30 Los inhibidores de cisteína-proteasas contienen un grupo funcional que puede reaccionar de modo reversible o irreversible con el sitio activo cisteína. Los ejemplos de grupos funcionales reactivos, que se han descrito (D. Rasnick, *Perspectives in Drug Discovery and Design* 6, 47, 1996) en los inhibidores de cisteína-proteasa, incluyen a los peptidil-diazometanos, epóxidos, monofluoralkanos y aciloximetanos, que alquilan de modo irreversible el tiol de la cisteína. Otros inhibidores irreversibles incluyen a los aceptores de Michael, por ejemplo los ésteres de peptidil-vinilo y otros derivados de ácidos carboxílicos (S. Liu y col., *J. Med. Chem.* 35, 1067, 1992) y vinil-sulfonas (J.T. Palmer y col., *J. Med. Chem.* 38, 3193, 1995).

Los grupos funcionales reactivos que forman complejos reversibles con el sitio activo cisteína incluyen a los peptidil-aldehídos (R.P. Hanzlik y col., *Biochim. Biophys. Acta* 1073, 33, 1991), que no son selectivos e inhiben tanto a las cisteína- como a las serina-proteasas así como a otros nucleófilos. Los peptidil-nitrilos (R.P. Hanzlik y col., *Biochim. Biophys. Acta.* 1035, 62, 1990) son menos reactivos que los aldehídos y por lo tanto más selectivos de las cisteína-proteasas más nucleófilas. Se ha publicado que varias cetonas reactivas son también inhibidores reversibles de cisteína-proteasas (D. Rasnick, 1996, lugar citado). Además de reaccionar con la cisteína nucleófila del sitio activo, las cetonas reactivas pueden reaccionar con agua, formando un hemiacetal, que puede actuar como inhibidor de un estado de transmisión.

En la bibliografía técnica se han publicado inhibidores de la catepsina K. D.S. Yamashita y col. (*J. Am. Chem. Soc.* 119, 11351, 1997) describen inhibidores del tipo 1,3-diamino-2-propanona. S.K. Thompson y col. (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94, 14249, 1997) describen análogos bis-aza de estas propanonas así como un derivado aza-tiazol. La introducción de una restricción conformacional en las 1,3-diamino-2-propanonas conduce a derivados 3-amido-pirrolidin-4-ona, derivados 4-amido-piperidin-3-ona y eventualmente a inhibidores de catepsina K basados en la aza-panona, tal como han publicado R.W. Marquis y col. (*J. Med. Chem.* 41, 3563, 1998; *J. Med. Chem.* 44, 725, 2001; *J. Med. Chem.* 44, 1380, 2001). R.W. Marquis y col. (*Bioorg. y Med. Chem. Letters* 7, 581, 1999) describen alcoxi-metilcetonas y tiometilcetonas peptídicas como inhibidores de la catepsina K. Los inhibidores de catepsina K del tipo peptidil-vinil-sulfona se han descrito en L. Xia y col. (*Biological Chem.* 380, 679, 1999). Los inhibidores de catepsina K de tipo péptido-aldehído se describen en B.J. Votta y col. (*J. Bone & Mineral Res.* 12, 1396, 1997). J.-P. Falgout y col. (*J. Med. Chem.* 44, 94, 2001) describen cianamidas no peptídicas como potentes inhibidores de catepsina K. T. Gamble y col. (49th Annual American Society for Mass Spectrometry Conference, 27-31 de mayo de 2001, Chicago, IL, WO 01/77073) describen estudios de metabolismo "in vitro" de inhibidores de catepsina K que contienen cianamidas. D.F. Veber ha descrito numerosos inhibidores de catepsina K, incluidos los siguientes: 1,5-diacilcarbohidrazidas (*Biochemistry* 38, 15893, 1999; *J. Med. Chem.* 41, 3923, 1998), 1,3-diamino-cetonas de conformación restringida (*J. Med. Chem.* 41, 3563, 1998) y 1,3-bis(acilamino)-2-butanonas (*J. Combinatorial Chem.* 1, 207, 1999; *J. Am. Chem. Soc.* 120, 9114, 1998; *J. Am. Chem. Soc.* 119, 11351, 1997).

65 Se han publicado ejemplos de inhibidores de la catepsina S. J.L. Klaus y col. (WO 9640737) describen inhibidores reversible de cisteína-proteasas, incluida la catepsina S, que contienen una etileno-diamina. En la patente US-5,776,718, Palmer y col. describen en su aspecto genérico más amplio un inhibidor de proteasa que contiene un grupo dirigido contra una diana, unido mediante una cadena de dos átomos de carbono a un grupo aceptor de electrones

(EWG). Otros ejemplos de inhibidores de cathepsina S se han publicado por E.T. Altmann y col. (WO 9924460, 1999), que describen dipéptido-nitrilos, afirmando que tienen actividad como inhibidores de las cathepsinas B, K, L y S. Se han publicado ciertos derivados de acetamido-acetonitrilo por Tucker y col. (WO 00/49007) como inhibidores de las cathepsinas S y L.

Recientemente se han publicado ciertos inhibidores adicionales de cathepsina, por ejemplo por parte de Marquis y col. (WO 00/38687 y WO 00/39115), Altmann y col. (WO 00/48993), Buysse y col. (WO 00/55124), Singh y col. (WO 00/59881) y Cowen (WO 01/87828). Los inhibidores de cathepsina que contienen un grupo funcional cianamida cíclica se describen en P. Prasit y col. (WO01/77073). Sin embargo, esta publicación WO no describe ni sugiere otros compuestos que posean el resto cianamida acíclica, como son los nuevos compuestos según la presente invención.

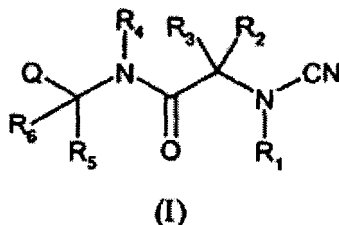
A pesar de que los nuevos compuestos de la presente invención contienen grupos glicina funcionalizados y sustituidos sobre N, que ya existen en los peptoides clásicos, no pueden clasificarse como peptoides clásicos porque los peptoides clásicos carecen del resto cianamida acíclica, que está presente en los nuevos compuestos de la presente invención. Se han publicado diversos informes de compuestos biológicamente activos que contienen el resto cianamida. Por ejemplo, M.A. Patane y col. (US-5,977,115) describen de forma genética compuestos que contienen grupos cianamida como antagonistas del receptor alfa-1A-adrenérgico. Los ligandos de receptores de opiáceos, incluidos algunos que contienen un grupo funcional cianamida, se han descrito de modo genérico en D.C. Spellmeyer y col. (US-5,536,853). F. Clemence y col. (US-5,190,974) describe compuestos analgésicos, psicotrópicos e inhibidores de encefalinasa, algunos de ellos contienen el resto cianamida.

Un inhibidor reversible presenta una terapia más atractiva que los inhibidores irreversibles. La modificación covalente de una enzima con un inhibidor irreversible podría generar potencialmente una respuesta de anticuerpo, dado que actuaría como hapteno. Además, cualquier efecto tóxico resultante de la inactivación de la enzima diana resultaría mitigado por los inhibidores reversibles y podría remediarse fácilmente modificando o reduciendo la dosificación.

A la luz de lo dicho anteriormente, existe una demanda obvia de compuestos que inhiban de forma reversible y selectiva a las cisteína-proteasas, como son la cathepsina K y la cathepsina S, para aquellas indicaciones en las que estas proteasas exacerban la enfermedad.

Resumen de la invención

Es, pues, objeto de esta invención proporcionar nuevos compuestos de la siguiente fórmula (I):



en la que las variables Q y de R₁ a R₆ tienen el significado aquí definido, que inhiben de forma reversible las cisteína-proteasas, por ejemplo las cathepsinas K, S, F, L y B. Otro objeto de la invención consiste en proporcionar métodos para tratar enfermedades y estados patológicos exacerbados por estas cisteína-proteasas, que incluyen, pero no se limitan a: la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple y otras enfermedades inmunes, la osteoporosis, el asma, la enfermedad de Alzheimer, la aterosclerosis y endometriosis. Otro objeto adicional de la invención consiste en proporcionar nuevos procesos para la obtención de los nuevos compuestos antes mencionados.

Descripción detallada de la invención

Un mecanismo de acción que se ha propuesto para los inhibidores de la cisteína-proteasa de esta invención consiste en que los inhibidores contienen un grupo funcional que puede reaccionar (de manera reversible o irreversible) con el sitio activo cisteína. El grupo funcional reactivo está asociado a un péptido o a un mimético de péptido, que puede ser reconocido y acomodado por la proteasa que rodea al sitio activo. La naturaleza tanto del grupo funcional reactivo como de la porción restante del inhibidor determina el grado de selectividad y la potencia con respecto a una proteasa particular.

Dada la similitud de los sitios activos de las cisteína-proteasas, puede anticiparse que una clase determinada de inhibidores podrá tener actividad contra más de una cisteína-proteasa. Cabe esperar además que, debido a las diferencias estructurales entre las cisteína-proteasas individuales, los diferentes compuestos de la invención puedan tener diferentes potencias inhibitoras contra las diferentes cisteína-proteasas. De este modo, cabe esperar que algunos de los compuestos de la invención sean los más efectivos para tratar enfermedades mediadas por las cisteína-proteasas, que ellos inhiben con la máxima potencia. La actividad de los compuestos concretos aquí descritos contra las cisteína-proteasas, las cathepsinas K, S, F, L y B, puede determinarse por las exploraciones descritas en la sección titulada "Evaluación de las propiedades biológicas".

ES 2 301 793 T3

Definición de los términos y convenciones empleados

Los términos que no se definen específicamente deberán considerarse provistos de los significados que les atribuyen los expertos en la materia, a la vista de esta solicitud y del contexto. Sin embargo, tal como se emplean en la descripción y en las reivindicaciones anexas, a menos que se indique lo contrario, los términos siguientes tienen los significados que se define a continuación, adoptándose las convenciones que siguen.

A. Nomenclatura química, términos y convenciones

En los grupos, radicales y restos que se definen a continuación, el número de átomos de carbono se indica a menudo después del nombre del grupo, por ejemplo alquilo C1-10 indica un grupo o resto alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono.

El término “inferior” aplicado a cualquier grupo que contiene carbonos significa un grupo que contiene de 1 a 8 átomos de carbono, que sea apropiado para dicho grupo (es decir, un grupo cíclico ha de tener por lo menos 3 átomos para poder constituir un anillo). En general, para los grupos que contienen dos o más subgrupos, el grupo que se nombra en último lugar es el punto de unión del resto, por ejemplo, “alquilarilo” significa un resto monovalente de la fórmula Alq-Ar-, mientras que “arilalquilo” significa un resto monovalente de la fórmula Ar-Alq- (en las que Alq es un grupo alquilo y Ar es un grupo arilo). Además, el uso de un término, que designa un resto monovalente, cuando es apropiado un resto divalente, debería construirse de manera que designe al resto divalente y viceversa. A menos que se indique lo contrario se adoptan las definiciones convencionales de los términos control y valencias atómicas estables convencionales y se aplican en todas las fórmulas y grupos.

El término “alquilo” indica un resto hidrocarburo alifático saturado o un resto hidrocarburo alifático mono- o poli-insaturado. Los restos hidrocarburo alifático mono- y poli-insaturado contienen por lo menos un doble enlace y un triple enlace, respectivamente. “Alquilo” indica grupos alquilo tanto ramificados como lineales, cada uno de ellos está opcionalmente total o parcialmente halogenado. Los ejemplos de “alquilo” incluyen a los grupos alquilo que son grupos alquilo de cadena lineal y contienen de uno a ocho átomos de carbono y los alquilo grupos ramificados que contienen de tres a ocho átomos de carbono. Otros ejemplos incluyen a los grupos alquilo que son grupos alquilo de cadena lineal y contienen de uno a seis átomos de carbono y los grupos alquilo ramificados que contienen de tres a seis átomos de carbono. Este término se ejemplifica con grupos tales como el metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletilo (tert-butilo) y similares. Puede abreviarse con “Alq”. Se da por supuesto que cualquier término combinado que emplee un prefijo “Alq” o “alquilo” indica restos similares a los descritos antes con la definición de “alquilo”. Por ejemplo, términos como “alcoxi” y “alquitio” indican grupos alquilo unidos a un segundo grupo mediante un átomo de oxígeno y un átomo de azufre respectivamente. “Alcanoílo” indica un grupo alquilo unido a un grupo carbonilo (C=O).

El término “alquenoílo” significa un resto hidrocarburo alifático monovalente, de cadena lineal o ramificada, que tiene por lo menos un doble enlace carbono-carbono. Este término se ejemplifica con grupos tales como el etenilo, propenilo, n-butenilo, isobutenilo, 3-metilbut-2-enilo, n-pentenilo, heptenilo, octenilo, ciclohexilbutenilo, decenilo y similares.

Los términos “alquilcarbonilo” o “alcanoílo” significa un resto monovalente de la fórmula Alq-C(O)-, en el que Alq es alquilo.

Los términos “arilcarbonilo” o “aroílo” significan un resto monovalente de la fórmula Ar-C(O)-, en la que Ar es arilo.

Los términos “alcoxycarbonilo” significa un resto monovalente de la fórmula Alq-O-C(O)-, en la que Alq es alquilo. Los grupos alcoxycarbonilo ilustrativos incluyen al metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, tert-butoxycarbonilo y similares.

El término “ariloxycarbonilo” significa un resto monovalente de la fórmula Ar-O-C(O)-, en la que Ar es arilo.

Los términos “alquilcarboniloxi” o “alcanoiloxi” significan un resto monovalente de la fórmula Alq-C(O)O-, en la que Alq es alquilo.

Los términos “arilcarboniloxi” o “aroiloxi” significan un resto monovalente de la fórmula Ar-C(O)O-, en la que Ar es arilo.

Los términos “alquilcarbonilamino” o “alcanoilamino” significan un resto monovalente de la fórmula Alq-C(O)NH-, en la que Alq es alquilo. Los grupos alquilcarbonilamino ilustrativos incluyen al acetamido (CH₃C(O)NH-).

Los términos “arilcarbonilamino” o “aroilamino” significan un resto monovalente de la fórmula Ar-C(O)NH-, en la que Ar es arilo. Los grupos arilcarbonilamino ilustrativos incluyen al benzoilamino (fenil-C(O)NH-).

Los términos “alcoxycarbonilamino” y “ariloxycarbonilamino” indican, respectivamente, restos monovalentes de las fórmulas Alq-OC(O)NH- y Ar-OC(O)NH-, en las que Alq es alquilo y Ar es arilo.

ES 2 301 793 T3

Los términos “alquilcarbamoiloxi” y “arilcarbamoiloxi” indican, respectivamente, restos monovalentes de las fórmulas Alq-NHC(O)O- y Ar-NHC(O)O- , en las que Alq es alquilo y Ar es arilo.

Los términos “alquilsulfonilamino” y “arilsulfonilamino” indican, respectivamente, restos monovalentes de las fórmulas $\text{Alq-S(O)}_2\text{NH-}$ y $\text{Ar-S(O)}_2\text{NH-}$, en las que Alq es alquilo y Ar es arilo.

Los términos “alquilaminosulfonilo” y “arilaminosulfonilo” indican, respectivamente, restos monovalentes de la fórmula $\text{Alq-NHS(O)}_2\text{-}$ y $\text{Ar-NHS(O)}_2\text{-}$, en las que Alq es alquilo y Ar es arilo.

El término “carbamoilo” significa un resto monovalente de la fórmula $\text{NH}_2\text{C(O)-}$.

El término “cicloalquilo” indica los análogos mono- o policíclicos de un grupo alquilo, ya definido antes, incluidos los grupos totalmente saturados y los grupos mono- o poliinsaturados. A menos que se indique lo contrario, el anillo cicloalquilo puede estar unido a cualquier átomo de carbono, que dé lugar a una estructura estable y, si está sustituido, pueda estar sustituido en cualquier carbono apropiado que dé lugar a una estructura estable. Los ejemplos de grupos cicloalquilo son los grupos cicloalquilo saturados que contienen de tres a ocho átomos de carbono, por ejemplo, de tres a seis átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo ilustrativos incluyen al ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, norbornano, adamantilo, tetrahidronaftilo (tetralina), indanilo, 1-decalinilo, biciclo[2.2.2]octanilo, 1-metilciclopropilo, 2-metilciclopentilo, 2-metilciclooctilo y similares.

El término “cicloalquiloxi” indica un resto monovalente de la fórmula cicloalquil-O-, es decir, un grupo cicloalquilo unido a un segundo grupo a través de un átomo de oxígeno.

El término “halógeno” o “halo” indica un resto halógeno elegido entre flúor, cloro, bromo e yodo.

Los grupos halógeno representativos de la invención son el flúor, el cloro y el bromo.

El término “arilo” indica carbociclos aromáticos, mono- o policíclicos, de 6 a 10 eslabones, por ejemplo, fenilo y naftilo. A menos que se especifique otra cosa, el anillo arilo puede estar unido a cualquier átomo de carbono que dé lugar a una estructura estable y, si está sustituido, pueda estar sustituido en cualquier átomo de carbono que dé lugar a una estructura estable. El término “arilo” incluye a los grupos arilo que opcionalmente están total o parcialmente halogenados.

El término “heterociclo” o “heterociclilo” indica un resto heterociclo monocíclico estable de 4 a 8 eslabones (pero con preferencia de 5 ó 6 eslabones) o un resto heterociclo bicíclico de 8 a 11 eslabones, que puede ser saturado o insaturado, no es aromático y puede estar opcionalmente total o parcialmente halogenado. Cada heterociclo contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos elegidos con independencia entre sí entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que cada heteroátomo de azufre puede estar opcionalmente oxidado y cada heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente oxidado o cuaternizado. A menos que se especifique otra cosa, un anillo heterociclilo puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono apropiado, que dé lugar a una estructura estable y, si está sustituido, puede estar sustituido en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé lugar a una estructura estable. Los ejemplos de restos “heterociclo” incluyen a restos tales como el pirrolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piranilo, tiopiranilo, piperazinilo, indolinilo, tetrahidroquinolina, tetrahidroisoquinolina, azetidino, oxetanilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotienilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrofurano, hexahidropirimidinilo, hexahidropiridazinilo, 1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamina, dihidrooxazolilo, 1,2-tiazinanil-1,1-dióxido, 1,2,6-tiadiazinanil-1,1-dióxido, isotiazolidinil-1,1-dióxido e imidazolidinil-2,4-diona.

El término “heteroarilo” indica un resto heterociclo aromático monocíclico estable de 5-8 eslabones (pero con preferencia de 5 ó 6 eslabones) o bicíclico de 8-11 eslabones, cada uno de ellos está opcionalmente total o parcialmente halogenado. Cada heteroarilo contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos elegidos con independencia entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que cada heteroátomo de azufre puede estar opcionalmente oxidado y cada heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente oxidado o cuaternizado. A menos que se indique otra cosa, el anillo heteroarilo puede estar unido a cualquier heteroátomo apropiado o a cualquier átomo de carbono que dé lugar a una estructura estable y, si está sustituido, puede estar sustituido en cualquier heteroátomo adecuado o átomo de carbono que dé lugar a una estructura estable. Los ejemplos de “heteroarilo” incluyen restos del tipo furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizino, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, purinilo, quinolizino, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo y fenoxazinilo.

A menos que se especifique otra cosa, cada arilo o heteroarilo incluye a sus derivados total o parcialmente hidrogenados. Por ejemplo, el quinolinilo puede incluir al decahidroquinolinilo y al tetrahidroquinolinilo, el naftilo puede incluir a sus derivados hidrogenados, por ejemplo el tetrahidronaftilo. Otros derivados total o parcialmente hidrogenados de los compuestos arilo y heteroarilo aquí descritos resultarán evidentes para los expertos en química orgánica.

Los términos “heterociclilo”, “heteroarilo” o “arilo”, cuando están asociados a otro grupo, a menos que se especifique lo contrario, tendrán los significados que se han definido antes.

ES 2 301 793 T3

En todos los grupos alquilo o cadenas carbonadas, en las que uno o más átomos de carbono o grupos metileno se han reemplazado por heteroátomos: O, S o N, se da por supuesto que si N no se indica como sustituido, entonces es NH. Se da por supuesto que los heteroátomos pueden reemplazar cualquier átomo de carbono terminal o cualquier átomo de carbono interno, o ambos, dentro de una cadena carbonada ramificada o lineal. Tales grupos alquilo pueden estar además sustituidos del modo aquí indicado por varios grupos, por ejemplo el oxo, para dar lugar a definiciones que incluyen, pero no se limitan a las siguientes: alquilo, alquileo, alcoxilalquilo, alcoxicarbonilalquilo, alquiltioalquilo, alquiltiosulfona-alquilo, alquiltiosulfonilalquilo, aminoalquilo, alquilamino, mono- o di-alquilaminoalquilo, mono- o di-alquilamido-alquilo C1-5. Por ejemplo, un grupo alquilo C1-5 en el que un átomo de carbono se ha reemplazado por un átomo de nitrógeno y que está además sustituido por un oxo (=O), puede dar lugar a restos de la fórmula: $\text{CH}_3\text{-NH-C(O)-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ o $\text{CH}_3\text{-C(O)-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$, etc. Si dichos grupos alquilo están además sustituidos, el sustituyente puede reemplazar a cualquier átomo de hidrógeno que esté presente en cualquiera de los átomos de carbono o nitrógeno de dicho grupo.

Tal como se emplea en las páginas anteriores y siguientes de esta solicitud, “nitrógeno” y “azufre” incluyen a las formas oxidadas del nitrógeno y del azufre y la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico, incluidas las especies protonadas y las formas de sal de amonio cuaternario.

El término “compuestos de la invención” y las expresiones equivalentes abarcan a los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, incluidos los tautómeros, las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos y los hidratos de los mismos, en el supuesto de que el contexto lo permita. En general y con preferencia, los compuestos de la invención y las fórmulas que designan a los compuestos de la invención se da por supuesto que incluyen a los compuestos estables de los mismos y excluyen a los compuestos inestables, incluso en el caso en el que un compuesto inestable pudiera considerarse como incluido literalmente dentro de la fórmula del compuesto. De igual manera, en relación a los compuestos intermedios, tanto los reivindicados por sí mismos como los que no lo son, se da por supuesto que abarcan también a sus sales e solvatos, cuando el contexto lo permita. Por razones de claridad, en los casos particulares, en los que el contexto lo permitan, algunas veces se indican en el texto, pero estos casos son meramente ilustrativos y no se pretende excluir los demás casos, cuando el contexto lo permita.

Los términos “opcional” y “opcionalmente” significan que el acontecimiento o circunstancia descrito a continuación puede ocurrir o no y que la descripción incluye los casos, en los que el acontecimiento o circunstancia ocurre y aquellos en los que no ocurre. Por ejemplo, “arilo opcionalmente sustituido” significa que el resto arilo puede estar sustituido o no y que la descripción incluye tanto a los restos arilo sustituido como a los restos arilo que no llevan sustituyente.

Los términos “compuesto estable” o “estructura estable” significan un compuesto que es lo suficientemente robusto para resistir el aislamiento en un grado útil de la pureza en una mezcla reaccionante o una formación de un agente terapéutico o diagnóstico eficaz. Por ejemplo, un compuesto que tenga una “valencia flotante” o es un “carbanión” no es un compuesto contemplado por la invención.

El término “sustituido” significa que uno o más hidrógenos de un átomo de un grupo o de un resto, tanto si se designa explícitamente como no, se reemplaza por una selección del grupo indicado de sustituyentes, con la condición de que no se exceda la valencia normal del átomo y de que la sustitución se traduzca en la formación de un compuesto estable. Si un enlace con un sustituyente se representa cruzando el enlace que conecta dos átomos de un anillo, entonces, tal sustituyente puede estar unido a cualquiera de los átomos de dicho anillo. Cuando se menciona una sustituyente sin indicar el átomo, a través del cual el sustituyente se une al resto del compuesto, entonces tal sustituyente puede estar unido mediante cualquier átomo de dicho sustituyente. Por ejemplo, cuando el sustituyente es piperazinilo, piperidinilo o tetrazolilo, a menos que se especifique otra cosa, tal grupo piperazinilo, piperidinilo o tetrazolilo puede estar unido al resto del compuesto de la invención a través de cualquier átomo de dichos grupos piperazinilo, piperidinilo o tetrazolilo. En general, cuando un sustituyente o grupo aparece más de una vez en cualquier constituyente o compuesto, su definición en cada aparición es independiente de su definición en otros casos de aparición. Por ejemplo, si un grupo aparece sustituido de 0 a 2 veces por un resto R, entonces tal grupo estará sustituido como máximo por dos grupos R y en cada aparición R se elegirá con independencia entre la lista definida de posibles R. Sin embargo, tales combinaciones de sustituyentes y/o variables, son permisibles solamente si dichas dan lugar a compuestos estables.

El rendimiento de cada una de las reacciones químicas aquí descritas se expresa en forma de porcentaje, referido al rendimiento teórico.

El término “sal” significa una forma iónica del compuesto original o el producto de la reacción entre el compuesto original y un ácido o una base adecuados, para formar la sal de ácido o la sal de base del compuesto original. Las sales de los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse por métodos químicos convencionales a partir de los compuestos originales que contengan un resto básico o ácido. En general, las sales se obtienen por reacción de la base o ácido libre del compuesto original con cantidades estequiométrica o con un exceso del ácido inorgánico u orgánico o de la base para formar la sal deseada, en un disolvente idóneo o en combinaciones de diversos disolventes.

El término “sal farmacéuticamente aceptable” significa la sal de un compuesto de la invención que, dentro del alcance del sano criterio médico, es idónea para el uso en contacto con los tejidos de seres humanos o de animales inferiores, sin que surjan de forma inconveniente toxicidad, irritación, respuestas alérgicas ni similares, proporcionada una relación razonable de beneficio-riesgo, en general soluble o dispersable en agua o en aceite, y eficaz para el uso

pretendido. El término incluye las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables. Dado que los compuestos de la presente invención son útiles tanto en la forma de base libre como en la forma de sal, en la práctica el uso de la forma de sal predomina sobre el uso de la forma de base. Se encontrarán listas de formas de sales idóneas p.ej. en S.M. Birge y col., J. Pharm. Sci. 66, pp. 1-19, 1977.

El término “sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable” significa aquellas sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres, que no son molestas en sentido biológico ni en ningún otro sentido y se forman por reacción con ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o con ácidos orgánicos, por ejemplo ácido acético, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido butírico, ácido canfórico, ácido alcanforsulfónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido diglucónico, ácido etanosulfónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido glicerofosfórico, ácido hemisulfónico, ácido heptanoico, ácido hexanoico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico (ácido isetiónico), ácido láctico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido mesitilenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido naftalenosulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido oxálico, ácido pamoico, ácido pectínico, ácido fenilacético, ácido 3-fenilpropiónico, ácido pícrico, ácido piválico, ácido propiónico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfanílico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido undecanoico y similares.

El término “sal de adición de base farmacéuticamente aceptable” significa aquellas sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de los ácidos libres, que no son molestas en sentido biológico ni en ningún otro sentido y que se forman por reacción con bases inorgánicas, por ejemplo el amoníaco o hidróxido, carbonato o bicarbonato amónicos o un catión metálico, por ejemplo de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio y similares.

Son especialmente preferidas las sales amónica, potásica, sódica, cálcica y magnésica. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, incluyen a las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, los compuestos de amina cuaternaria, las aminas sustituidas, incluidas las aminas sustituidas de origen natural, las aminas cíclicas, las resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo la metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, isopropilamina, tripropilamina, tributilamina, etanolamina, dietanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, hidrabamina, colina, betaína, etilenodiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, compuestos de tetrametilamonio, compuestos de tetraetilamonio, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dicitclohexilamina, dibencilamina, N,N-dibencilfenetilamina, 1-efenamina, N,N'-dibencil-etilenodiamina, resinas de poliamina y similares. Las bases orgánicas no tóxicas son especialmente preferidas la isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitclohexilamina, colina y cafeína.

El término “solvato” significa una asociación física de un compuesto con una o más moléculas de disolvente o un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I)) y un disolvente, por ejemplo, agua, etanol o ácido acético. Esta asociación física implica varios grados de enlace iónico y covalente, incluido el enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será susceptible de aislamiento, por ejemplo cuando se incorporan a la red cristalina del sólido una o más moléculas de disolvente. En general, los disolventes elegidos no interfieren en la actividad biológica del soluto. Los solvatos abarcan tanto a los solvatos en fase disuelta como los solvatos aislables. Los solvatos representativos incluyen a los hidratos, etanolatos, metanolatos y similares.

El término “hidrato” significa un solvato en el que la o las moléculas de disolvente son H₂O.

Los compuestos de la presente invención, ya descritos antes, incluyen a la base o al ácido libres de los mismos, a sus sales y solvatos y pueden incluir en su estructura a átomos de azufre oxidados y átomos de nitrógeno cuaternizados, aunque no se mencionen o no se representen explícitamente, en particular las formas farmacéuticamente aceptables de los mismos. Se da por supuesto que tales formas, en particular las formas farmacéuticamente aceptables, están comprendidas dentro de las reivindicaciones anexas.

C. Términos isómero y convenciones

El término “isómeros” significa compuestos que tienen el mismo número y tipo de átomos y, por tanto, el mismo peso molecular, pero difieren en lo tocante al ordenamiento y configuración de los átomos en el espacio. El término incluye a los estereoisómeros, los isómeros ópticos y los isómeros geométricos.

El término “isómero óptico” significa un isómero estable que tiene por lo menos un átomo quiral o una rotación restringida, que da lugar a planos perpendiculares disimétricos (p.ej. ciertos bifenilos, alenos y compuestos espiro) y pueden rotar el plano de la luz polarizada. Debido a los centros asimétricos y otras estructuras químicas existentes en los compuestos de la invención, que pueden dar lugar a isomería óptica, la invención contempla isómeros ópticos y mezclas de los mismos. Los compuestos de la invención y sus sales contienen átomos de carbono y por ello pueden existir en forma de estereoisómeros individuales, racematos y mezclas de enantiómeros y diastereómeros. Tales compuestos pueden obtenerse, por ejemplo en forma de mezclas racémicas. Sin embargo, si se desea, tales compuestos pueden obtenerse o aislarse en forma de isómeros ópticos puros, es decir, en forma de enantiómeros o diastereómeros individuales o en forma de mezclas enriquecidas en un estereómero. Los estereoisómeros individuales de los

compuestos se obtienen por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, que contienen los centros quirales deseados o por obtención de mezclas de productos enantioméricos y posterior separación, por ejemplo la conversión en una mezcla de diastereómeros y posterior separación o recristalización, técnicas cromatográficas, el uso de agentes quirales de resolución o la separación directa de los enantiómeros en columnas cromatográficas quirales. Los compuestos de partida que tienen una estereoquímica peculiar son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse por los métodos descritos a continuación y resolverse por métodos bien conocidos en química orgánica.

El término “enantiómeros” significa un par de isómeros ópticos, que son imágenes especulares no superponibles entre sí.

El término “diastereoisómeros” significa estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí.

El término “estereoisómeros” significa compuestos que tienen la misma fórmula molecular y grupos funcionales, pero difieren en el ordenamiento de los grupos en el espacio. El término incluye a los enantiómeros y diastereómeros.

El término “mezcla racémica” o “racemato” significa una mezcla que contiene partes iguales de los enantiómeros individuales.

El término “mezcla no racémica” significa una mezcla que contiene partes desiguales de los enantiómeros individuales.

El término “isómero geométrico” significa un isómero estable, que resulta de la libertad restringida de rotación alrededor de los dobles enlaces (p.ej., el *cis*-2-buteno y el *trans*-2-buteno) o en una estructura cíclica (p.ej., *cis*-1,3-diclorociclobutano y *trans*-1,3-diclorociclobutano). Debido a que los dobles enlaces carbono-carbono (olefínicos), dobles enlaces C=N, estructuras cíclicas y similares pueden estar presentes en los compuestos de la invención, la invención contempla cada uno de los diversos isómeros geométricos estables y mezclas de los mismos que resultante del ordenamiento de los sustituyentes alrededor de estos dobles enlaces y en estas estructuras cíclicas. Los sustituyentes y los isómeros se designan utilizando la convención *cis/trans* o empleando el sistema E (*trans*) o Z (*cis*), en el que el término “E” significa sustituyentes de orden superior situados en lados opuestos del doble enlace y el término “Z” significa sustituyentes de orden superior situados en el mismo lado del doble enlace. Una discusión a fondo de la isomería E y Z se puede encontrar en J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 4ª ed., John Wiley & Sons, 1992. Diversos de los ejemplos siguientes presentan isómeros individuales E, diversos isómeros Z y mezclas de isómeros E/Z. La determinación de los isómeros E y Z puede hacerse por métodos analíticos, tales como la cristalografía de rayos X, la RMN-¹H y la RMN-¹³C.

Algunos de los compuestos de la invención pueden existir en más de una forma tautómera. Tal como se ha mencionado antes, los compuestos de la invención incluyen a todos los tautómeros.

En general se consideran incluidas todas las formas tautómeras e isómeras y sus mezclas, tanto de isómeros geométricos individuales como de isómeros ópticos o las mezclas racémicas y no racémicas, de una estructura o compuesto específicos, a menos que la estereoquímica específica o la forma isomérica se indiquen específicamente en el nombre o la estructura del compuesto.

D. Administración farmacéutica, términos de tratamiento y convenciones

El término “paciente” incluye tanto a los mamíferos humanos como a los no humanos.

El término “cantidad eficaz” significa una cantidad de un compuesto de la invención, que, en el contexto en el que se administra o utiliza, es suficiente para lograr el efecto o resultado deseados.

Los términos “cantidad farmacéuticamente eficaz” o “cantidad terapéuticamente eficaz” significan una cantidad de un compuesto según la invención que, cuando se administra a un paciente que lo necesita, es suficiente para realizar el tratamiento de estados patológicos, condiciones o trastornos, para los que los compuestos tienen utilidad. Tal cantidad será suficiente para generar la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema o paciente, prevista por un investigador o un facultativo clínico. La cantidad de un compuesto según la invención que constituye una cantidad terapéuticamente eficaz variará en función de factores tales como el compuesto y su actividad biológica, la composición empleada para la administración, el tiempo de administración, la vía de administración, la velocidad de excreción del compuesto, la duración del tratamiento, el tipo de estado patológico o el trastorno a tratar y su severidad, los fármacos empleados en combinación con o de modo simultáneo con los compuestos de la invención y la edad, el peso corporal y el estado general de salud, el sexo y la dieta del paciente. Tal cantidad terapéuticamente eficaz puede determinarse mediante procedimientos rutinarios que los conocen bien, tomando en consideración sus propios conocimientos, la técnica anterior y esta solicitud.

El término “enfermedad mediada por la cisteína-proteasa” significa una enfermedad, en la que la actividad de la cisteína-proteasa contribuye a la patología y/o a la sintomatología de la enfermedad. De igual manera, “enfermedad mediada por la cathepsina S [o K]” significa una enfermedad, en la que la actividad de la cathepsina S [o K] contribuye a la patología y/o sintomatología de la enfermedad.

Los términos “tratar” o “tratamiento” significan el tratamiento de un estado patológico de un paciente e incluye:

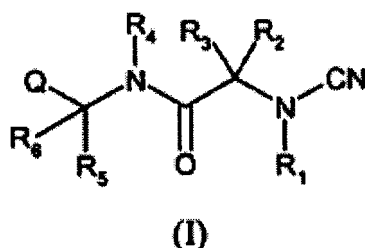
(i) impedir la aparición del estado patológico en un paciente, en particular, cuando tal paciente está predispuesto al estado patológico, pero todavía no se le ha diagnosticado que lo padece;

(ii) inhibir o mejorar el estado patológico, es decir, interrumpir o retrasar su desarrollo, por ejemplo inhibir o mejorar los síntomas patológicos del estado patológico; o

(iii) aliviar el estado patológico, es decir, lograr la regresión o la curación del estado patológico.

Formas de ejecución de la invención

En el aspecto genérico más amplio, la invención proporciona nuevos compuestos de la fórmula (I):



en la que:

R_1 es hidrógeno, un resto alquilo C1-10 saturado o insaturado, en el que uno o más átomos de C están opcionalmente sustituidos por O, NH, S(O), S(O)₂ o S y en el que dicho resto alquilo está opcionalmente sustituido con independencia por uno o más: grupos oxo, -NH₂, alquilo C1-10, cicloalquilo C3-8, arilo, tetrahidronaftilo, indenilo, indanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, indolinilo, piranilo, tetrahidropiranilo, tiopiranilo, tetrahidrotiopiranilo, furanilo, tetrahidrofuranilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolilo, isoquinolilo, alcoxi C1-10, ariloxi, alcanoflo C1-10, aroflo, (alcoxi C1-10)-carbonilo, ariloxicarbonilo, alcanoiloxi C1-10 o aroilo-xi, o

R_1 es (alcoxi C1-10)-alquilo C1-10, (alquil C1-10)-amino-alquilo C1-10, (alquil C1-10)-tio-alquilo C1-10, en el que el átomo de azufre puede estar oxidado a sulfóxido o sulfona, cicloalquilo C3-8, arilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, tetrahidronaftilo, indenilo, indanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, indolinilo, (cicloalquil C3-8)-sulfonil-alquilo C1-5, arilsulfonil-alquilo C1-5, ariloxi-alquilo C1-5, alcanoflo C1-10, aroflo, (alcoxi C1-10)-carbonilo, aril-(alcoxi C1-5)-carbonilo o ariloxicarbonilo, o

R_1 es carbamoilo, en el que el átomo de nitrógeno puede estar mono- o di-sustituido con independencia por alquilo C1-10, arilo, tetrahidronaftilo, indenilo, indanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, indolinilo, piranilo, tiopiranilo, furanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrofuranilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolilo o isoquinolilo;

cada R_1 puede estar además opcionalmente sustituido con independencia por uno o más R_a ;

R_a es un resto alquilo C1-10 saturado o insaturado, en el que uno o más átomos de C están opcionalmente sustituidos por O, NH, S(O), S(O)₂ o S y en el que dicho resto alquilo está opcionalmente sustituido con independencia por uno o dos grupos oxo o uno o más: -NH₂, alquilo C1-10, arilo, tetrahidronaftilo, indenilo, indanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, indolinilo, piranilo, tiopiranilo, furanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrofuranilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolilo o isoquinolilo; o

R_a es alcoxi C1-10, (alcoxi C1-10)-alquilo C1-10, (alquil C1-10)-amino-alquilo C1-10, (alquil C1-10)-tio-alquilo C1-10, en el que el átomo de azufre puede estar oxidado a sulfóxido o sulfona, cicloalquilo C3-8, cicloalquiloxi C3-8, arilo, tetrahidronaftilo, indenilo, indanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, indolinilo, piranilo, tiopiranilo, furanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrofuranilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolilo o isoquinolilo; alcanoflo C1-10, aroflo, alcanoi-

ES 2 301 793 T3

loxi C1-10, ariloxi, benciloxi, (alcoxi C1-10)-carbonilo, aril-(alcoxi C1-3)-carbonilo, ariloxicarbonilo o aroiloxi; o

R_a es carbamóilo, en el que el átomo de nitrógeno puede estar mono- o disustituido con independencia por alquilo C1-10, arilo, tetrahidronaftilo, indenilo, indanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, indolinilo, piranilo, tiopiranilo, furanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrofuranilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolilo o isoquinolilo; o

R_a es ureido, en el que cualquier átomo de nitrógeno puede estar sustituido con independencia por alquilo C1-10, (alcoxi C1-10)-alquilo C1-10, (alquil C1-10)-amino-alquilo C1-10, (alquil C1-10)-tio-alquilo C1-10, en el que el átomo de azufre puede estar oxidado a sulfóxido o sulfona, cicloalquilo C3-8, arilo, tetrahidronaftilo, indenilo, indanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, indolinilo, piranilo, tiopiranilo, furanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrofuranilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolilo o isoquinolilo; o

R_a es amino, en el que el átomo de nitrógeno puede estar mono- o disustituido con independencia por alquilo C1-10, (alcoxi C1-10)-alquilo C1-10, (alquil C1-10)-amino-alquilo C1-10, (alquil C1-10)-tio-alquilo C1-10, en el que el átomo de azufre puede estar oxidado a sulfóxido o sulfona, cicloalquilo C3-8, arilo, tetrahidronaftilo, indenilo, indanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, indolinilo, piranilo, tiopiranilo, furanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrofuranilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolilo o isoquinolilo;

en el que R_a puede estar además opcionalmente sustituido por uno o más R_b ;

R_b es cicloalquilo C3-8, toilsulfonilo, alcoxi C1-5, arilo, ariloxi, benciloxi, halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, ciano, nitro, carboxamida, amidino o guanidino; o

R_b es arilo, tetrahidronaftilo, indenilo, indanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, indolinilo, piranilo, tiopiranilo, furanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrofuranilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolilo o isoquinolilo; o

R_b es amino, en el que el átomo de nitrógeno puede estar mono- o disustituido con independencia por alquilo C1-10, (alcoxi C1-10)-alquilo C1-10, (alquil C1-10)-amino-alquilo C1-10, (alquil C1-10)-tio-alquilo C1-10, en el que el átomo de azufre puede estar oxidado a sulfóxido o sulfona, cicloalquilo C3-8, arilo, tetrahidronaftilo, indenilo, indanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, indolinilo, piranilo, tiopiranilo, furanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrofuranilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolilo o isoquinolilo; o

R_b es un grupo alquilo C1-10 saturado o insaturado, en el que uno o más átomos de C se han reemplazado opcionalmente por O, NH, S(O), S(O)₂ o S y dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con independencia por uno o dos grupos oxo, o uno o más: -NH₂, alquilo C1-10 (alcoxi C1-10)-alquilo C1-10, (alquil C1-10)-amino-alquilo C1-10, (alquil C1-10)-tio-alquilo C1-10, en el que el átomo de azufre puede estar oxidado a sulfóxido o sulfona, cicloalquilo C3-8, arilo, tetrahidronaftilo, indenilo, indanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, indolinilo, piranilo, tiopiranilo, furanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrofuranilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolilo o isoquinolilo;

R_2 , R_3 , R_5 y R_6 con independencia entre sí son hidrógeno o un grupo alquilo C1-5;

R_2 y R_3 junto con el átomo de carbono al que están unidos y/o R_5 y R_6 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman opcionalmente y con independencia entre sí un cicloalquilo no aromático de 3-6 eslabones;

R_4 es hidrógeno, alqueno C2-10, cicloalquilo C3-8, aril-alquilo C1-10, arilo o un grupo alquilo C1-10, en el que uno o más átomos de C están opcionalmente reemplazados por O, NH, C(=O)-, S, S(O) o S(O)₂; en el que R_4 está opcionalmente sustituido por uno o más R_e ; o R_4 es R_e ;

R_e es alquilo C1-10, cicloalquilo C3-8, arilo, indanilo, indenilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[4.1.0]heptanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, cubanilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo,

ES 2 301 793 T3

pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, indolinilo, piranilo, tiopiranilo, furanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrofuranilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolilo o isoquinolilo; alcoxi C1-10, ariloxi, alcanofilo C1-10, aroflo, (alcoxi C1-10)-carbonilo, ariloxicarbonilo, C1-10 alcanoiloxi o aroiloxi; o

R_e es carbamofilo, en el que el átomo de nitrógeno puede estar mono- o disustituido con independencia por alquilo C1-10, arilo, indanilo, indenilo, tetrahidronaftilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, indolinilo, piranilo, tiopiranilo, furanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrofuranilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolilo o isoquinolilo; o

R_e es alcanoilamino C1-10, aroilamino, alquiltio C1-10, en el que el átomo de azufre puede estar oxidado a sulfóxido o sulfona, ariltio, en el que el átomo de azufre puede estar oxidado a sulfóxido o sulfona, ureido en el que cualquier átomo de nitrógeno puede estar sustituido con independencia por alquilo C1-10, (alcoxi C1-10)-alquilo C1-10, (alquil C1-10)-amino-alquilo C1-10, (alquil C1-10)-tio-alquilo C1-10, en el que el átomo de azufre puede estar oxidado a sulfóxido o sulfona, cicloalquilo C3-8, arilo, tetrahidronaftilo, indenilo, indanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, indolinilo, piranilo, tiopiranilo, furanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrofuranilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolilo o isoquinolilo; o

R_e es (alcoxi C1-10)-carbonilamino, ariloxicarbonilamino, (alquil C1-10)-carbamoiloxi, arilcarbamoiloxi, (alquil C1-10)-sulfonilamino, arilsulfonilamino, (alquil C1-10)-aminosulfonilo, arilaminosulfonilo, amino, en el que el átomo de nitrógeno puede estar mono- o disustituido con independencia por alquilo C1-10, (alcoxi C1-10)-alquilo C1-10, (alquil C1-10)-amino-alquilo C1-10, (alquil C1-10)-tio-alquilo C1-10, en el que el átomo de azufre puede estar oxidado a sulfóxido o sulfona, cicloalquilo C3-8, arilo, tetrahidronaftilo, indenilo, indanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, indolinilo, piranilo, tiopiranilo, furanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrofuranilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolilo o isoquinolilo; o

R_e es amino, halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, ciano, amidino o guanidino;

cada R_e puede estar además opcionalmente sustituido por uno o más R_f ,

R_f es alquilo C1-5, cicloalquilo C3-6, arilo, aril-alquilo C1-4, alcoxi C1-5, ariloxi, aril-alcoxi C1-5, aroflo, halógeno, hidroxilo, oxo o ciano;

Q es R_g , $C(O)R_g$, $S(O)R_g$ o $S(O)_2R_g$;

en los que R_g es alqueno C2-10, alcoxi C1-10, ariloxi, cicloalquilo C3-8, arilo, aril-alquilo C1-10, alquilo C1-10, en los que uno o más átomos de C se han reemplazado opcionalmente por O, NH, $C(=O)-$, S, $S(O)$ o $S(O)_2$; indenilo, indanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[4.1.0]heptanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, cubanilo, tetrahidronaftilo, (alquil C1-10)-sulfonil-alquilo C1-10, (cicloalquil C3-8)-sulfonil-alquilo C1-10, arilsulfonil-alquilo C1-10, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, perhidroazepinilo, perhidrodiazepinilo, indolinilo, isoindolinilo, piranilo, tetrahidropiranilo, tiopiranilo, tetrahidrotiopiranilo, furanilo, tetrahidrofuranilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, tetrazolilo, triazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotienilo, indazolilo, isoindazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, quinazolinilo, tetrahidroquinazolinilo, quinoxalinilo, o amino;

en los que R_g está opcionalmente sustituido por uno o más R_h ;

R_h es alquilo C1-10, cicloalquilo C3-8, arilo, tetrahidronaftilo, indenilo, indanilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, perhidroazepinilo, perhidrodiazepinilo, indolinilo, isoindolinilo, piranilo, tetrahidropiranilo, tiopiranilo, tetrahidrotiopiranilo, furanilo, tetrahidrofuranilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, tetrazolilo, triazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotienilo, indazolilo, isoindazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, benzotriazolilo, benzodioxolilo, quinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, quinazolinilo, tetrahidroquinazolinilo, quinoxalinilo, alcoxi C1-10, alcanofilo C1-10, alcanoiloxi C1-10, ariloxi, benciloxi, (alcoxi C1-10)-carbonilo, ariloxicarbonilo, aroiloxi, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[4.1.0]heptanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo o cubanilo, o

ES 2 301 793 T3

R_h es carbamofilo en el que el átomo de nitrógeno puede estar mono- o disustituido con independencia por alquilo C1-10, (alcoxi C1-10)-alquilo C1-10, (alquil C1-10)-amino-alquilo C1-10, (alquil C1-10)-tio-alquilo C1-10, en el que el átomo de azufre puede estar oxidado a sulfóxido o sulfona, cicloalquilo C3-8, arilo, tetrahidronaftilo, indenilo, indanilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, perhidroazepinilo, perhidrodiazepinilo, indolinilo, isoindolinilo, piranilo, tetrahidropiranilo, tiopiranilo, tetrahidrotiopiranilo, furanilo, tetrahidrofuranilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, tetrazolilo, triazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotienilo, indazolilo, isoindazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, quinazolinilo, tetrahydroquinazolinilo, o quinoxalinilo, o

R_h es alcanoilamino C1-10, aroilamino, alquiltio C1-10, ariltio, en el que el átomo de azufre puede estar oxidado a sulfóxido o sulfona, o

R_h es ureido en el que cualquier átomo de nitrógeno puede estar sustituido con independencia por alquilo C1-10, (alcoxi C1-10)-alquilo C1-10, (alquil C1-10)-amino-alquilo C1-10, (alquil C1-10)-tio-alquilo C1-10, en el que el átomo de azufre puede estar oxidado a sulfóxido o sulfona, cicloalquilo C3-8, arilo, tetrahidronaftilo, indenilo, indanilo, isoindolinilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, perhidroazepinilo, perhidrodiazepinilo, indolinilo, piranilo, tetrahidropiranilo, tiopiranilo, tetrahidrotiopiranilo, furanilo, tetrahidrofuranilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, tetrazolilo, triazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotienilo, indazolilo, isoindazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, quinazolinilo, tetrahydroquinazolinilo o quinoxalinilo; o

R_h es (alcoxi C1-10)-carbonilamino, ariloxicarbonilamino, (alquil C1-10)-carbamilo, arilcarbamilo, (alquil C1-10)-sulfonilamino, arilsulfonilamino, (alquil C1-10)-aminosulfonilo, arilaminosulfonilo, amino, en el que el átomo de nitrógeno puede estar mono- o disustituido con independencia por alquilo C1-10, (alcoxi C1-10)-alquilo C1-10, (alquil C1-10)-amino-alquilo C1-10, (alquil C1-10)-tio-alquilo C1-10, en el que el átomo de azufre puede estar oxidado a sulfóxido o sulfona, cicloalquilo C3-8, arilo, tetrahidronaftilo, indenilo, indanilo, isoindolinilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, piperazinilcarbonilo, perhidroazepinilo, perhidrodiazepinilo, indolinilo, piranilo, tetrahidropiranilo, tiopiranilo, tetrahidrotiopiranilo, furanilo, tetrahidrofuranilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, tetrazolilo, triazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotienilo, indazolilo, isoindazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, quinazolinilo, tetrahydroquinazolinilo, quinoxalinilo, halógeno, hidróxido, oxo, carboxi, ciano, nitro, amidino o guanidino,

R_h puede estar además opcionalmente sustituido por uno o más R_i ;

R_i es alquilo C1-10, cicloalquilo C3-8, arilo, aril-alquilo C1-10, heterociclilo, heterociclil-alquilo C1-10, alcoxi C1-10, (alcoxi C1-10)-carbonilo, ariloxi, benciloxi, halógeno, hidróxido, oxo, carboxi, ciano, nitro, amidino o guanidino;

o las sales, solvatos o tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos;

con la condición de que, cuando R_1 es hidrógeno o alquilo C1-10, y R_2 , R_3 , R_5 y R_6 con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C1-5 y R_4 es hidrógeno o alquilo C1-10, entonces Q no sea alquilo C1-10 ni (alcoxi C1-10)-carbonilo.

Otra forma de ejecución de la invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I), recién descrita, y en la que:

R_1 es hidrógeno, un grupo alquilo C1-7 saturado o insaturado, en el que uno o más átomos de C están opcionalmente reemplazados por O, NH, S(O), S(O)₂ o S y en el que dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con independencia por uno o más: grupos oxo, alquilo C1-4, cicloalquilo C3-8, arilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, indolinilo, piranilo, tiopiranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolilo o isoquinolilo; o

R_1 es (alcoxi C1-7)-alquilo C1-7, (alquil C1-7)-tio-alquilo C1-7, en el que el átomo de azufre puede estar oxidado a sulfóxido o sulfona, cicloalquilo C3-8, arilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, tetrahidronaftilo, indenilo, indanilo, arilsulfonil-alquilo C1-5, ariloxi-alquilo C1-5, alcanoilo C1-7, aroilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, indolinilo, carbamofilo, en el que el átomo de nitrógeno puede estar mono- o disustituido con independencia por alquilo C1-7, arilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tio-

ES 2 301 793 T3

morfolinilo, piperazinilo, indolinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo o isoquinolilo;

5 cada R_1 puede estar opcionalmente sustituido con independencia por uno o más R_a ;

R_a es un resto alquilo C1-7 saturado o insaturado, en el que uno o más átomos de C se han reemplazado
10 opcionalmente por O, S(O), S(O)₂ o S y en el que dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con independencia por uno o dos grupos oxo, o uno o más: -NH₂, alquilo C₁₋₄, arilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, indolinilo, piranilo, tiopiranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolilo o isoquinolilo; o

R_a es un alcoxi C1-7, (alcoxi C1-7)-alquilo C1-7, (alquil C1-7)-tio-alquilo C1-7, en el que el átomo de azufre
15 puede estar oxidado a sulfóxido o sulfona, cicloalquilo C3-8, cicloalquiloxi C3-8, arilo, tetrahidronaftilo, indenilo, indanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolilo, isoquinolilo, alcanolilo C1-7, aroilo, alcanoloxi C1-7, ariloxi, benciloxi, (alcoxi C1-7)-carbonilo, aril-(alcoxi C1-3)-carbonilo, ariloxicarbonilo, aroiloxi, carbamoilo en el que el átomo de nitrógeno puede estar mono- o disustituido con independencia por
20 alquilo C1-7, arilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, indolinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo o isoquinolilo; o

R_a es ureido en el que cualquier átomo de nitrógeno puede estar sustituido con independencia por C1-7 alqui-
25 lo, arilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, indolinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo o isoquinolilo, o

R_a es amino, en el que el átomo de nitrógeno puede estar mono- o disustituido con independencia por alqui-
30 lo C1-7, arilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, indolinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolilo o isoquinolilo,

35 en el que R_a puede estar además opcionalmente sustituido por uno o más R_b ;

R_b es cicloalquilo C3-6, alcoxi C1-5, arilo, ariloxi, benciloxi, halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, ciano, nitro, carboxamida, amidino o guanidino; o

R_b es arilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, indolinilo,
40 furanilo, tienilo, pirrolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo o isoquinolilo; o

R_b es amino en el que el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente mono- o disustituido con independen-
45 cia por alquilo C1-7, arilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, indolinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo o isoquinolilo; o

R_b es un resto alquilo C1-7 saturado o insaturado, en el que uno o más átomos de C se han reemplazado
50 opcionalmente por O, S(O), S(O)₂ o S y en el que dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con independencia por uno o dos grupos oxo, o uno o más: -NH₂, alquilo C₁₋₄, arilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, indolinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazo-
55 lilo, quinolilo o isoquinolilo;

R_2 , R_3 , R_5 y R_6 son con independencia hidrógeno o un resto alquilo C1-5;

R_2 y R_3 junto con el átomo de carbono al que están unidos, y/o R_5 y R_6 junto con el átomo de carbono al que están
60 unidos, forman opcionalmente y con independencia entre sí un cicloalquilo no aromático de 3-6 eslabones;

R_4 es hidrógeno, alqueno C2-5, cicloalquilo C3-7, aril-alquilo C1-3, arilo o un resto alquilo C1-6, en el que
un o dos átomos de C están opcionalmente reemplazados por O, -C(=O)-, S, S(O) o S(O)₂;

en el que R_4 está opcionalmente sustituido por uno o más R_c ; o

65 R_4 es R_c ;

ES 2 301 793 T3

- R_e es alquilo C1-5, cicloalquilo C3-7, arilo, indanilo, indenilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[4.1.0]heptanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, cubanilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, indolinilo, furanilo, tetrahidropiranilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, o isoquinolinilo, alcoxi C1-5, ariloxi, alcanoflo C1-5, aroflo, (alcoxi C1-5)-carbonilo, ariloxicarbonilo, alcanoiloxi C1-5, aroiloxi, carbamoflo, en el que el átomo de nitrógeno puede estar mono- o disustituido con independencia por alquilo C1-5, arilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, indolinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo, o
- R_e es alcanoilamino C1-5, aroilamino, alquiltio C1-5, en el que el átomo de azufre puede estar oxidado a sulfóxido o sulfona, ariltio, en el que el átomo de azufre puede estar oxidado a sulfóxido o sulfona, en el que cualquier átomo de nitrógeno puede estar sustituido con independencia por alquilo C1-5, arilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, indolinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo, o
- R_e es (alcoxi C1-5)-carbonilamino, ariloxicarbonilamino, (alquil C1-5)-carbamoiloxi, arilcarbamoiloxi, (alquil C1-5)-sulfonilamino, arilsulfonilamino, (alquil C1-5)-aminosulfonilo, arilaminosulfonilo, amino, en el que el átomo de nitrógeno puede estar mono- o disustituido con independencia por alquilo C1-5, arilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, indolinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo, o
- R_e es halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, ciano, amidino o guanidino;
- cada R_e puede estar además opcionalmente sustituido por uno o más R_f ;
- R_f es alquilo C1-5, cicloalquilo C3-6, arilo, aril-alquilo C1-4, alcoxi C1-5, ariloxi, aril-alcoxi C1-5, aroflo, halógeno, hidroxilo, oxo o ciano;
- Q es R_g , $C(O)R_g$, $S(O)R_g$ o $S(O)_2R_g$;
- en el que R_g es alquilo C1-5 en el que uno o más átomos de C están opcionalmente reemplazados por O o NH, alcoxi C1-5, ariloxi, cicloalquilo C3-7, fenilo, bencilo, naftilo, tetrahidronaftilo, (alquil C1-5)-sulfonil-alquilo C1-5, (cicloalquil C3-7)-sulfonil-alquilo C1-5, arilsulfonil-alquilo C1-5, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolilo, quinoxalinilo o benzoxazolilo, o amino;
- en el que R_g está opcionalmente sustituido por uno o más R_h ;
- R_h es alquilo C1-5, cicloalquilo C3-7, fenilo, naftilo, indenilo, indanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzodioxolilo, quinolinilo, isoquinolinilo o tetrahidroisoquinolilo, alcoxi C1-5, alcanoflo C1-5, alcanoiloxi C1-5, ariloxi, benciloxi, (alcoxi C1-5)-carbonilo, ariloxicarbonilo, aroiloxi, carbamoflo en el que el átomo de nitrógeno puede estar mono- o disustituido con independencia por alquilo C1-6, arilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, indolinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo, o
- R_h es alcanoilamino C1-5, aroilamino, alquiltio C1-5, ariltio, en el que el átomo de azufre puede estar oxidado a sulfóxido o sulfona, o
- R_h es ureido en el que cualquier átomo de nitrógeno puede estar sustituido con independencia por alquilo, arilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo, o
- R_h es (alcoxi C1-5)-carbonilamino, ariloxicarbonilamino, (alquil C1-5)-carbamoiloxi, arilcarbamoiloxi, (alquil C1-5)-sulfonilamino, arilsulfonilamino, (alquil C1-5)-aminosulfonilo, arilaminosulfonilo, amino, en el que el átomo de nitrógeno puede estar mono- o disustituido con independencia por alquilo, arilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, piperazinilcarbonilo, indolinilo, isoindolinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo, halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, ciano, nitro, amidino o guanidino,

ES 2 301 793 T3

R_h puede estar además opcionalmente sustituido por uno o más R_i ;

R_i es alquilo C1-5, cicloalquilo C3-6, arilo, aril-alquilo C1-5, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, alcoxi C1-5, (alcoxi C1-5)-carbonilo, ariloxi, benciloxi, halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, ciano, nitro, amidino o guanidino; en los que uno o más átomos de nitrógeno de amino de los grupos amidino o guanidino del compuesto de la fórmula I pueden estar opcionalmente sustituidos por alquilo C1-3, fenil-alquilo C1-3 o alcoxi C1-3;

o las sales, solvatos o tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otra forma de ejecución de la invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I) recién descritos, en los que:

R_1 es hidrógeno, un resto alquilo C1-6 saturado o insaturado, en el que uno o más átomos de C están opcionalmente reemplazados por O, NH, S, S(O) o S(O)₂ y en el que dicho resto alquilo está opcionalmente sustituido con independencia por uno o más: grupos oxo, alquilo C1-4, cicloalquilo C3-6, arilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, indolinilo, piranilo, tiopiranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o indolilo; o

R_1 es (alcoxi C1-6)-alquilo C1-6, (alquil C1-6)-tio-alquilo C1-6, en el que el átomo de azufre puede estar oxidado a sulfóxido o sulfona, cicloalquilo C3-6, arilo, arilsulfonilo, arilsulfonil-alquilo C1-6, heteroarilsulfonilo, ariloxi-alquilo C1-6, alcanofilo C1-6, aroflo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, carbamofilo, en el que el átomo de nitrógeno puede estar mono- o disustituido con independencia por alquilo C1-6 o arilo;

cada R_1 puede estar opcionalmente sustituido con independencia por uno o más R_a ;

R_a es un resto alquilo C1-6 saturado o insaturado, en el que uno o más átomos de C se han reemplazado opcionalmente por O, S, S(O) o S(O)₂ y en el que dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con independencia por uno o dos grupos oxo, o uno o más: -NH₂, alquilo C₁₋₄ o arilo; o

R_a es a alcoxi C1-6, (alcoxi C1-6)-alquilo C1-6, (alquil C1-6)-tio-alquilo C1-6, cicloalquilo C3-6, cicloalquiloxi C3-6, arilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, piridinilo, indolilo, alcanofilo C1-6, aroflo, alcanoiloxi C1-6, ariloxi, benciloxi, (alcoxi C1-6)-carbonilo, aril (alcoxi C1-3)-carbonilo, ariloxicarbonilo, aroiloxi, carbamofilo, en el que el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente mono- o disustituido con independencia por C1-6 alquilo, o arilo; o

R_a es ureido en el que cualquier átomo de nitrógeno puede estar sustituido con independencia por alquilo C1-6 o arilo, o

R_a es amino, en el que el átomo de nitrógeno puede estar mono- o disustituido con independencia por C1-6 alquilo, o arilo,

en el que R_a puede estar además opcionalmente sustituido por uno o más R_b ;

R_b es cicloalquilo C3-6, alcoxi C1-5, arilo, ariloxi, benciloxi, halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, ciano, nitro o carboxamida; o

R_b es amino en el que el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente mono- o disustituido con independencia por alquilo C1-6 o arilo; o

R_b es un resto alquilo C1-6 saturado o insaturado, en el que uno o dos átomos de C están opcionalmente reemplazados por O o S y en el que dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con independencia por uno o dos grupos oxo, o uno o más: -NH₂, alquilo C₁₋₄ o arilo;

R_2 , R_3 , R_5 y R_6 son con independencia hidrógeno o un resto alquilo C1-4;

R_2 y R_3 junto con el átomo de carbono al que están unidos, y/o R_5 y R_6 junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman opcionalmente y con independencia entre sí un cicloalquilo no aromático de 3-6 eslabones;

R_4 es hidrógeno, alqueno C2-5, cicloalquilo C3-6, aril-alquilo C1-3, arilo o un resto alquilo C1-6, en el que uno o dos átomos de C están opcionalmente reemplazados por O, S o S(O)₂;

en el que R_4 está opcionalmente sustituido por uno o más R_c ; o

R_4 es R_c ;

ES 2 301 793 T3

- 5 R_e es alquilo C1-5, cicloalquilo C3-6, arilo, indanilo, indenilo, piridinilo, indolilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[4.1.0]heptanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, cubanilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, alcoxi C1-5, ariloxi, alcanofilo C1-5, aroflo, (alcoxi C1-5)-carbonilo, ariloxicarbonilo, alcanoiloxi C1-5, aroiloxi, carbamofilo, en el que el átomo de nitrógeno puede estar mono- o disustituido con independencia por alquilo C1-5 o arilo, o
- 10 R_e es alcanoilamino C1-5, aroilamino, alquiltio C1-5, ariltio, en el que el átomo de azufre puede estar oxidado a sulfóxido o sulfona, en el que cualquier átomo de nitrógeno puede estar sustituido con independencia por alquilo C1-5 o arilo, o
- 15 R_e es (alcoxi C1-5)-carbonilamino, ariloxicarbonilamino, (alquil C1-5)-carbamoiloxi, arilcarbamoiloxi, (alquil C1-5)-sulfonilamino, arilsulfonilamino, (alquil C1-5)-aminosulfonilo, arilaminosulfonilo, amino, en el que el átomo de nitrógeno puede estar mono- o disustituido con independencia por alquilo C1-5 o arilo, o
- 20 R_e es halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, ciano, amidino o guanidino;
cada R_e puede estar además opcionalmente sustituido por uno o más R_f ;
- R_f es alquilo C1-5, cicloalquilo C3-6, arilo, aril-alquilo C1-4, alcoxi C1-5, ariloxi, aril-alcoxi C1-5, aroflo, halógeno, hidroxilo, oxo o ciano;
- Q es R_g , $C(O)R_g$, $S(O)R_g$ o $S(O)_2R_g$;
en el que R_g es alquilo C1-5, en el que uno o más átomos de C están opcionalmente reemplazados por O o NH, alcoxi C1-5, ariloxi, cicloalquilo C3-6, fenilo, bencilo, naftilo, tetrahidronaftilo, (alquil C1-5)-sulfonil-alquilo C1-5, (cicloalquilo C3-6)-sulfonil-alquilo C1-5, arilsulfonil-alquilo C1-5, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, isoindolinilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolilo, pirazinilo o quinoxalinilo, o amino;
- 30 en el que R_g está opcionalmente sustituido por uno o más R_h ;
- R_h es alquilo C1-5, cicloalquilo C3-6, fenilo, naftilo, indenilo, indanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, piridinilo, isoindolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolilo o benzodioxolilo, alcoxi C1-5, alcanofilo C1-5, alcanoiloxi C1-5, ariloxi, benciloxi, (alcoxi C1-5)-carbonilo, ariloxicarbonilo, aroiloxi, carbamofilo en el que el átomo de nitrógeno puede estar mono- o disustituido con independencia por alquilo C1-6 o arilo, o
- 35 R_h es alcanoilamino C1-5, aroilamino, alquiltio C1-5, ariltio, en el que el átomo de azufre puede estar oxidado a sulfóxido o sulfona, o
- 40 R_h es ureido en el que cualquier átomo de nitrógeno puede estar sustituido con independencia por alquilo o arilo, o
- 45 R_h es (alcoxi C1-5)-carbonilamino, ariloxicarbonilamino, (alquil C1-5)-carbamoiloxi, arilcarbamoiloxi, (alquil C1-5)-sulfonilamino, arilsulfonilamino, (alquil C1-5)-aminosulfonilo, arilaminosulfonilo, amino, en el que el átomo de nitrógeno puede estar mono- o disustituido con independencia por alquilo, arilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo o piperazinilcarbonilo, halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, ciano, nitro, amidino o guanidino,
- 50 R_h puede estar además opcionalmente sustituido por uno o más R_i ;
- R_i es alquilo C1-5, cicloalquilo C3-6, arilo, aril-alquilo C1-5, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, alcoxi C1-5, (alcoxi C1-5)-carbonilo, ariloxi, benciloxi, halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, ciano, nitro, amidino o guanidino; en los que uno o más átomos de nitrógeno de amino de los grupos amidino o guanidino del compuesto de la fórmula I pueden estar opcionalmente sustituidos por alquilo C_{1-3} , fenil-alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} ;
- 55 o las sales, solvatos o tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 60 Otra forma de ejecución de la invención se refiere al compuesto de la fórmula (I) recién descrita, en la que:
- R_1 es hidrógeno, un resto alquilo C1-6 saturado o insaturado, en el que uno o dos átomos de C están opcionalmente reemplazados por O, NH, $S(O)$, $S(O)_2$ o S y en el que dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con independencia de una a tres veces por: grupos oxo, alquilo C1-4, cicloalquilo C3-6, arilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, indolinilo, piranilo, tiopiranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piridinilo o indolilo; o
- 65

ES 2 301 793 T3

R_1 es (alquilo C1-6)-tio-alquilo C1-6, en el que el átomo de azufre puede estar oxidado a sulfóxido o sulfona, cicloalquilo C3-6, fenilo, naftilo, fenilsulfonilo, piridinilsulfonilo, feniloxi-alquilo C1-6, alcanofilo C1-6 o piperidinilo;

5 cada R_1 puede estar opcionalmente sustituido con independencia por uno o más R_a ;

R_a es un resto alquilo C1-6 saturado o insaturado, en el que uno o dos átomos de C están opcionalmente reemplazados por O o S; o

10 R_a es un alcoxi C1-6, cicloalquilo C3-6, fenilo, naftilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, piperazinilo, indolilo o piridinilo;

en el que R_a puede estar además opcionalmente sustituido por uno o más R_b ;

15 R_b es cicloalquilo C3-6, alcoxi C1-5, halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, ciano, nitro o carboxamida; o

R_b es fenilo, bencilo o naftilo; o

R_b es amino en el que el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente mono- o disustituido con independencia por C1-6 alquilo, fenilo o naftilo; o

20 R_b es un resto alquilo C1-6 saturado o insaturado en el que uno o dos átomos de C están opcionalmente reemplazados por O o S y en el que dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con independencia por uno o dos grupos oxo;

25 R_2 , R_3 , R_5 y R_6 son con independencia hidrógeno o un resto alquilo C1-5;

R_2 y R_3 junto con el átomo de carbono al que están unidos, y/o R_5 y R_6 junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman opcionalmente y con independencia entre sí un cicloalquilo no aromático de 3-6 eslabones;

30 R_4 es hidrógeno, cicloalquilo C3-6, fenil-alquilo C1-3, naftil-alquilo C1-3, fenilo, naftilo, piridilo o un resto alquilo C1-6, en el que uno o dos átomos de C están opcionalmente reemplazados por O, S o $S(O)_2$;

en el que R_4 está opcionalmente sustituido por uno o más R_e ;

35 R_e es alquilo C1-5, cicloalquilo C3-6, fenilo, naftilo, indanilo o indolilo, o

R_e es halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, ciano, amidino o guanidino;

cada R_e puede estar además opcionalmente sustituido por uno o más R_f ;

40 R_f es alquilo C1-5, cicloalquilo C3-6, alcoxi C1-5, halógeno, hidroxilo, oxo o ciano;

Q es R_g , $C(O)R_g$ o $S(O)_2R_g$;

45 en el que R_g es alquilo C1-5, en el que uno o más átomos de C están opcionalmente reemplazados por O o NH, alcoxi C1-5, fenilo, bencilo, naftilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, piridinilo, benzofuranilo, benzotienilo, quinolinilo, isoquinolinilo, isoindolinilo, tetrahidroisoquinolilo, pirazinilo, quinoxalinilo o amino;

50 en el que R_g está opcionalmente sustituido por uno o más R_h ;

R_h es alquilo C1-5, cicloalquilo C3-6, fenilo, naftilo, indenilo, indanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piridinilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo o benzodioxolilo, o alcoxi C1-5, o

55 R_h es alquiltio C1-5, o

R_h es amino en el que el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente mono- o disustituido con independencia por alquilo, fenilo, naftilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo o piperazinilcarbonilo, halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, ciano, nitro, amidino o guanidino,

60 R_h puede estar además opcionalmente sustituido por uno o más R_i ;

65 R_i es alquilo C1-5, cicloalquilo C3-6, arilo, aril-alquilo C1-5, morfolinilo, tiomorfolinilo, alcoxi C1-5, (alcoxi C1-5)-carbonilo, halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, ciano, nitro, amidino o guanidino; en los que uno o más átomos de nitrógeno de amino de los grupos amidino o guanidino del compuesto de la fórmula I pueden estar opcionalmente sustituidos por alquilo C1-3, fenil-alquilo C_{0-3} o alcoxi C1-3;

o las sales, solvatos o tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

ES 2 301 793 T3

Otra forma de ejecución adicional de la invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I) recién descrita, en la que:

- 5 R_1 es hidrógeno, un resto alquilo C1-6 saturado, en el que un átomo de C está opcionalmente reemplazado por O, S, S(O), S(O)₂ o NH y en el que dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con independencia por uno o dos: grupos oxo, fenilo, naftilo, ciclohexilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, indolinilo, tetrahidropiranilo, piridinilo o indolilo; o
- 10 R_1 es (alquil C1-3)-tio-alquilo C1-3, en el que el átomo de azufre puede estar oxidado a sulfóxido, ciclohexilo, fenilo, fenilsulfonilo, piridinilsulfonilo, feniloxi-alquilo C1-4, alcanofilo C1-6 o piperidinilo;
- cada R_1 puede estar además opcionalmente sustituido con independencia por uno o dos R_a ;
- 15 R_a es un resto alquilo C1-6 saturado; o
- R_a es un alcoxi C1-6, ciclohexilo, fenilo, naftilo, pirrolidinilo, piperidinilo, indolilo, piperazinilo, piridinilo o tetrahidropiranilo;
- en el que R_a puede estar además opcionalmente sustituido por uno o dos R_b ;
- 20 R_b es cicloalquilo C3-6, fenilo, bencilo, alcoxi C1-5, halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, ciano, nitro o carboxamida; o
- R_b es un resto alquilo C1-6 saturado o insaturado, o es un resto (alcoxi C1-4)-carbonilo;
- 25 R_2 , R_3 , R_5 y R_6 son independencia hidrógeno o un resto alquilo C1-5;
- R_2 y R_3 junto con el átomo de carbono al que están unidos, y/o R_5 y R_6 junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman opcionalmente y con independencia entre sí un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;
- 30 R_4 es hidrógeno, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenil-alquilo C1-3, naftil-alquilo C1-3, fenilo, naftilo, piridinilo o un resto alquilo C1-6 en el que un átomo de C puede estar opcionalmente reemplazado por S(O)₂;
- 35 en el que R_4 está opcionalmente sustituido por uno o más R_e ;
- R_e es alquilo C1-3, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, naftilo, indanilo o indolilo, o
- 40 R_e es hidroxilo, halógeno, oxo, carboxi o ciano;
- Q es R_g , C(O) R_g o S(O)₂ R_g ;
- en los que R_g es alquilo C1-5 en el que uno o más átomos de C están opcionalmente reemplazados por O o NH, fenilo, naftilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, quinolilo, isoquinolilo, isoindolinilo, tetrahidroisoquinolilo, pirazinilo o quinoxalinilo o amino;
- en los que R_g está opcionalmente sustituido por uno o más R_h ;
- 50 R_h es alquilo C1-5, alcoxi C1-5, halógeno, fenilo, naftilo, indenilo, indanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piridinilo, isoquinolinilo, isoindolinilo, tetrahidroisoquinolilo benzodioxolilo, piperidinilamino o piperazinil-carbonilamino;
- R_h puede estar además opcionalmente sustituido por uno o más R_i ;
- 55 R_i es alquilo C1-3, cicloalquilo C3-6, fenilo, naftilo, bencilo, morfolinilo, alcoxi C1-5, (alcoxi C1-5)-carbonilo, halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, ciano o nitro;
- o las sales, solvatos o tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 60
- En otra forma de ejecución adicional, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I) recién descrita, en la que:
- 65 R_1 es hidrógeno, alquilo C1-6, alcanofilo C1-6, fenilsulfonilo o piridilsulfonilo, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por ciclohexilo, fenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, indolilo, piperazinilo, piridinilo, tetrahidropiranilo o naftilo, o

ES 2 301 793 T3

R₁ es benciloxi-alquilo C1-3 o benciloxi-alcanoilo C1-3;

R₂, R₃, R₅ y R₆ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C1-3;

5 R₂ y R₃ junto con el átomo de carbono al que están unidos, y/o R₅ y R₆ junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman opcionalmente y con independencia entre sí un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

10 R₄ es hidrógeno, un resto alquilo C1-6, fenil-alquilo C1-6, ciclopropil-alquilo C1-6, ciclohexil-alquilo C1-6 o piridinilo;

Q es C(O)R_g;

15 en el que R_g es piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, isoindolinilo, benzofuranilo, tetrahidroisoquinolilo, fenil-(alquil C1-5)-amino o naftil-(alquil C1-5)-amino, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por alquilo C1-5, morfolinilo o morfolinil-alcoxi C1-5;

o las sales, solvatos o tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 En otra forma de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I) descrita anteriormente, en la que:

25 R₁ es alcanoilo C1-6 opcionalmente sustituido por ciclohexilo o fenilo;

R₂, R₃, R₅ y R₆ son hidrógeno;

R₄ es un resto alquilo C1-6 saturado;

30 Q es C(O)R_g;

en el que R_g es morfolinilo, tetrahidroisoquinolilo o fenil-(alquil C1-3)-amino;

o las sales, solvatos o tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

35

A continuación se describen formas de ejecución adicionales de la presente invención referidas a las variables individuales de los compuestos de la fórmula (I).

40 *Variable R₁*

El compuesto de la fórmula (I), en la que :

45 R₁ es hidrógeno, un resto alquilo C1-6 saturado, en el que un átomo de C está opcionalmente reemplazado por O, S, S(O), S(O)₂ o NH y en el que dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con independencia por uno o dos: grupos oxo, fenilo, naftilo, ciclohexilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, indolinilo, tetrahidropirranilo, piridinilo o indolilo; o

50 R₁ es (alquil C1-3)-tio-alquilo C1-3, en el que el átomo de azufre puede estar oxidado a sulfóxido, ciclohexilo, fenilo, fenilsulfonilo, piridinilsulfonilo, feniloxi-alquilo C1-4, alcanoilo C1-6 o piperidinilo;

cada R₁ puede estar además opcionalmente sustituido con independencia por uno o dos R_a;

55 R_a es un resto alquilo C1-6 saturado; o

R_a es un alcoxi C1-6, ciclohexilo, fenilo, naftilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o piridinilo;

en el que R_a puede estar además opcionalmente sustituido por uno o dos R_b;

60 R_b es cicloalquilo C3-6, fenilo, bencilo, alcoxi C1-5, halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, ciano, nitro o carboxamida; o

R_b es un resto alquilo C1-6 saturado o insaturado, o es un resto (alcoxi C1-4)-carbonilo;

65 o las sales, solvatos o tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

ES 2 301 793 T3

En otra forma de ejecución más, los compuestos de la fórmula (I) en la que:

R es hidrógeno, alquilo C1-6 o alcanóilo C1-6, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por ciclohexilo, fenilo, o naftilo, o

R₁ es benciloxi-alquilo C1-3 o benciloxi-alcanóilo C1-3;

o las sales, solvatos o tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Variables R₂, R₃, R₅ y R₆

Los compuestos de la fórmula (I), en la que:

R₂, R₃, R₅ y R₆ son con independencia hidrógeno o un resto alquilo C1-5;

R₂ y R₃ junto con el átomo de carbono al que están unidos, y/o R₅ y R₆ junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman opcionalmente y con independencia entre sí un resto ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

o las sales, solvatos o tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra forma de ejecución, los compuestos de la fórmula (I) en la que:

R₂, R₃, R₅ y R₆ son con independencia hidrógeno o alquilo C1-3 alquilo;

R₂ y R₃ junto con el átomo de carbono al que están unidos, y/o R₅ y R₆ junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman opcionalmente y con independencia entre sí a ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo grupo;

o las sales, solvatos o tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Variable R₄

Los compuestos de la fórmula (I), en la que:

R₄ es hidrógeno, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenil-alquilo C1-3, naftil-alquilo C1-3, fenilo, naftilo, piridinilo o un resto alquilo C1-6, en el que un átomo de C está opcionalmente sustituido por S(O)₂;

en el que R₄ está opcionalmente sustituido por uno o más R_e;

R_e es alquilo C1-3, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, naftilo, indanilo o indolilo, o

R_e es hidroxilo, halógeno, oxo, carboxi o ciano; o

las sales, solvatos o tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra forma de ejecución, los compuestos de la fórmula (I), en la que:

R₄ es hidrógeno, un resto alquilo C1-6, fenil-alquilo C1-6, ciclopropil-alquilo C1-6, ciclohexil-alquilo C1-6 o piridinilo;

o las sales, solvatos o tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Variable Q

Los compuestos de la fórmula (I), en la que:

Q es R_g, C(O)R_g o S(O)₂R_g;

en los que R_g es alquilo C1-5 en el que uno o más átomos de C están opcionalmente reemplazados por O o NH, fenilo, naftilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, quinolilo, isoquinolilo, isoindolinilo, tetrahidroisoquinolilo, pirazinilo o quinoxalinilo, o amino;

en los que R_g está opcionalmente sustituido por uno o más R_h ;

R_h es alquilo C1-5, alcoxi C1-5, halógeno, fenilo, naftilo, indenilo, indanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piri-
dinilo, isoquinolinilo, isoindolinilo, tetrahidroisoquinolilo, benzodioxolilo, piperidinilamino o piperazinil-
carbonilamino;

R_h puede estar además opcionalmente sustituido por uno o más R_i ;

R_i es alquilo C1-3, cicloalquilo C3-6, fenilo, naftilo, bencilo, morfolinilo, alcoxi C1-5, (alcoxi C1-5)-carboni-
lo, halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, ciano o nitro;

o las sales, solvatos o tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

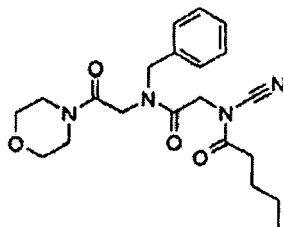
En otra forma de ejecución, los compuestos de la fórmula (I), en la que:

Q es $C(O)R_g$;

en el que R_g es piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, isoindolinilo, benzofuranilo, tetrahidroiso-
quinolilo, fenil-alquilamino C1-5 o naftil-alquilamino C1-5, cada uno de ellos opcionalmente sustituido por alquilo
C1-5, morfolinilo o morfolinil-alcoxi C1-5;

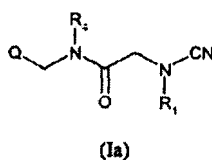
o las sales, solvatos o tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra forma de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula genérica (Ia), que se
define a continuación, en la que Q , R_4 y R_1 tienen los significados definidos en los grupos A, B y C, respectivamente,
de la siguiente tabla I. Todas y cada una de las combinaciones de los grupos A, B y C de la tabla I dentro de las
limitaciones estructurales de la fórmula (Ia), comprenden a los compuestos de la invención. Es decir, Q se elige con
independencia entre los grupos de A1 a A34; R_4 se elige con independencia entre los grupos de B1 a B26 ; y R_1 se
elige con independencia entre los grupos de C1 a C41, dentro de la tabla I. Por ejemplo, el compuesto:



puede representarse mediante la combinación de A6, B17 y C2.

Los compuestos de la fórmula (Ia):



en la que Q se elige con independencia entre los grupos de A1 a A34; R_4 se elige con independencia entre los
grupos de B1 a B26; y R_1 se elige con independencia entre los grupos de C1 a C41; dichos grupos de A1 a A34, de
B1 a B26 y de C1 a C41 son los definidos en la siguiente tabla I:

TABLA I

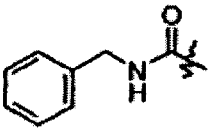
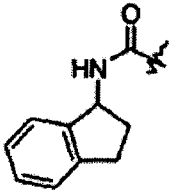
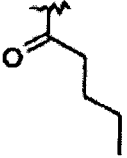
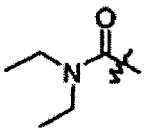
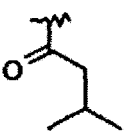
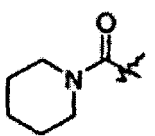
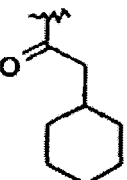
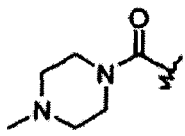
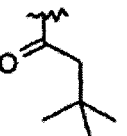
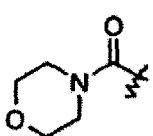
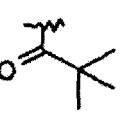
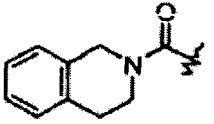
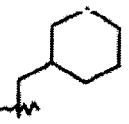
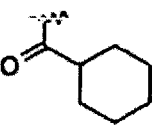
A	Q	B	R ₄	C	R ₁
A1		B1	-H	C1	-H
A2		B2	-CH ₃	C2	
A3		B3		C3	
A4		B4		C4	
A5		B5		C5	
A6		B6		C6	
A7		B7		C7	

TABLA I (continuación)

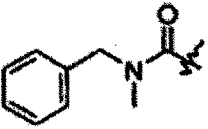
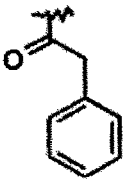
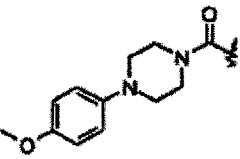
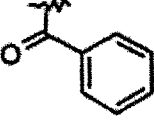
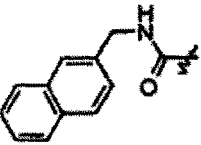
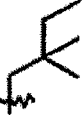
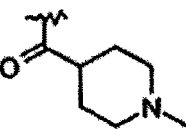
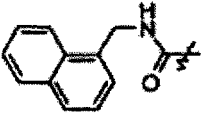
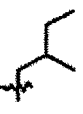
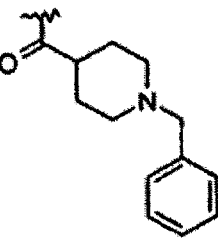
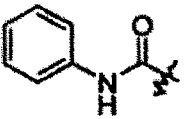
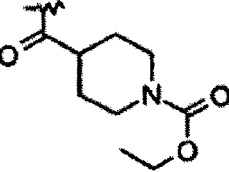
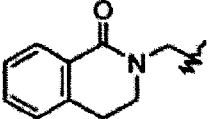
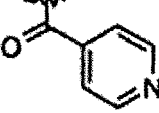
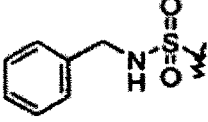
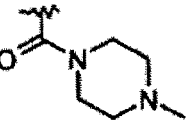
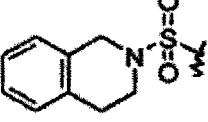
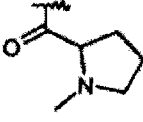
A	Q	B	R ₄	C	R ₁
A8		B8		C8	
A9		B9		C9	
A10		B10		C10	
A11		B11		C11	
A12		B12		C12	
A13		B13		C13	
A14		B14		C14	
A15		B15		C15	

TABLA I (continuación)

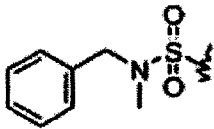
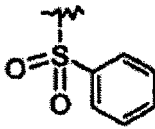
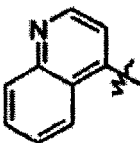
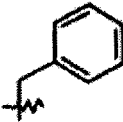
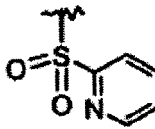
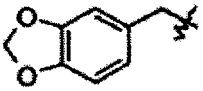
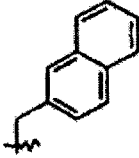
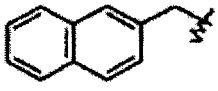
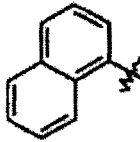
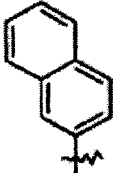
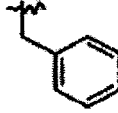
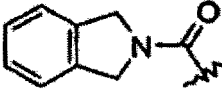
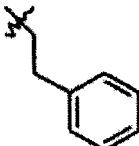
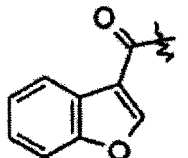
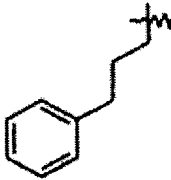
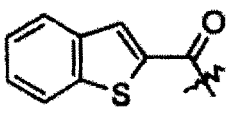
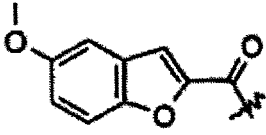
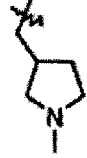
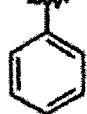
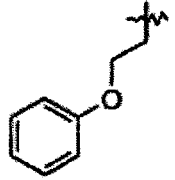
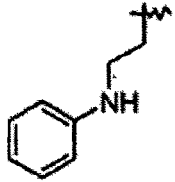
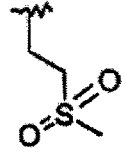
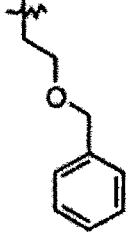
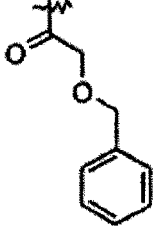
A	Q	B	R ₄	C	R ₁
A16		B16		C16	
A17		B17		C17	
A18		B18		C18	-CH ₃
A19		B19		C19	
A20		B20		C20	
A21		B21		C21	
A22		B22		C22	
A23		B23		C23	

TABLA I (continuación)

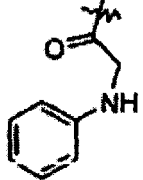
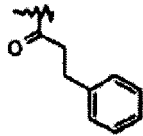
A	Q	B	R ₄	C	R ₁
A24		B24		C24	
A25		B25		C25	
A26		B26		C26	
A27				C27	
A28				C28	
A29				C29	
A30				C30	
A31				C31	
A32				C32	

TABLA I (continuación)

A	Q	B	R ₄	C	R ₁
A33				C33	
A34				C34	
				C35	
				C36	
				C37	
				C38	
				C39	

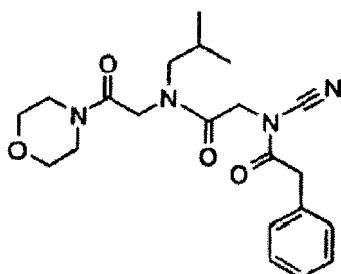
ES 2 301 793 T3

TABLA I (continuación)

A	Q	B	R ₄	C	R ₁
				C40	
				C41	

o las sales, solvatos o tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

A continuación se presenta una lista de los compuestos de la invención que se incluyen dentro del alcance de la anterior tabla I y de los que se postula con preferencia que poseen la actividad sobre la catepsina K o la catepsina S que se indica. La lista de los compuestos se presenta en forma de combinaciones específicas de los grupos A, B y C recogidos en la tabla I, en la que los grupos A, B y C se presentan para identificar a los grupos Q, R₄ y R₁, respectivamente, en el compuesto de la anterior fórmula (Ia). Por ejemplo, la siguiente combinación específica: "A6 B4 C8" corresponde al siguiente compuesto específico:



ES 2 301 793 T3

Compuestos específicos preferidos con actividad inhibidora sobre la catepsina K

A1 B4 C1	A1 B5 C1	A1 B6 C1	A1 B7 C1	A1 B11 C1	A1 B13 C1	A1 B14 C1	A1 B15 C1	A1 B16 C1	A1 B17 C1
A1 B4 C2	A1 B5 C2	A1 B6 C2	A1 B7 C2	A1 B11 C2	A1 B13 C2	A1 B14 C2	A1 B15 C2	A1 B16 C2	A1 B17 C2
A1 B4 C3	A1 B5 C3	A1 B6 C3	A1 B7 C3	A1 B11 C3	A1 B13 C3	A1 B14 C3	A1 B15 C3	A1 B16 C3	A1 B17 C3
A1 B4 C4	A1 B5 C4	A1 B6 C4	A1 B7 C4	A1 B11 C4	A1 B13 C4	A1 B14 C4	A1 B15 C4	A1 B16 C4	A1 B17 C4
A1 B4 C5	A1 B5 C5	A1 B6 C5	A1 B7 C5	A1 B11 C5	A1 B13 C5	A1 B14 C5	A1 B15 C5	A1 B16 C5	A1 B17 C5
A1 B4 C6	A1 B5 C6	A1 B6 C6	A1 B7 C6	A1 B11 C6	A1 B13 C6	A1 B14 C6	A1 B15 C6	A1 B16 C6	A1 B17 C6
A1 B4 C7	A1 B5 C7	A1 B6 C7	A1 B7 C7	A1 B11 C7	A1 B13 C7	A1 B14 C7	A1 B15 C7	A1 B16 C7	A1 B17 C7
A1 B4 C8	A1 B5 C8	A1 B6 C8	A1 B7 C8	A1 B11 C8	A1 B13 C8	A1 B14 C8	A1 B15 C8	A1 B16 C8	A1 B17 C8
A1 B4 C9	A1 B5 C9	A1 B6 C9	A1 B7 C9	A1 B11 C9	A1 B13 C9	A1 B14 C9	A1 B15 C9	A1 B16 C9	A1 B17 C9
A1 B4 C10	A1 B5 C10	A1 B6 C10	A1 B7 C10	A1 B11 C10	A1 B13 C10	A1 B14 C10	A1 B15 C10	A1 B16 C10	A1 B17 C10
A1 B4 C11	A1 B5 C11	A1 B6 C11	A1 B7 C11	A1 B11 C11	A1 B13 C11	A1 B14 C11	A1 B15 C11	A1 B16 C11	A1 B17 C11
A1 B4 C12	A1 B5 C12	A1 B6 C12	A1 B7 C12	A1 B11 C12	A1 B13 C12	A1 B14 C12	A1 B15 C12	A1 B16 C12	A1 B17 C12
A1 B4 C13	A1 B5 C13	A1 B6 C13	A1 B7 C13	A1 B11 C13	A1 B13 C13	A1 B14 C13	A1 B15 C13	A1 B16 C13	A1 B17 C13
A1 B4 C14	A1 B5 C14	A1 B6 C14	A1 B7 C14	A1 B11 C14	A1 B13 C14	A1 B14 C14	A1 B15 C14	A1 B16 C14	A1 B17 C14
A1 B4 C15	A1 B5 C15	A1 B6 C15	A1 B7 C15	A1 B11 C15	A1 B13 C15	A1 B14 C15	A1 B15 C15	A1 B16 C15	A1 B17 C15
A1 B4 C16	A1 B5 C16	A1 B6 C16	A1 B7 C16	A1 B11 C16	A1 B13 C16	A1 B14 C16	A1 B15 C16	A1 B16 C16	A1 B17 C16
A1 B4 C17	A1 B5 C17	A1 B6 C17	A1 B7 C17	A1 B11 C17	A1 B13 C17	A1 B14 C17	A1 B15 C17	A1 B16 C17	A1 B17 C17
A1 B4 C18	A1 B5 C18	A1 B6 C18	A1 B7 C18	A1 B11 C18	A1 B13 C18	A1 B14 C18	A1 B15 C18	A1 B16 C18	A1 B17 C18
A1 B4 C19	A1 B5 C19	A1 B6 C19	A1 B7 C19	A1 B11 C19	A1 B13 C19	A1 B14 C19	A1 B15 C19	A1 B16 C19	A1 B17 C19
A1 B4 C20	A1 B5 C20	A1 B6 C20	A1 B7 C20	A1 B11 C20	A1 B13 C20	A1 B14 C20	A1 B15 C20	A1 B16 C20	A1 B17 C20
A1 B4 C21	A1 B5 C21	A1 B6 C21	A1 B7 C21	A1 B11 C21	A1 B13 C21	A1 B14 C21	A1 B15 C21	A1 B16 C21	A1 B17 C21
A1 B4 C22	A1 B5 C22	A1 B6 C22	A1 B7 C22	A1 B11 C22	A1 B13 C22	A1 B14 C22	A1 B15 C22	A1 B16 C22	A1 B17 C22
A1 B4 C23	A1 B5 C23	A1 B6 C23	A1 B7 C23	A1 B11 C23	A1 B13 C23	A1 B14 C23	A1 B15 C23	A1 B16 C23	A1 B17 C23
A1 B4 C24	A1 B5 C24	A1 B6 C24	A1 B7 C24	A1 B11 C24	A1 B13 C24	A1 B14 C24	A1 B15 C24	A1 B16 C24	A1 B17 C24
A1 B4 C25	A1 B5 C25	A1 B6 C25	A1 B7 C25	A1 B11 C25	A1 B13 C25	A1 B14 C25	A1 B15 C25	A1 B16 C25	A1 B17 C25
A1 B4 C26	A1 B5 C26	A1 B6 C26	A1 B7 C26	A1 B11 C26	A1 B13 C26	A1 B14 C26	A1 B15 C26	A1 B16 C26	A1 B17 C26
A1 B4 C27	A1 B5 C27	A1 B6 C27	A1 B7 C27	A1 B11 C27	A1 B13 C27	A1 B14 C27	A1 B15 C27	A1 B16 C27	A1 B17 C27
A1 B4 C28	A1 B5 C28	A1 B6 C28	A1 B7 C28	A1 B11 C28	A1 B13 C28	A1 B14 C28	A1 B15 C28	A1 B16 C28	A1 B17 C28
A1 B4 C29	A1 B5 C29	A1 B6 C29	A1 B7 C29	A1 B11 C29	A1 B13 C29	A1 B14 C29	A1 B15 C29	A1 B16 C29	A1 B17 C29
A1 B4 C30	A1 B5 C30	A1 B6 C30	A1 B7 C30	A1 B11 C30	A1 B13 C30	A1 B14 C30	A1 B15 C30	A1 B16 C30	A1 B17 C30
A1 B4 C31	A1 B5 C31	A1 B6 C31	A1 B7 C31	A1 B11 C31	A1 B13 C31	A1 B14 C31	A1 B15 C31	A1 B16 C31	A1 B17 C31
A1 B4 C32	A1 B5 C32	A1 B6 C32	A1 B7 C32	A1 B11 C32	A1 B13 C32	A1 B14 C32	A1 B15 C32	A1 B16 C32	A1 B17 C32
A1 B4 C33	A1 B5 C33	A1 B6 C33	A1 B7 C33	A1 B11 C33	A1 B13 C33	A1 B14 C33	A1 B15 C33	A1 B16 C33	A1 B17 C33
A1 B4 C34	A1 B5 C34	A1 B6 C34	A1 B7 C34	A1 B11 C34	A1 B13 C34	A1 B14 C34	A1 B15 C34	A1 B16 C34	A1 B17 C34
A1 B4 C35	A1 B5 C35	A1 B6 C35	A1 B7 C35	A1 B11 C35	A1 B13 C35	A1 B14 C35	A1 B15 C35	A1 B16 C35	A1 B17 C35

(continuación)

A1 B4 C36	A1 B5 C36	A1 B6 C36	A1 B7 C36	A1 B11 C36	A1 B13 C36	A1 B14 C36	A1 B15 C36	A1 B16 C36	A1 B17 C36
A1 B4 C37	A1 B5 C37	A1 B6 C37	A1 B7 C37	A1 B11 C37	A1 B13 C37	A1 B14 C37	A1 B15 C37	A1 B16 C37	A1 B17 C37
A1 B4 C38	A1 B5 C38	A1 B6 C38	A1 B7 C38	A1 B11 C38	A1 B13 C38	A1 B14 C38	A1 B15 C38	A1 B16 C38	A1 B17 C38
A1 B4 C39	A1 B5 C39	A1 B6 C39	A1 B7 C39	A1 B11 C39	A1 B13 C39	A1 B14 C39	A1 B15 C39	A1 B16 C39	A1 B17 C39
A1 B4 C40	A1 B5 C40	A1 B6 C40	A1 B7 C40	A1 B11 C40	A1 B13 C40	A1 B14 C40	A1 B15 C40	A1 B16 C40	A1 B17 C40
A1 B4 C41	A1 B5 C41	A1 B6 C41	A1 B7 C41	A1 B11 C41	A1 B13 C41	A1 B14 C41	A1 B15 C41	A1 B16 C41	A1 B17 C41
A5 B4 C1	A5 B5 C1	A5 B6 C1	A5 B7 C1	A5 B11 C1	A5 B13 C1	A5 B14 C1	A5 B15 C1	A5 B16 C1	A5 B17 C1
A5 B4 C2	A5 B5 C2	A5 B6 C2	A5 B7 C2	A5 B11 C2	A5 B13 C2	A5 B14 C2	A5 B15 C2	A5 B16 C2	A5 B17 C2
A5 B4 C3	A5 B5 C3	A5 B6 C3	A5 B7 C3	A5 B11 C3	A5 B13 C3	A5 B14 C3	A5 B15 C3	A5 B16 C3	A5 B17 C3
A5 B4 C4	A5 B5 C4	A5 B6 C4	A5 B7 C4	A5 B11 C4	A5 B13 C4	A5 B14 C4	A5 B15 C4	A5 B16 C4	A5 B17 C4
A5 B4 C5	A5 B5 C5	A5 B6 C5	A5 B7 C5	A5 B11 C5	A5 B13 C5	A5 B14 C5	A5 B15 C5	A5 B16 C5	A5 B17 C5
A5 B4 C6	A5 B5 C6	A5 B6 C6	A5 B7 C6	A5 B11 C6	A5 B13 C6	A5 B14 C6	A5 B15 C6	A5 B16 C6	A5 B17 C6
A5 B4 C7	A5 B5 C7	A5 B6 C7	A5 B7 C7	A5 B11 C7	A5 B13 C7	A5 B14 C7	A5 B15 C7	A5 B16 C7	A5 B17 C7
A5 B4 C8	A5 B5 C8	A5 B6 C8	A5 B7 C8	A5 B11 C8	A5 B13 C8	A5 B14 C8	A5 B15 C8	A5 B16 C8	A5 B17 C8
A5 B4 C9	A5 B5 C9	A5 B6 C9	A5 B7 C9	A5 B11 C9	A5 B13 C9	A5 B14 C9	A5 B15 C9	A5 B16 C9	A5 B17 C9
A5 B4 C10	A5 B5 C10	A5 B6 C10	A5 B7 C10	A5 B11 C10	A5 B13 C10	A5 B14 C10	A5 B15 C10	A5 B16 C10	A5 B17 C10
A5 B4 C11	A5 B5 C11	A5 B6 C11	A5 B7 C11	A5 B11 C11	A5 B13 C11	A5 B14 C11	A5 B15 C11	A5 B16 C11	A5 B17 C11
A5 B4 C12	A5 B5 C12	A5 B6 C12	A5 B7 C12	A5 B11 C12	A5 B13 C12	A5 B14 C12	A5 B15 C12	A5 B16 C12	A5 B17 C12
A5 B4 C13	A5 B5 C13	A5 B6 C13	A5 B7 C13	A5 B11 C13	A5 B13 C13	A5 B14 C13	A5 B15 C13	A5 B16 C13	A5 B17 C13
A5 B4 C14	A5 B5 C14	A5 B6 C14	A5 B7 C14	A5 B11 C14	A5 B13 C14	A5 B14 C14	A5 B15 C14	A5 B16 C14	A5 B17 C14
A5 B4 C15	A5 B5 C15	A5 B6 C15	A5 B7 C15	A5 B11 C15	A5 B13 C15	A5 B14 C15	A5 B15 C15	A5 B16 C15	A5 B17 C15
A5 B4 C16	A5 B5 C16	A5 B6 C16	A5 B7 C16	A5 B11 C16	A5 B13 C16	A5 B14 C16	A5 B15 C16	A5 B16 C16	A5 B17 C16
A5 B4 C17	A5 B5 C17	A5 B6 C17	A5 B7 C17	A5 B11 C17	A5 B13 C17	A5 B14 C17	A5 B15 C17	A5 B16 C17	A5 B17 C17
A5 B4 C18	A5 B5 C18	A5 B6 C18	A5 B7 C18	A5 B11 C18	A5 B13 C18	A5 B14 C18	A5 B15 C18	A5 B16 C18	A5 B17 C18
A5 B4 C19	A5 B5 C19	A5 B6 C19	A5 B7 C19	A5 B11 C19	A5 B13 C19	A5 B14 C19	A5 B15 C19	A5 B16 C19	A5 B17 C19
A5 B4 C20	A5 B5 C20	A5 B6 C20	A5 B7 C20	A5 B11 C20	A5 B13 C20	A5 B14 C20	A5 B15 C20	A5 B16 C20	A5 B17 C20
A5 B4 C21	A5 B5 C21	A5 B6 C21	A5 B7 C21	A5 B11 C21	A5 B13 C21	A5 B14 C21	A5 B15 C21	A5 B16 C21	A5 B17 C21
A5 B4 C22	A5 B5 C22	A5 B6 C22	A5 B7 C22	A5 B11 C22	A5 B13 C22	A5 B14 C22	A5 B15 C22	A5 B16 C22	A5 B17 C22
A5 B4 C23	A5 B5 C23	A5 B6 C23	A5 B7 C23	A5 B11 C23	A5 B13 C23	A5 B14 C23	A5 B15 C23	A5 B16 C23	A5 B17 C23
A5 B4 C24	A5 B5 C24	A5 B6 C24	A5 B7 C24	A5 B11 C24	A5 B13 C24	A5 B14 C24	A5 B15 C24	A5 B16 C24	A5 B17 C24
A5 B4 C25	A5 B5 C25	A5 B6 C25	A5 B7 C25	A5 B11 C25	A5 B13 C25	A5 B14 C25	A5 B15 C25	A5 B16 C25	A5 B17 C25
A5 B4 C26	A5 B5 C26	A5 B6 C26	A5 B7 C26	A5 B11 C26	A5 B13 C26	A5 B14 C26	A5 B15 C26	A5 B16 C26	A5 B17 C26
A5 B4 C27	A5 B5 C27	A5 B6 C27	A5 B7 C27	A5 B11 C27	A5 B13 C27	A5 B14 C27	A5 B15 C27	A5 B16 C17	A5 B17 C27

5																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
---	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

(continuación)

A6 B4 C20	A6 B5 C20	A6 B6 C20	A6 B7 C20	A6 B11 C20	A6 B13 C20	A6 B14 C20	A6 B15 C20	A6 B16 C20	A6 B17 C20
A6 B4 C21	A6 B5 C21	A6 B6 C21	A6 B7 C21	A6 B11 C21	A6 B13 C21	A6 B14 C21	A6 B15 C21	A6 B16 C21	A6 B17 C21
A6 B4 C22	A6 B5 C22	A6 B6 C22	A6 B7 C22	A6 B11 C22	A6 B13 C22	A6 B14 C22	A6 B15 C22	A6 B16 C22	A6 B17 C22
A6 B4 C23	A6 B5 C23	A6 B6 C23	A6 B7 C23	A6 B11 C23	A6 B13 C23	A6 B14 C23	A6 B15 C23	A6 B16 C23	A6 B17 C23
A6 B4 C24	A6 B5 C24	A6 B6 C24	A6 B7 C24	A6 B11 C24	A6 B13 C24	A6 B14 C24	A6 B15 C24	A6 B16 C24	A6 B17 C24
A6 B4 C25	A6 B5 C25	A6 B6 C25	A6 B7 C25	A6 B11 C25	A6 B13 C25	A6 B14 C25	A6 B15 C25	A6 B16 C25	A6 B17 C25
A6 B4 C26	A6 B5 C26	A6 B6 C26	A6 B7 C26	A6 B11 C26	A6 B13 C26	A6 B14 C26	A6 B15 C26	A6 B16 C26	A6 B17 C26
A6 B4 C27	A6 B5 C27	A6 B6 C27	A6 B7 C27	A6 B11 C27	A6 B13 C27	A6 B14 C27	A6 B15 C27	A6 B16 C27	A6 B17 C27
A6 B4 C28	A6 B5 C28	A6 B6 C28	A6 B7 C28	A6 B11 C28	A6 B13 C28	A6 B14 C28	A6 B15 C28	A6 B16 C28	A6 B17 C28
A6 B4 C29	A6 B5 C29	A6 B6 C29	A6 B7 C29	A6 B11 C29	A6 B13 C29	A6 B14 C29	A6 B15 C29	A6 B16 C29	A6 B17 C29
A6 B4 C30	A6 B5 C30	A6 B6 C30	A6 B7 C30	A6 B11 C30	A6 B13 C30	A6 B14 C30	A6 B15 C30	A6 B16 C30	A6 B17 C30
A6 B4 C31	A6 B5 C31	A6 B6 C31	A6 B7 C31	A6 B11 C31	A6 B13 C31	A6 B14 C31	A6 B15 C31	A6 B16 C31	A6 B17 C31
A6 B4 C32	A6 B5 C32	A6 B6 C32	A6 B7 C32	A6 B11 C32	A6 B13 C32	A6 B14 C32	A6 B15 C32	A6 B16 C32	A6 B17 C32
A6 B4 C33	A6 B5 C33	A6 B6 C33	A6 B7 C33	A6 B11 C33	A6 B13 C33	A6 B14 C33	A6 B15 C33	A6 B16 C33	A6 B17 C33
A6 B4 C34	A6 B5 C34	A6 B6 C34	A6 B7 C34	A6 B11 C34	A6 B13 C34	A6 B14 C34	A6 B15 C34	A6 B16 C34	A6 B17 C34
A6 B4 C35	A6 B5 C35	A6 B6 C35	A6 B7 C35	A6 B11 C35	A6 B13 C35	A6 B14 C35	A6 B15 C35	A6 B16 C35	A6 B17 C35
A6 B4 C36	A6 B5 C36	A6 B6 C36	A6 B7 C36	A6 B11 C36	A6 B13 C36	A6 B14 C36	A6 B15 C36	A6 B16 C36	A6 B17 C36
A6 B4 C37	A6 B5 C37	A6 B6 C37	A6 B7 C37	A6 B11 C37	A6 B13 C37	A6 B14 C37	A6 B15 C37	A6 B16 C37	A6 B17 C37
A6 B4 C38	A6 B5 C38	A6 B6 C38	A6 B7 C38	A6 B11 C38	A6 B13 C38	A6 B14 C38	A6 B15 C38	A6 B16 C38	A6 B17 C38
A6 B4 C39	A6 B5 C39	A6 B6 C39	A6 B7 C39	A6 B11 C39	A6 B13 C39	A6 B14 C39	A6 B15 C39	A6 B16 C39	A6 B17 C39
A6 B4 C40	A6 B5 C40	A6 B6 C40	A6 B7 C40	A6 B11 C40	A6 B13 C40	A6 B14 C40	A6 B15 C40	A6 B16 C40	A6 B17 C40
A6 B4 C41	A6 B5 C41	A6 B6 C41	A6 B7 C41	A6 B11 C41	A6 B13 C41	A6 B14 C41	A6 B15 C41	A6 B16 C41	A6 B17 C41
A7 B4 C1	A7 B5 C1	A7 B6 C1	A7 B7 C1	A7 B11 C1	A7 B13 C1	A7 B14 C1	A7 B15 C1	A7 B16 C1	A7 B17 C1
A7 B4 C2	A7 B5 C2	A7 B6 C2	A7 B7 C2	A7 B11 C2	A7 B13 C2	A7 B14 C2	A7 B15 C2	A7 B16 C2	A7 B17 C2
A7 B4 C3	A7 B5 C3	A7 B6 C3	A7 B7 C3	A7 B11 C3	A7 B13 C3	A7 B14 C3	A7 B15 C3	A7 B16 C3	A7 B17 C3
A7 B4 C4	A7 B5 C4	A7 B6 C4	A7 B7 C4	A7 B11 C4	A7 B13 C4	A7 B14 C4	A7 B15 C4	A7 B16 C4	A7 B17 C4
A7 B4 C5	A7 B5 C5	A7 B6 C5	A7 B7 C5	A7 B11 C5	A7 B13 C5	A7 B14 C5	A7 B15 C5	A7 B16 C5	A7 B17 C5
A7 B4 C6	A7 B5 C6	A7 B6 C6	A7 B7 C6	A7 B11 C6	A7 B13 C6	A7 B14 C6	A7 B15 C6	A7 B16 C6	A7 B17 C6
A7 B4 C7	A7 B5 C7	A7 B6 C7	A7 B7 C7	A7 B11 C7	A7 B13 C7	A7 B14 C7	A7 B15 C7	A7 B16 C7	A7 B17 C7
A7 B4 C8	A7 B5 C8	A7 B6 C8	A7 B7 C8	A7 B11 C8	A7 B13 C8	A7 B14 C8	A7 B15 C8	A7 B16 C8	A7 B17 C8
A7 B4 C9	A7 B5 C9	A7 B6 C9	A7 B7 C9	A7 B11 C9	A7 B13 C9	A7 B14 C9	A7 B15 C9	A7 B16 C9	A7 B17 C9
A7 B4 C10	A7 B5 C10	A7 B6 C10	A7 B7 C10	A7 B11 C10	A7 B13 C10	A7 B14 C10	A7 B15 C10	A7 B16 C10	A7 B17 C10
A7 B4 C11	A7 B5 C11	A7 B6 C11	A7 B7 C11	A7 B11 C11	A7 B13 C11	A7 B14 C11	A7 B15 C11	A7 B16 C11	A7 B17 C11

65	A7 B4 C12	A7 B5 C12	A7 B6 C12	A7 B7 C12	(continuación)										A7 B14 C12	A7 B15 C12	A7 B16 C12	A7 B17 C12	5
60	A7 B4 C13	A7 B5 C13	A7 B6 C13	A7 B7 C13	A7 B11 C13	A7 B13 C12	A7 B13 C13	A7 B14 C13	A7 B15 C13	A7 B16 C13	A7 B17 C13				A7 B14 C13	A7 B15 C13	A7 B16 C13	A7 B17 C13	10
	A7 B4 C14	A7 B5 C14	A7 B6 C14	A7 B7 C14	A7 B11 C14	A7 B13 C14	A7 B13 C15	A7 B14 C14	A7 B15 C14	A7 B16 C14	A7 B17 C14				A7 B14 C14	A7 B15 C14	A7 B16 C14	A7 B17 C14	15
	A7 B4 C15	A7 B5 C15	A7 B6 C15	A7 B7 C15	A7 B11 C15	A7 B13 C15	A7 B13 C16	A7 B14 C15	A7 B15 C15	A7 B16 C15	A7 B17 C15				A7 B14 C15	A7 B15 C15	A7 B16 C15	A7 B17 C15	20
	A7 B4 C16	A7 B5 C16	A7 B6 C16	A7 B7 C16	A7 B11 C16	A7 B13 C16	A7 B13 C17	A7 B14 C16	A7 B15 C16	A7 B16 C16	A7 B17 C16				A7 B14 C16	A7 B15 C16	A7 B16 C16	A7 B17 C16	25
	A7 B4 C17	A7 B5 C17	A7 B6 C17	A7 B7 C17	A7 B11 C17	A7 B13 C17	A7 B13 C18	A7 B14 C17	A7 B15 C17	A7 B16 C17	A7 B17 C17				A7 B14 C17	A7 B15 C17	A7 B16 C17	A7 B17 C17	30
	A7 B4 C18	A7 B5 C18	A7 B6 C18	A7 B7 C18	A7 B11 C18	A7 B13 C18	A7 B13 C19	A7 B14 C18	A7 B15 C18	A7 B16 C18	A7 B17 C18				A7 B14 C18	A7 B15 C18	A7 B16 C18	A7 B17 C18	35
	A7 B4 C19	A7 B5 C19	A7 B6 C19	A7 B7 C19	A7 B11 C19	A7 B13 C19	A7 B13 C20	A7 B14 C19	A7 B15 C19	A7 B16 C19	A7 B17 C19				A7 B14 C19	A7 B15 C19	A7 B16 C19	A7 B17 C19	40
	A7 B4 C20	A7 B5 C20	A7 B6 C20	A7 B7 C20	A7 B11 C20	A7 B13 C20	A7 B13 C21	A7 B14 C20	A7 B15 C20	A7 B16 C20	A7 B17 C20				A7 B14 C20	A7 B15 C20	A7 B16 C20	A7 B17 C20	45
	A7 B4 C21	A7 B5 C21	A7 B6 C21	A7 B7 C21	A7 B11 C21	A7 B13 C21	A7 B13 C22	A7 B14 C21	A7 B15 C21	A7 B16 C21	A7 B17 C21				A7 B14 C21	A7 B15 C21	A7 B16 C21	A7 B17 C21	50
	A7 B4 C22	A7 B5 C22	A7 B6 C22	A7 B7 C22	A7 B11 C22	A7 B13 C22	A7 B13 C23	A7 B14 C22	A7 B15 C22	A7 B16 C22	A7 B17 C22				A7 B14 C22	A7 B15 C22	A7 B16 C22	A7 B17 C22	55
	A7 B4 C23	A7 B5 C23	A7 B6 C23	A7 B7 C23	A7 B11 C23	A7 B13 C23	A7 B13 C24	A7 B14 C23	A7 B15 C23	A7 B16 C23	A7 B17 C23				A7 B14 C23	A7 B15 C23	A7 B16 C23	A7 B17 C23	60
	A7 B4 C24	A7 B5 C24	A7 B6 C24	A7 B7 C24	A7 B11 C24	A7 B13 C24	A7 B13 C25	A7 B14 C24	A7 B15 C24	A7 B16 C24	A7 B17 C24				A7 B14 C24	A7 B15 C24	A7 B16 C24	A7 B17 C24	65
	A7 B4 C25	A7 B5 C25	A7 B6 C25	A7 B7 C25	A7 B11 C25	A7 B13 C25	A7 B13 C26	A7 B14 C25	A7 B15 C25	A7 B16 C25	A7 B17 C25				A7 B14 C25	A7 B15 C25	A7 B16 C25	A7 B17 C25	
	A7 B4 C26	A7 B5 C26	A7 B6 C26	A7 B7 C26	A7 B11 C26	A7 B13 C26	A7 B13 C27	A7 B14 C26	A7 B15 C26	A7 B16 C26	A7 B17 C26				A7 B14 C26	A7 B15 C26	A7 B16 C26	A7 B17 C26	
	A7 B4 C27	A7 B5 C27	A7 B6 C27	A7 B7 C27	A7 B11 C27	A7 B13 C27	A7 B13 C28	A7 B14 C27	A7 B15 C27	A7 B16 C27	A7 B17 C27				A7 B14 C27	A7 B15 C27	A7 B16 C27	A7 B17 C27	
	A7 B4 C28	A7 B5 C28	A7 B6 C28	A7 B7 C28	A7 B11 C28	A7 B13 C28	A7 B13 C29	A7 B14 C28	A7 B15 C28	A7 B16 C28	A7 B17 C28				A7 B14 C28	A7 B15 C28	A7 B16 C28	A7 B17 C28	
	A7 B4 C29	A7 B5 C29	A7 B6 C29	A7 B7 C29	A7 B11 C29	A7 B13 C29	A7 B13 C30	A7 B14 C29	A7 B15 C29	A7 B16 C29	A7 B17 C29				A7 B14 C29	A7 B15 C29	A7 B16 C29	A7 B17 C29	
	A7 B4 C30	A7 B5 C30	A7 B6 C30	A7 B7 C30	A7 B11 C30	A7 B13 C30	A7 B13 C31	A7 B14 C30	A7 B15 C30	A7 B16 C30	A7 B17 C30				A7 B14 C30	A7 B15 C30	A7 B16 C30	A7 B17 C30	
	A7 B4 C31	A7 B5 C31	A7 B6 C31	A7 B7 C31	A7 B11 C31	A7 B13 C31	A7 B13 C32	A7 B14 C31	A7 B15 C31	A7 B16 C31	A7 B17 C31				A7 B14 C31	A7 B15 C31	A7 B16 C31	A7 B17 C31	
	A7 B4 C32	A7 B5 C32	A7 B6 C32	A7 B7 C32	A7 B11 C32	A7 B13 C32	A7 B13 C33	A7 B14 C32	A7 B15 C32	A7 B16 C32	A7 B17 C32				A7 B14 C32	A7 B15 C32	A7 B16 C32	A7 B17 C32	
	A7 B4 C33	A7 B5 C33	A7 B6 C33	A7 B7 C33	A7 B11 C33	A7 B13 C33	A7 B13 C34	A7 B14 C33	A7 B15 C33	A7 B16 C33	A7 B17 C33				A7 B14 C33	A7 B15 C33	A7 B16 C33	A7 B17 C33	
	A7 B4 C34	A7 B5 C34	A7 B6 C34	A7 B7 C34	A7 B11 C34	A7 B13 C34	A7 B13 C35	A7 B14 C34	A7 B15 C34	A7 B16 C34	A7 B17 C34				A7 B14 C34	A7 B15 C34	A7 B16 C34	A7 B17 C34	
	A7 B4 C35	A7 B5 C35	A7 B6 C35	A7 B7 C35	A7 B11 C35	A7 B13 C35	A7 B13 C36	A7 B14 C35	A7 B15 C35	A7 B16 C35	A7 B17 C35				A7 B14 C35	A7 B15 C35	A7 B16 C35	A7 B17 C35	
	A7 B4 C36	A7 B5 C36	A7 B6 C36	A7 B7 C36	A7 B11 C36	A7 B13 C36	A7 B13 C37	A7 B14 C36	A7 B15 C36	A7 B16 C36	A7 B17 C36				A7 B14 C36	A7 B15 C36	A7 B16 C36	A7 B17 C36	
	A7 B4 C37	A7 B5 C37	A7 B6 C37	A7 B7 C37	A7 B11 C37	A7 B13 C37	A7 B13 C38	A7 B14 C37	A7 B15 C37	A7 B16 C37	A7 B17 C37				A7 B14 C37	A7 B15 C37	A7 B16 C37	A7 B17 C37	
	A7 B4 C38	A7 B5 C38	A7 B6 C38	A7 B7 C38	A7 B11 C38	A7 B13 C38	A7 B13 C39	A7 B14 C38	A7 B15 C38	A7 B16 C38	A7 B17 C38				A7 B14 C38	A7 B15 C38	A7 B16 C38	A7 B17 C38	
	A7 B4 C39	A7 B5 C39	A7 B6 C39	A7 B7 C39	A7 B11 C39	A7 B13 C39	A7 B13 C40	A7 B14 C39	A7 B15 C39	A7 B16 C39	A7 B17 C39				A7 B14 C39	A7 B15 C39	A7 B16 C39	A7 B17 C39	
	A7 B4 C40	A7 B5 C40	A7 B6 C40	A7 B7 C40	A7 B11 C40	A7 B13 C40	A7 B13 C41	A7 B14 C40	A7 B15 C40	A7 B16 C40	A7 B17 C40				A7 B14 C40	A7 B15 C40	A7 B16 C40	A7 B17 C40	
	A7 B4 C41	A7 B5 C41	A7 B6 C41	A7 B7 C41	A7 B11 C41	A7 B13 C41	A7 B13 C42	A7 B14 C41	A7 B15 C41	A7 B16 C41	A7 B17 C41				A7 B14 C41	A7 B15 C41	A7 B16 C41	A7 B17 C41	
	A8 B4 C1	A8 B5 C1	A8 B6 C1	A8 B7 C1	A8 B11 C1	A8 B13 C1	A8 B13 C2	A5 B14 C1	A8 B15 C1	A8 B16 C3	A8 B17 C1								
	A8 B4 C2	A8 B5 C2	A8 B6 C2	A8 B7 C2	A8 B11 C2	A8 B13 C2	A8 B13 C3	A5 B14 C2	A8 B15 C2	A8 B16 C2	A8 B17 C2								
	A8 B4 C3	A8 B5 C3	A8 B6 C3	A8 B7 C3	A8 B11 C3	A8 B13 C3	A8 B13 C4	A5 B14 C3	A8 B15 C3	A8 B16 C3	A8 B17 C3								

(continuación)

A8 B4 C4	A8 B5 C4	A8 B6 C4	A8 B7 C4	A8 B11 C4	A8 B13 C4	A5 B14 C4	A8 B15 C4	A8 B16 C4	A8 B17 C4
A8 B4 C5	A8 B5 C5	A8 B6 C5	A8 B7 C5	A8 B11 C5	A8 B13 C5	A5 B14 C5	A8 B15 C5	A8 B16 C5	A8 B17 C5
A8 B4 C6	A8 B5 C6	A8 B6 C6	A8 B7 C6	A8 B11 C6	A8 B13 C6	A5 B14 C6	A8 B15 C6	A8 B16 C6	A8 B17 C6
A8 B4 C7	A8 B5 C7	A8 B6 C7	A8 B7 C7	A8 B11 C7	A8 B13 C7	A5 B14 C7	A8 B15 C7	A8 B16 C7	A8 B17 C7
A8 B4 C8	A8 B5 C8	A8 B6 C8	A8 B7 C8	A8 B11 C8	A8 B13 C8	A5 B14 C8	A8 B15 C8	A8 B16 C8	A8 B17 C8
A8 B4 C9	A8 B5 C9	A8 B6 C9	A8 B7 C9	A8 B11 C9	A8 B13 C9	A5 B14 C9	A8 B15 C9	A8 B16 C9	A8 B17 C9
A8 B4 C10	A8 B5 C10	A8 B6 C10	A8 B7 C10	A8 B11 C10	A8 B13 C10	A5 B14 C10	A8 B15 C10	A8 B16 C10	A8 B17 C10
A8 B4 C11	A8 B5 C11	A8 B6 C11	A8 B7 C11	A8 B11 C11	A8 B13 C11	A5 B14 C11	A8 B15 C11	A8 B16 C11	A8 B17 C11
A8 B4 C12	A8 B5 C12	A8 B6 C12	A8 B7 C12	A8 B11 C12	A8 B13 C12	A5 B14 C12	A8 B15 C12	A8 B16 C12	A8 B17 C12
A8 B4 C13	A8 B5 C13	A8 B6 C13	A8 B7 C13	A8 B11 C13	A8 B13 C13	A5 B14 C13	A8 B15 C13	A8 B16 C13	A8 B17 C13
A8 B4 C14	A8 B5 C14	A8 B6 C14	A8 B7 C14	A8 B11 C14	A8 B13 C14	A5 B14 C14	A8 B15 C14	A8 B16 C14	A8 B17 C14
A8 B4 C15	A8 B5 C15	A8 B6 C15	A8 B7 C15	A8 B11 C15	A8 B13 C15	A5 B14 C15	A8 B15 C15	A8 B16 C15	A8 B17 C15
A8 B4 C16	A8 B5 C16	A8 B6 C16	A8 B7 C16	A8 B11 C16	A8 B13 C16	A5 B14 C16	A8 B15 C16	A8 B16 C16	A8 B17 C16
A8 B4 C17	A8 B5 C17	A8 B6 C17	A8 B7 C17	A8 B11 C17	A8 B13 C17	A5 B14 C17	A8 B15 C17	A8 B16 C17	A8 B17 C17
A8 B4 C18	A8 B5 C18	A8 B6 C18	A8 B7 C18	A8 B11 C18	A8 B13 C18	A5 B14 C18	A8 B15 C18	A8 B16 C18	A8 B17 C18
A8 B4 C19	A8 B5 C19	A8 B6 C19	A8 B7 C19	A8 B11 C19	A8 B13 C19	A5 B14 C19	A8 B15 C19	A8 B16 C19	A8 B17 C19
A8 B4 C20	A8 B5 C20	A8 B6 C20	A8 B7 C20	A8 B11 C20	A8 B13 C20	A5 B14 C20	A8 B15 C20	A8 B16 C20	A8 B17 C20
A8 B4 C21	A8 B5 C21	A8 B6 C21	A8 B7 C21	A8 B11 C21	A8 B13 C21	A5 B14 C21	A8 B15 C21	A8 B16 C21	A8 B17 C21
A8 B4 C22	A8 B5 C22	A8 B6 C22	A8 B7 C22	A8 B11 C22	A8 B13 C22	A5 B14 C22	A8 B15 C22	A8 B16 C22	A8 B17 C22
A8 B4 C23	A8 B5 C23	A8 B6 C23	A8 B7 C23	A8 B11 C23	A8 B13 C23	A5 B14 C23	A8 B15 C23	A8 B16 C23	A8 B17 C23
A8 B4 C24	A8 B5 C24	A8 B6 C24	A8 B7 C24	A8 B11 C24	A8 B13 C24	A5 B14 C24	A8 B15 C24	A8 B16 C24	A8 B17 C24
A8 B4 C25	A8 B5 C25	A8 B6 C25	A8 B7 C25	A8 B11 C25	A8 B13 C25	A5 B14 C25	A8 B15 C25	A8 B16 C25	A8 B17 C25
A8 B4 C26	A8 B5 C26	A8 B6 C26	A8 B7 C26	A8 B11 C26	A8 B13 C26	A5 B14 C26	A8 B15 C26	A8 B16 C26	A8 B17 C26
A8 B4 C27	A8 B5 C27	A8 B6 C27	A8 B7 C27	A8 B11 C27	A8 B13 C27	A5 B14 C27	A8 B15 C27	A8 B16 C27	A8 B17 C27
A8 B4 C28	A8 B5 C28	A8 B6 C28	A8 B7 C28	A8 B11 C28	A8 B13 C28	A5 B14 C28	A8 B15 C28	A8 B16 C28	A8 B17 C28
A8 B4 C29	A8 B5 C29	A8 B6 C29	A8 B7 C29	A8 B11 C29	A8 B13 C29	A5 B14 C29	A8 B15 C29	A8 B16 C29	A8 B17 C29
A8 B4 C30	A8 B5 C30	A8 B6 C30	A8 B7 C30	A8 B11 C30	A8 B13 C30	A5 B14 C30	A8 B15 C30	A8 B16 C30	A8 B17 C30
A8 B4 C31	A8 B5 C31	A8 B6 C31	A8 B7 C31	A8 B11 C31	A8 B13 C31	A5 B14 C31	A8 B15 C31	A8 B16 C31	A8 B17 C31
A8 B4 C32	A8 B5 C32	A8 B6 C32	A8 B7 C32	A8 B11 C32	A8 B13 C32	A5 B14 C32	A8 B15 C32	A8 B16 C32	A8 B17 C32
A8 B4 C33	A8 B5 C33	A8 B6 C33	A8 B7 C33	A8 B11 C33	A8 B13 C33	A5 B14 C33	A8 B15 C33	A8 B16 C33	A8 B17 C33
A8 B4 C34	A8 B5 C34	A8 B6 C34	A8 B7 C34	A8 B11 C34	A8 B13 C34	A5 B14 C34	A8 B15 C34	A8 B16 C34	A8 B17 C34
A8 B4 C35	A8 B5 C35	A8 B6 C35	A8 B7 C35	A8 B11 C35	A8 B13 C35	A5 B14 C35	A8 B15 C35	A8 B16 C35	A8 B17 C35
A8 B4 C36	A8 B5 C36	A8 B6 C36	A8 B7 C36	A8 B11 C36	A8 B13 C36	A5 B14 C36	A8 B15 C36	A8 B16 C36	A8 B17 C36
A8 B4 C37	A8 B5 C37	A8 B6 C37	A8 B7 C37	A8 B11 C37	A8 B13 C37	A5 B14 C37	A8 B15 C37	A8 B16 C37	A8 B17 C37

(continuación)

A8 B4 C38	A8 B5 C38	A8 B6 C38	A8 B7 C38	A8 B11 C38	A8 B13 C38	A5 B14 C38	A8 B15 C38	A8 B16 C38	A8 B17 C38
A8 B4 C39	A8 B5 C39	A8 B6 C39	A8 B7 C39	A8 B11 C39	A8 B13 C39	A5 B14 C39	A8 B15 C39	A8 B16 C39	A8 B17 C39
A8 B4 C40	A8 B5 C40	A8 B6 C40	A8 B7 C40	A8 B11 C40	A8 B13 C40	A5 B14 C40	A8 B15 C40	A8 B16 C40	A8 B17 C40
A8 B4 C41	A8 B5 C41	A8 B6 C41	A8 B7 C41	A8 B11 C41	A8 B13 C41	A5 B14 C41	A8 B15 C41	A8 B16 C41	A8 B17 C41
A9 B4 C1	A9 B5 C1	A9 B6 C1	A9 B7 C1	A9 B11 C1	A9 B13 C1	A9 B14 C1	A9 B15 C1	A9 B16 C1	A9 B17 C1
A9 B4 C2	A9 B5 C2	A9 B6 C2	A9 B7 C2	A9 B11 C2	A9 B13 C2	A9 B14 C2	A9 B15 C2	A9 B16 C2	A9 B17 C2
A9 B4 C3	A9 B5 C3	A9 B6 C3	A9 B7 C3	A9 B11 C3	A9 B13 C3	A9 B14 C3	A9 B15 C3	A9 B16 C3	A9 B17 C3
A9 B4 C4	A9 B5 C4	A9 B6 C4	A9 B7 C4	A9 B11 C4	A9 B13 C4	A9 B14 C4	A9 B15 C4	A9 B16 C4	A9 B17 C4
A9 B4 C5	A9 B5 C5	A9 B6 C5	A9 B7 C5	A9 B11 C5	A9 B13 C5	A9 B14 C5	A9 B15 C5	A9 B16 C5	A9 B17 C5
A9 B4 C6	A9 B5 C6	A9 B6 C6	A9 B7 C6	A9 B11 C6	A9 B13 C6	A9 B14 C6	A9 B15 C6	A9 B16 C6	A9 B17 C6
A9 B4 C7	A9 B5 C7	A9 B6 C7	A9 B7 C7	A9 B11 C7	A9 B13 C7	A9 B14 C7	A9 B15 C7	A9 B16 C7	A9 B17 C7
A9 B4 C8	A9 B5 C8	A9 B6 C8	A9 B7 C8	A9 B11 C8	A9 B13 C8	A9 B14 C8	A9 B15 C8	A9 B16 C8	A9 B17 C8
A9 B4 C9	A9 B5 C9	A9 B6 C9	A9 B7 C9	A9 B11 C9	A9 B13 C9	A9 B14 C9	A9 B15 C9	A9 B16 C9	A9 B17 C9
A9 B4 C10	A9 B5 C10	A9 B6 C10	A9 B7 C10	A9 B11 C10	A9 B13 C10	A9 B14 C10	A9 B15 C10	A9 B16 C10	A9 B17 C10
A9 B4 C11	A9 B5 C11	A9 B6 C11	A9 B7 C11	A9 B11 C11	A9 B13 C11	A9 B14 C11	A9 B15 C11	A9 B16 C11	A9 B17 C11
A9 B4 C12	A9 B5 C12	A9 B6 C12	A9 B7 C12	A9 B11 C12	A9 B13 C12	A9 B14 C12	A9 B15 C12	A9 B16 C12	A9 B17 C12
A9 B4 C13	A9 B5 C13	A9 B6 C13	A9 B7 C13	A9 B11 C13	A9 B13 C13	A9 B14 C13	A9 B15 C13	A9 B16 C13	A9 B17 C13
A9 B4 C14	A9 B5 C14	A9 B6 C14	A9 B7 C14	A9 B11 C14	A9 B13 C14	A9 B14 C14	A9 B15 C14	A9 B16 C14	A9 B17 C14
A9 B4 C15	A9 B5 C15	A9 B6 C15	A9 B7 C15	A9 B11 C15	A9 B13 C15	A9 B14 C15	A9 B15 C15	A9 B16 C15	A9 B17 C15
A9 B4 C16	A9 B5 C16	A9 B6 C16	A9 B7 C16	A9 B11 C16	A9 B13 C16	A9 B14 C16	A9 B15 C16	A9 B16 C16	A9 B17 C16
A9 B4 C17	A9 B5 C17	A9 B6 C17	A9 B7 C17	A9 B11 C17	A9 B13 C17	A9 B14 C17	A9 B15 C17	A9 B16 C17	A9 B17 C17
A9 B4 C18	A9 B5 C18	A9 B6 C18	A9 B7 C18	A9 B11 C18	A9 B13 C18	A9 B14 C18	A9 B15 C18	A9 B16 C18	A9 B17 C18
A9 B4 C19	A9 B5 C19	A9 B6 C19	A9 B7 C19	A9 B11 C19	A9 B13 C19	A9 B14 C19	A9 B15 C19	A9 B16 C19	A9 B17 C19
A9 B4 C20	A9 B5 C20	A9 B6 C20	A9 B7 C20	A9 B11 C20	A9 B13 C20	A9 B14 C20	A9 B15 C20	A9 B16 C20	A9 B17 C20
A9 B4 C21	A9 B5 C21	A9 B6 C21	A9 B7 C21	A9 B11 C21	A9 B13 C21	A9 B14 C21	A9 B15 C21	A9 B16 C21	A9 B17 C21
A9 B4 C22	A9 B5 C22	A9 B6 C22	A9 B7 C22	A9 B11 C22	A9 B13 C22	A9 B14 C22	A9 B15 C22	A9 B16 C22	A9 B17 C22
A9 B4 C23	A9 B5 C23	A9 B6 C23	A9 B7 C23	A9 B11 C23	A9 B13 C23	A9 B14 C23	A9 B15 C23	A9 B16 C23	A9 B17 C23
A9 B4 C24	A9 B5 C24	A9 B6 C24	A9 B7 C24	A9 B11 C24	A9 B13 C24	A9 B14 C24	A9 B15 C24	A9 B16 C24	A9 B17 C24
A9 B4 C25	A9 B5 C25	A9 B6 C25	A9 B7 C25	A9 B11 C25	A9 B13 C25	A9 B14 C25	A9 B15 C25	A9 B16 C25	A9 B17 C25
A9 B4 C26	A9 B5 C26	A9 B6 C26	A9 B7 C26	A9 B11 C26	A9 B13 C26	A9 B14 C26	A9 B15 C26	A9 B16 C26	A9 B17 C26
A9 B4 C27	A9 B5 C27	A9 B6 C27	A9 B7 C27	A9 B11 C27	A9 B13 C27	A9 B14 C27	A9 B15 C27	A9 B16 C27	A9 B17 C27
A9 B4 C28	A9 B5 C28	A9 B6 C28	A9 B7 C28	A9 B11 C28	A9 B13 C28	A9 B14 C28	A9 B15 C28	A9 B16 C28	A9 B17 C28
A9 B4 C29	A9 B5 C29	A9 B6 C29	A9 B7 C29	A9 B11 C29	A9 B13 C29	A9 B14 C29	A9 B15 C29	A9 B16 C29	A9 B17 C29

(continuación)

A9 B4 C30	A9 B5 C30	A9 B6 C30	A9 B7 C30	A9 B11 C30	A9 B13 C30	A9 B14 C30	A9 B15 C30	A9 B16 C30	A9 B17 C30
A9 B4 C31	A9 B5 C31	A9 B6 C31	A9 B7 C31	A9 B11 C31	A9 B13 C31	A9 B14 C31	A9 B15 C31	A9 B16 C31	A9 B17 C31
A9 B4 C32	A9 B5 C32	A9 B6 C32	A9 B7 C32	A9 B11 C32	A9 B13 C32	A9 B14 C32	A9 B15 C32	A9 B16 C32	A9 B17 C32
A9 B4 C33	A9 B5 C33	A9 B6 C33	A9 B7 C33	A9 B11 C33	A9 B13 C33	A9 B14 C33	A9 B15 C33	A9 B16 C33	A9 B17 C33
A9 B4 C34	A9 B5 C34	A9 B6 C34	A9 B7 C34	A9 B11 C34	A9 B13 C34	A9 B14 C34	A9 B15 C34	A9 B16 C34	A9 B17 C34
A9 B4 C35	A9 B5 C35	A9 B6 C35	A9 B7 C35	A9 B11 C35	A9 B13 C35	A9 B14 C35	A9 B15 C35	A9 B16 C35	A9 B17 C35
A9 B4 C36	A9 B5 C36	A9 B6 C36	A9 B7 C36	A9 B11 C36	A9 B13 C36	A9 B14 C36	A9 B15 C36	A9 B16 C36	A9 B17 C36
A9 B4 C37	A9 B5 C37	A9 B6 C37	A9 B7 C37	A9 B11 C37	A9 B13 C37	A9 B14 C37	A9 B15 C37	A9 B16 C37	A9 B17 C37
A9 B4 C38	A9 B5 C38	A9 B6 C38	A9 B7 C38	A9 B11 C38	A9 B13 C38	A9 B14 C38	A9 B15 C38	A9 B16 C38	A9 B17 C38
A9 B4 C39	A9 B5 C39	A9 B6 C39	A9 B7 C39	A9 B11 C39	A9 B13 C39	A9 B14 C39	A9 B15 C39	A9 B16 C39	A9 B17 C39
A9 B4 C40	A9 B5 C40	A9 B6 C40	A9 B7 C40	A9 B11 C40	A9 B13 C40	A9 B14 C40	A9 B15 C40	A9 B16 C40	A9 B17 C40
A9 B4 C41	A9 B5 C41	A9 B6 C41	A9 B7 C41	A9 B11 C41	A9 B13 C41	A9 B14 C41	A9 B15 C41	A9 B16 C41	A9 B17 C41
A10 B4 C1	A10 B5 C1	A10 B6 C1	A10 B7 C1	A10 B11 C1	A10 B13 C1	A10 B14 C1	A10 B15 C1	A10 B16 C1	A10 B17 C1
A10 B4 C2	A10 B5 C2	A10 B6 C2	A10 B7 C2	A10 B11 C2	A10 B13 C2	A10 B14 C2	A10 B15 C2	A10 B16 C2	A10 B17 C2
A10 B4 C3	A10 B5 C3	A10 B6 C3	A10 B7 C3	A10 B11 C3	A10 B13 C3	A10 B14 C3	A10 B15 C3	A10 B16 C3	A10 B17 C3
A10 B4 C4	A10 B5 C4	A10 B6 C4	A10 B7 C4	A10 B11 C4	A10 B13 C4	A10 B14 C4	A10 B15 C4	A10 B16 C4	A10 B17 C4
A10 B4 C5	A10 B5 C5	A10 B6 C5	A10 B7 C5	A10 B11 C5	A10 B13 C5	A10 B14 C5	A10 B15 C5	A10 B16 C5	A10 B17 C5
A10 B4 C6	A10 B5 C6	A10 B6 C6	A10 B7 C6	A10 B11 C6	A10 B13 C6	A10 B14 C6	A10 B15 C6	A10 B16 C6	A10 B17 C6
A10 B4 C7	A10 B5 C7	A10 B6 C7	A10 B7 C7	A10 B11 C7	A10 B13 C7	A10 B14 C7	A10 B15 C7	A10 B16 C7	A10 B17 C7
A10 B4 C8	A10 B5 C8	A10 B6 C8	A10 B7 C8	A10 B11 C8	A10 B13 C8	A10 B14 C8	A10 B15 C8	A10 B16 C8	A10 B17 C8
A10 B4 C9	A10 B5 C9	A10 B6 C9	A10 B7 C9	A10 B11 C9	A10 B13 C9	A10 B14 C9	A10 B15 C9	A10 B16 C9	A10 B17 C9
A10 B4 C10	A10 B5 C10	A10 B6 C10	A10 B7 C10	A10 B11 C10	A10 B13 C10	A10 B14 C10	A10 B15 C10	A10 B16 C10	A10 B17 C10
A10 B4 C11	A10 B5 C11	A10 B6 C11	A10 B7 C11	A10 B11 C11	A10 B13 C11	A10 B14 C11	A10 B15 C11	A10 B16 C11	A10 B17 C11
A10 B4 C12	A10 B5 C12	A10 B6 C12	A10 B7 C12	A10 B11 C12	A10 B13 C12	A10 B14 C12	A10 B15 C12	A10 B16 C12	A10 B17 C12
A10 B4 C13	A10 B5 C13	A10 B6 C13	A10 B7 C13	A10 B11 C13	A10 B13 C13	A10 B14 C13	A10 B15 C13	A10 B16 C13	A10 B17 C13
A10 B4 C14	A10 B5 C14	A10 B6 C14	A10 B7 C14	A10 B11 C14	A10 B13 C14	A10 B14 C14	A10 B15 C14	A10 B16 C14	A10 B17 C14
A10 B4 C15	A10 B5 C15	A10 B6 C15	A10 B7 C15	A10 B11 C15	A10 B13 C15	A10 B14 C15	A10 B15 C15	A10 B16 C15	A10 B17 C15
A10 B4 C16	A10 B5 C16	A10 B6 C16	A10 B7 C16	A10 B11 C16	A10 B13 C16	A10 B14 C16	A10 B15 C16	A10 B16 C16	A10 B17 C16
A10 B4 C17	A10 B5 C17	A10 B6 C17	A10 B7 C17	A10 B11 C17	A10 B13 C17	A10 B14 C17	A10 B15 C17	A10 B16 C17	A10 B17 C17
A10 B4 C18	A10 B5 C18	A10 B6 C18	A10 B7 C18	A10 B11 C18	A10 B13 C18	A10 B14 C18	A10 B15 C18	A10 B16 C18	A10 B17 C18
A10 B4 C19	A10 B5 C19	A10 B6 C19	A10 B7 C19	A10 B11 C19	A10 B13 C19	A10 B14 C19	A10 B15 C19	A10 B16 C19	A10 B17 C19
A10 B4 C20	A10 B5 C20	A10 B6 C20	A10 B7 C20	A10 B11 C20	A10 B13 C20	A10 B14 C20	A10 B15 C20	A10 B16 C20	A10 B17 C20
A10 B4 C21	A10 B5 C21	A10 B6 C21	A10 B7 C21	A10 B11 C21	A10 B13 C21	A10 B14 C21	A10 B15 C21	A10 B16 C21	A10 B17 C21

(continuación)

A10 B4 C22	A10 B5 C22	A10 B6 C22	A10 B7 C22	A10 B11 C22	A10 B13 C22	A10 B14 C22	A10 B15 C22	A10 B16 C22	A10 B17 C22
A10 B4 C23	A10 B5 C23	A10 B6 C23	A10 B7 C23	A10 B11 C23	A10 B13 C23	A10 B14 C23	A10 B15 C23	A10 B16 C23	A10 B17 C23
A10 B4 C24	A10 B5 C24	A10 B6 C24	A10 B7 C24	A10 B11 C24	A10 B13 C24	A10 B14 C24	A10 B15 C24	A10 B16 C24	A10 B17 C24
A10 B4 C25	A10 B5 C25	A10 B6 C25	A10 B7 C25	A10 B11 C25	A10 B13 C25	A10 B14 C25	A10 B15 C25	A10 B16 C25	A10 B17 C25
A10 B4 C26	A10 B5 C26	A10 B6 C26	A10 B7 C26	A10 B11 C26	A10 B13 C26	A10 B14 C26	A10 B15 C26	A10 B16 C26	A10 B17 C26
A10 B4 C27	A10 B5 C27	A10 B6 C27	A10 B7 C27	A10 B11 C27	A10 B13 C27	A10 B14 C27	A10 B15 C27	A10 B16 C27	A10 B17 C27
A10 B4 C28	A10 B5 C28	A10 B6 C28	A10 B7 C28	A10 B11 C28	A10 B13 C28	A10 B14 C28	A10 B15 C28	A10 B16 C28	A10 B17 C28
A10 B4 C29	A10 B5 C29	A10 B6 C29	A10 B7 C29	A10 B11 C29	A10 B13 C29	A10 B14 C29	A10 B15 C29	A10 B16 C29	A10 B17 C29
A10 B4 C30	A10 B5 C30	A10 B6 C30	A10 B7 C30	A10 B11 C30	A10 B13 C30	A10 B14 C30	A10 B15 C30	A10 B16 C30	A10 B17 C30
A10 B4 C31	A10 B5 C31	A10 B6 C31	A10 B7 C31	A10 B11 C31	A10 B13 C31	A10 B14 C31	A10 B15 C31	A10 B16 C31	A10 B17 C31
A10 B4 C32	A10 B5 C32	A10 B6 C32	A10 B7 C32	A10 B11 C32	A10 B13 C32	A10 B14 C32	A10 B15 C32	A10 B16 C32	A10 B17 C32
A10 B4 C33	A10 B5 C33	A10 B6 C33	A10 B7 C33	A10 B11 C33	A10 B13 C33	A10 B14 C33	A10 B15 C33	A10 B16 C33	A10 B17 C33
A10 B4 C34	A10 B5 C34	A10 B6 C34	A10 B7 C34	A10 B11 C34	A10 B13 C34	A10 B14 C34	A10 B15 C34	A10 B16 C34	A10 B17 C34
A10 B4 C35	A10 B5 C35	A10 B6 C35	A10 B7 C35	A10 B11 C35	A10 B13 C35	A10 B14 C35	A10 B15 C35	A10 B16 C35	A10 B17 C35
A10 B4 C36	A10 B5 C36	A10 B6 C36	A10 B7 C36	A10 B11 C36	A10 B13 C36	A10 B14 C36	A10 B15 C36	A10 B16 C36	A10 B17 C36
A10 B4 C37	A10 B5 C37	A10 B6 C37	A10 B7 C37	A10 B11 C37	A10 B13 C37	A10 B14 C37	A10 B15 C37	A10 B16 C37	A10 B17 C37
A10 B4 C38	A10 B5 C38	A10 B6 C38	A10 B7 C38	A10 B11 C38	A10 B13 C38	A10 B14 C38	A10 B15 C38	A10 B16 C38	A10 B17 C38
A10 B4 C39	A10 B5 C39	A10 B6 C39	A10 B7 C39	A10 B11 C39	A10 B13 C39	A10 B14 C39	A10 B15 C39	A10 B16 C39	A10 B17 C39
A10 B4 C40	A10 B5 C40	A10 B6 C40	A10 B7 C40	A10 B11 C40	A10 B13 C40	A10 B14 C40	A10 B15 C40	A10 B16 C40	A10 B17 C40
A10 B4 C41	A10 B5 C41	A10 B6 C41	A10 B7 C41	A10 B11 C41	A10 B13 C41	A10 B14 C41	A10 B15 C41	A10 B16 C41	A10 B17 C41
A11 B4 C1	A11 B5 C1	A11 B6 C1	A11 B7 C1	A11 B11 C1	A11 B13 C1	A11 B14 C1	A11 B15 C1	A11 B16 C1	A11 B17 C1
A11 B4 C2	A11 B5 C2	A11 B6 C2	A11 B7 C2	A11 B11 C2	A11 B13 C2	A1 B14 C2	A11 B15 C2	A11 B16 C2	A11 B17 C2
A11 B4 C3	A11 B5 C3	A11 B6 C3	A11 B7 C3	A11 B11 C3	A11 B13 C3	A11 B14 C3	A11 B15 C3	A1 B16 C3	A11 B17 C3
A11 B4 C4	A11 B5 C4	A11 B6 C4	A11 B7 C4	A11 B11 C4	A11 B13 C4	A11 B14 C4	A11 B15 C4	A11 B16 C4	A11 B17 C4
A11 B4 C5	A11 B5 C5	A11 B6 C5	A11 B7 C5	A1 B11 C5	A11 B13 C5	A11 B14 C5	A11 B15 C5	A11 B16 C5	A11 B17 C5
A11 B4 C6	A11 B5 C6	A11 B6 C6	A11 B7 C6	A1 B11 C6	A11 B13 C6	A11 B14 C6	A11 B15 C6	A11 B16 C6	A11 B17 C6
A11 B4 C7	A11 B5 C7	A11 B6 C7	A11 B7 C7	A1 B11 C7	A1 B13 C7	A11 B14 C7	A11 B15 C7	A11 B16 C7	A11 B17 C7
A11 B4 C8	A11 B5 C8	A11 B6 C8	A11 B7 C8	A1 B11 C8	A11 B13 C8	A1 B14 C8	A11 B15 C8	A11 B16 C8	A11 B17 C8
A1 B4 C9	A11 B5 C9	A11 B6 C9	A11 B7 C9	A11 B11 C9	A11 B13 C9	A11 B14 C9	A11 B15 C9	A11 B16 C9	A11 B17 C9
A11 B4 C10	A11 B5 C10	A11 B6 C10	A1 B7 C10	A11 B11 C10	A11 B13 C10	A11 B14 C10	A11 B15 C10	A11 B16 C10	A11 B17 C10
A11 B4 C11	A11 B5 C11	A11 B6 C11	A11 B7 C11	A11 B11 C11	A11 B13 C11	A11 B14 C11	A11 B15 C11	A11 B16 C11	A11 B17 C11
A11 B4 C12	A11 B5 C12	A11 B6 C12	A11 B7 C12	A11 B11 C12	A11 B13 C12	A11 B14 C12	A11 B15 C12	A11 B16 C12	A11 B17 C12
A11 B4 C13	A11 B5 C13	A11 B6 C13	A11 B7 C13	A11 B11 C13	A11 B13 C13	A11 B14 C13	A11 B15 C13	A11 B16 C13	A11 B17 C13

(continuación)

A11 B4 C14	A11 B5 C14	A11 B6 C14	A11 B7 C14	A11 B11 C14	A11 B13 C14	A11 B14 C14	A11 B15 C14	A11 B16 C14	A11 B17 C14
A11 B4 C15	A11 B5 C15	A11 B6 C15	A11 B7 C15	A11 B11 C15	A11 B13 C15	A11 B14 C15	A11 B15 C15	A11 B16 C15	A11 B17 C15
A11 B4 C16	A11 B5 C16	A11 B6 C16	A11 B7 C16	A11 B11 C16	A11 B13 C16	A11 B14 C16	A11 B15 C16	A11 B16 C16	A11 B17 C16
A11 B4 C17	A11 B5 C17	A11 B6 C17	A11 B7 C17	A11 B11 C17	A11 B13 C17	A11 B14 C17	A11 B15 C17	A11 B16 C17	A11 B17 C17
A11 B4 C18	A11 B5 C18	A11 B6 C18	A11 B7 C18	A11 B11 C18	A11 B13 C18	A11 B14 C18	A11 B15 C18	A11 B16 C18	A11 B17 C18
A11 B4 C19	A11 B5 C19	A11 B6 C19	A11 B7 C19	A11 B11 C19	A11 B13 C19	A11 B14 C19	A11 B15 C19	A11 B16 C19	A11 B17 C19
A11 B4 C20	A11 B5 C20	A11 B6 C20	A11 B7 C20	A11 B11 C20	A11 B13 C20	A11 B14 C20	A11 B15 C20	A11 B16 C20	A11 B17 C20
A11 B4 C21	A11 B5 C21	A11 B6 C21	A11 B7 C21	A11 B11 C21	A11 B13 C21	A11 B14 C21	A11 B15 C21	A11 B16 C21	A11 B17 C21
A11 B4 C22	A11 B5 C22	A11 B6 C22	A11 B7 C22	A11 B11 C22	A11 B13 C22	A11 B14 C22	A11 B15 C22	A11 B16 C22	A11 B17 C22
A11 B4 C23	A11 B5 C23	A11 B6 C23	A11 B7 C23	A11 B11 C23	A11 B13 C23	A11 B14 C23	A11 B15 C23	A11 B16 C23	A11 B17 C23
A11 B4 C24	A11 B5 C24	A11 B6 C24	A11 B7 C24	A11 B11 C24	A11 B13 C24	A11 B14 C24	A11 B15 C24	A11 B16 C24	A11 B17 C24
A11 B4 C25	A11 B5 C25	A11 B6 C25	A11 B7 C25	A11 B11 C25	A11 B13 C25	A11 B14 C25	A11 B15 C25	A11 B16 C25	A11 B17 C25
A11 B4 C26	A11 B5 C26	A11 B6 C26	A11 B7 C26	A11 B11 C26	A11 B13 C26	A11 B14 C26	A11 B15 C26	A11 B16 C26	A11 B17 C26
A11 B4 C27	A11 B5 C27	A11 B6 C27	A11 B7 C27	A11 B11 C27	A11 B13 C27	A11 B14 C27	A11 B15 C27	A11 B16 C27	A11 B17 C27
A11 B4 C28	A11 B5 C28	A11 B6 C28	A11 B7 C28	A11 B11 C28	A11 B13 C28	A11 B14 C28	A11 B15 C28	A11 B16 C28	A11 B17 C28
A11 B4 C29	A11 B5 C29	A11 B6 C29	A11 B7 C29	A11 B11 C29	A11 B13 C29	A11 B14 C29	A11 B15 C29	A11 B16 C29	A11 B17 C29
A11 B4 C30	A11 B5 C30	A11 B6 C30	A11 B7 C30	A11 B11 C30	A11 B13 C30	A11 B14 C30	A11 B15 C30	A11 B16 C30	A11 B17 C30
A11 B4 C31	A11 B5 C31	A11 B6 C31	A11 B7 C31	A11 B11 C31	A11 B13 C31	A11 B14 C31	A11 B15 C31	A11 B16 C31	A11 B17 C31
A11 B4 C32	A11 B5 C32	A11 B6 C32	A11 B7 C32	A11 B11 C32	A11 B13 C32	A11 B14 C32	A11 B15 C32	A11 B16 C32	A11 B17 C32
A11 B4 C33	A11 B5 C33	A11 B6 C33	A11 B7 C33	A11 B11 C33	A11 B13 C33	A11 B14 C33	A11 B15 C33	A11 B16 C33	A11 B17 C33
A11 B4 C34	A11 B5 C34	A11 B6 C34	A11 B7 C34	A11 B11 C34	A11 B13 C34	A11 B14 C34	A11 B15 C34	A11 B16 C34	A11 B17 C34
A11 B4 C35	A11 B5 C35	A11 B6 C35	A11 B7 C35	A11 B11 C35	A11 B13 C35	A11 B14 C35	A11 B15 C35	A11 B16 C35	A11 B17 C35
A11 B4 C36	A11 B5 C36	A11 B6 C36	A11 B7 C36	A11 B11 C36	A11 B13 C36	A11 B14 C36	A11 B15 C36	A11 B16 C36	A11 B17 C36
A11 B4 C37	A11 B5 C37	A11 B6 C37	A11 B7 C37	A11 B11 C37	A11 B13 C37	A11 B14 C37	A11 B15 C37	A11 B16 C37	A11 B17 C37
A11 B4 C38	A11 B5 C38	A11 B6 C38	A11 B7 C38	A11 B11 C38	A1 B13 C38	A11 B14 C38	A11 B15 C38	A11 B16 C38	A11 B17 C38
A11 B4 C39	A11 B5 C39	A11 B6 C39	A11 B7 C39	A11 B11 C39	A11 B13 C39	A11 B14 C39	A11 B15 C39	A11 B16 C39	A11 B17 C39
A11 B4 C40	A11 B5 C40	A11 B6 C40	A11 B7 C40	A11 B11 C40	A11 B13 C40	A11 B14 C40	A11 B15 C40	A11 B16 C40	A11 B17 C40
A11 B4 C41	A11 B5 C41	A11 B6 C41	A11 B7 C41	A11 B11 C41	A11 B13 C41	A11 B14 C41	A11 B15 C41	A11 B16 C41	A11 B17 C41
A13 B4 C1	A13 B5 C1	A13 B6 C1	A13 B7 C1	A13 B11 C1	A13 B13 C1	A13 B14 C1	A13 B15 C1	A13 B16 C1	A13 B17 C1
A13 B4 C2	A13 B5 C2	A13 B6 C2	A13 B7 C2	A13 B11 C2	A13 B13 C2	A13 B14 C2	A13 B15 C2	A13 B16 C2	A13 B17 C2
A13 B4 C3	A13 B5 C3	A13 B6 C3	A13 B7 C3	A13 B11 C3	A13 B13 C3	A13 B14 C3	A13 B15 C3	A13 B16 C3	A13 B17 C3
A13 B4 C4	A13 B5 C4	A13 B6 C4	A13 B7 C4	A13 B11 C4	A13 B13 C4	A13 B14 C4	A13 B15 C4	A13 B16 C4	A13 B17 C4
A13 B4 C5	A13 B5 C5	A13 B6 C5	A13 B7 C5	A13 B11 C5	A13 B13 C5	A13 B14 C5	A13 B15 C5	A13 B16 C5	A13 B17 C5
A13 B4 C6	A13 B5 C6	A13 B6 C6	A13 B7 C6	A13 B11 C6	A13 B13 C6	A13 B14 C6	A13 B15 C6	A13 B16 C6	A13 B17 C6

[illegible]

(continuación)

A13 B4 C41	A13 B5 C41	A13 B6 C41	A13 B7 C41	A13 B11 C41	A13 B13 C41	A13 B14 C41	A13 B15 C41	A13 B16 C41	A13 B17 C41
A15 B4 C1	A15 B5 C1	A15 B6 C1	A15 B7 C1	A15 B11 C1	A15 B13 C1	A15 B14 C1	A15 B15 C1	A15 B16 C1	A15 B17 C1
A15 B4 C2	A15 B5 C2	A15 B6 C2	A15 B7 C2	A15 B11 C2	A15 B13 C2	A15 B14 C2	A15 B15 C2	A15 B16 C2	A15 B17 C2
A15 B4 C3	A15 B5 C3	A15 B6 C3	A15 B7 C3	A15 B11 C3	A15 B13 C3	A15 B14 C3	A15 B15 C3	A15 B16 C3	A15 B17 C3
A15 B4 C4	A15 B5 C4	A15 B6 C4	A15 B7 C4	A15 B11 C4	A15 B13 C4	A15 B14 C4	A15 B15 C4	A15 B16 C4	A15 B17 C4
A15 B4 C5	A15 B5 C5	A15 B6 C5	A15 B7 C5	A15 B11 C5	A15 B13 C5	A15 B14 C5	A15 B15 C5	A15 B16 C5	A15 B17 C5
A15 B4 C6	A15 B5 C6	A15 B6 C6	A15 B7 C6	A15 B11 C6	A15 B13 C6	A15 B14 C6	A15 B15 C6	A15 B16 C6	A15 B17 C6
A15 B4 C7	A15 B5 C7	A15 B6 C7	A15 B7 C7	A15 B11 C7	A15 B13 C7	A15 B14 C7	A15 B15 C7	A15 B16 C7	A15 B17 C7
A15 B4 C8	A15 B5 C8	A15 B6 C8	A15 B7 C8	A15 B11 C8	A15 B13 C8	A15 B14 C8	A15 B15 C8	A15 B16 C8	A15 B17 C8
A15 B4 C9	A15 B5 C9	A15 B6 C9	A15 B7 C9	A15 B11 C9	A15 B13 C9	A15 B14 C9	A15 B15 C9	A15 B16 C9	A15 B17 C9
A15 B4 C10	A15 B5 C10	A15 B6 C10	A15 B7 C10	A15 B11 C10	A15 B13 C10	A15 B14 C10	A15 B15 C10	A15 B16 C10	A15 B17 C10
A15 B4 C11	A15 B5 C11	A15 B6 C11	A15 B7 C11	A15 B11 C11	A15 B13 C11	A15 B14 C11	A15 B15 C11	A15 B16 C11	A15 B17 C11
A15 B4 C12	A15 B5 C12	A15 B6 C12	A15 B7 C12	A15 B11 C12	A15 B13 C12	A15 B14 C12	A15 B15 C12	A15 B16 C12	A15 B17 C12
A15 B4 C13	A15 B5 C13	A15 B6 C13	A15 B7 C13	A15 B11 C13	A15 B13 C13	A15 B14 C13	A15 B15 C13	A15 B16 C13	A15 B17 C13
A15 B4 C14	A15 B5 C14	A15 B6 C14	A15 B7 C14	A15 B11 C14	A15 B13 C14	A15 B14 C14	A15 B15 C14	A15 B16 C14	A15 B17 C14
A15 B4 C15	A15 B5 C15	A15 B6 C15	A15 B7 C15	A15 B11 C15	A15 B13 C15	A15 B14 C15	A15 B15 C15	A15 B16 C15	A15 B17 C15
A15 B4 C16	A15 B5 C16	A15 B6 C16	A15 B7 C16	A15 B11 C16	A15 B13 C16	A15 B14 C16	A15 B15 C16	A15 B16 C16	A15 B17 C16
A15 B4 C17	A15 B5 C17	A15 B6 C17	A15 B7 C17	A15 B11 C17	A15 B13 C17	A15 B14 C17	A15 B15 C17	A15 B16 C17	A15 B17 C17
A15 B4 C18	A15 B5 C18	A15 B6 C18	A15 B7 C18	A15 B11 C18	A15 B13 C18	A15 B14 C18	A15 B15 C18	A15 B16 C18	A15 B17 C18
A15 B4 C19	A15 B5 C19	A15 B6 C19	A15 B7 C19	A15 B11 C19	A15 B13 C19	A15 B14 C19	A15 B15 C19	A15 B16 C19	A15 B17 C19
A15 B4 C20	A15 B5 C20	A15 B6 C20	A15 B7 C20	A15 B11 C20	A15 B13 C20	A15 B14 C20	A15 B15 C20	A15 B16 C20	A15 B17 C20
A15 B4 C21	A15 B5 C21	A15 B6 C21	A15 B7 C21	A15 B11 C21	A15 B13 C21	A15 B14 C21	A15 B15 C21	A15 B16 C21	A15 B17 C21
A15 B4 C22	A15 B5 C22	A15 B6 C22	A15 B7 C22	A15 B11 C22	A15 B13 C22	A15 B14 C22	A15 B15 C22	A15 B16 C22	A15 B17 C22
A15 B4 C23	A15 B5 C23	A15 B6 C23	A15 B7 C23	A15 B11 C23	A15 B13 C23	A15 B14 C23	A15 B15 C23	A15 B16 C23	A15 B17 C23
A15 B4 C24	A15 B5 C24	A15 B6 C24	A15 B7 C24	A15 B11 C24	A15 B13 C24	A15 B14 C24	A15 B15 C24	A15 B16 C24	A15 B17 C24
A15 B4 C25	A15 B5 C25	A15 B6 C25	A15 B7 C25	A15 B11 C25	A15 B13 C25	A15 B14 C25	A15 B15 C25	A15 B16 C25	A15 B17 C25
A15 B4 C26	A15 B5 C26	A15 B6 C26	A15 B7 C26	A15 B11 C26	A15 B13 C26	A15 B14 C26	A15 B15 C26	A15 B16 C26	A15 B17 C26
A15 B4 C27	A15 B5 C27	A15 B6 C27	A15 B7 C27	A15 B11 C27	A15 B13 C27	A15 B14 C27	A15 B15 C27	A15 B16 C27	A15 B17 C27
A15 B4 C28	A15 B5 C28	A15 B6 C28	A15 B7 C28	A15 B11 C28	A15 B13 C28	A15 B14 C28	A15 B15 C28	A15 B16 C28	A15 B17 C28
A15 B4 C29	A15 B5 C29	A15 B6 C29	A15 B7 C29	A15 B11 C29	A15 B13 C29	A15 B14 C29	A15 B15 C29	A15 B16 C29	A15 B17 C29
A15 B4 C30	A15 B5 C30	A15 B6 C30	A15 B7 C30	A15 B11 C30	A15 B13 C30	A15 B14 C30	A15 B15 C30	A15 B16 C30	A15 B17 C30
A15 B4 C31	A15 B5 C31	A15 B6 C31	A15 B7 C31	A15 B11 C31	A15 B13 C31	A15 B14 C31	A15 B15 C31	A15 B16 C31	A15 B17 C31
A15 B4 C32	A15 B5 C32	A15 B6 C32	A15 B7 C32	A15 B11 C32	A15 B13 C32	A15 B14 C32	A15 B15 C32	A15 B16 C32	A15 B17 C32

[illegible]

(continuación)

5	A17 B4 C25	A17 B5 C25	A17 B6 C25	A17 B7 C25	A17 B11 C25	A17 B13 C25	A17 B14 C25	A17 B15 C25	A17 B16 C25	A17 B17 C25						
	A17 B4 C26	A17 B5 C26	A17 B6 C26	A17 B7 C26	A17 B11 C26	A17 B13 C26	A17 B14 C26	A17 B15 C26	A17 B16 C26	A17 B17 C26						
10	A17 B4 C27	A17 B5 C27	A17 B6 C27	A17 B7 C27	A17 B11 C27	A17 B13 C27	A17 B14 C27	A17 B15 C27	A17 B16 C27	A17 B17 C27						
	A17 B4 C28	A17 B5 C28	A17 B6 C28	A17 B7 C28	A17 B11 C28	A17 B13 C28	A17 B14 C28	A17 B15 C28	A17 B16 C28	A17 B17 C28						
	A17 B4 C29	A17 B5 C29	A17 B6 C29	A17 B7 C29	A17 B11 C29	A17 B13 C29	A17 B14 C29	A17 B15 C29	A17 B16 C29	A17 B17 C29						
	A17 B4 C30	A17 B5 C30	A17 B6 C30	A17 B7 C30	A17 B11 C30	A17 B13 C30	A17 B14 C30	A17 B15 C30	A17 B16 C30	A17 B17 C30						
	A17 B4 C31	A17 B5 C31	A17 B6 C31	A17 B7 C31	A17 B11 C31	A17 B13 C31	A17 B14 C31	A17 B15 C31	A17 B16 C31	A17 B17 C31						
	A17 B4 C32	A17 B5 C32	A17 B6 C32	A17 B7 C32	A17 B11 C32	A17 B13 C32	A17 B14 C32	A17 B15 C32	A17 B16 C32	A17 B17 C32						
	A17 B4 C33	A17 B5 C33	A17 B6 C33	A17 B7 C33	A17 B11 C33	A17 B13 C33	A17 B14 C33	A17 B15 C33	A17 B16 C33	A17 B17 C33						
	A17 B4 C34	A17 B5 C34	A17 B6 C34	A17 B7 C34	A17 B11 C34	A17 B13 C34	A17 B14 C34	A17 B15 C34	A17 B16 C34	A17 B17 C34						
	A17 B4 C35	A17 B5 C35	A17 B6 C35	A17 B7 C35	A17 B11 C35	A17 B13 C35	A17 B14 C35	A17 B15 C35	A17 B16 C35	A17 B17 C35						
	A17 B4 C36	A17 B5 C36	A17 B6 C36	A17 B7 C36	A17 B11 C36	A17 B13 C36	A17 B14 C36	A17 B15 C36	A17 B16 C36	A17 B17 C36						
	A17 B4 C37	A17 B5 C37	A17 B6 C37	A17 B7 C37	A17 B11 C37	A17 B13 C37	A17 B14 C37	A17 B15 C37	A17 B16 C37	A17 B17 C37						
	A17 B4 C38	A17 B5 C38	A17 B6 C38	A17 B7 C38	A17 B11 C38	A17 B13 C38	A17 B14 C38	A17 B15 C38	A17 B16 C38	A17 B17 C38						
	A17 B4 C39	A17 B5 C39	A17 B6 C39	A17 B7 C39	A17 B11 C39	A17 B13 C39	A17 B14 C39	A17 B15 C39	A17 B16 C39	A17 B17 C39						
	A17 B4 C40	A17 B5 C40	A17 B6 C40	A17 B7 C40	A17 B11 C40	A17 B13 C40	A17 B14 C40	A17 B15 C40	A17 B16 C40	A17 B17 C40						
	A17 B4 C41	A17 B5 C41	A17 B6 C41	A17 B7 C41	A17 B11 C41	A17 B13 C41	A17 B14 C41	A17 B15 C41	A17 B16 C41	A17 B17 C41						
	A26 B4 C1	A26 B5 C1	A26 B6 C1	A26 B7 C1	A26 B11 C1	A26 B13 C1	A26 B14 C1	A26 B15 C1	A26 B16 C1	A26 B17 C1						
	A26 B4 C2	A26 B5 C2	A26 B6 C2	A26 B7 C2	A26 B11 C2	A26 B13 C2	A26 B14 C2	A26 B15 C2	A26 B16 C2	A26 B17 C2						
	A26 B4 C3	A26 B5 C3	A26 B6 C3	A26 B7 C3	A26 B11 C3	A26 B13 C3	A26 B14 C3	A26 B15 C3	A26 B16 C3	A26 B17 C3						
	A26 B4 C4	A26 B5 C4	A26 B6 C4	A26 B7 C4	A26 B11 C4	A26 B13 C4	A26 B14 C4	A26 B15 C4	A26 B16 C4	A26 B17 C4						
	A26 B4 C5	A26 B5 C5	A26 B6 C5	A26 B7 C5	A26 B11 C5	A26 B13 C5	A26 B14 C5	A26 B15 C5	A26 B16 C5	A26 B17 C5						
	A26 B4 C6	A26 B5 C6	A26 B6 C6	A26 B7 C6	A26 B11 C6	A26 B13 C6	A26 B14 C6	A26 B15 C6	A26 B16 C6	A26 B17 C6						
	A26 B4 C7	A26 B5 C7	A26 B6 C7	A26 B7 C7	A26 B11 C7	A26 B13 C7	A26 B14 C7	A26 B15 C7	A26 B16 C7	A26 B17 C7						
	A26 B4 C8	A26 B5 C8	A26 B6 C8	A26 B7 C8	A26 B11 C8	A26 B13 C8	A26 B14 C8	A26 B15 C8	A26 B16 C8	A26 B17 C8						
	A26 B4 C9	A26 B5 C9	A26 B6 C9	A26 B7 C9	A26 B11 C9	A26 B13 C9	A26 B14 C9	A26 B15 C9	A26 B16 C9	A26 B17 C9						
	A26 B4 C10	A26 B5 C10	A26 B6 C10	A26 B7 C10	A26 B11 C10	A26 B13 C10	A26 B14 C10	A26 B15 C10	A26 B16 C10	A26 B17 C10						
	A26 B4 C11	A26 B5 C11	A26 B6 C11	A26 B7 C11	A26 B11 C11	A26 B13 C11	A26 B14 C11	A26 B15 C11	A26 B16 C11	A26 B17 C11						
	A26 B4 C12	A26 B5 C12	A26 B6 C12	A26 B7 C12	A26 B11 C12	A26 B13 C12	A26 B14 C12	A26 B15 C12	A26 B16 C12	A26 B17 C12						
	A26 B4 C33	A26 B5 C13	A26 B6 C13	A26 B7 C13	A26 B11 C13	A26 B13 C13	A26 B14 C13	A26 B15 C13	A26 B16 C13	A26 B17 C13						
	A26 B4 C14	A26 B5 C14	A26 B6 C14	A26 B7 C14	A26 B11 C14	A26 B13 C14	A26 B14 C14	A26 B15 C14	A26 B16 C14	A26 B17 C14						
	A26 B4 C15	A26 B5 C15	A26 B6 C15	A26 B7 C15	A26 B11 C15	A26 B13 C15	A26 B14 C15	A26 B15 C15	A26 B16 C15	A26 B17 C15						
	A26 B4 C16	A26 B5 C16	A26 B6 C16	A26 B7 C16	A26 B11 C16	A26 B13 C16	A26 B14 C16	A26 B15 C16	A26 B16 C16	A26 B17 C16						

	(continuación)	A26 B7 C17	A26 B11 C17	A26 B13 C17	A26 B14 C17	A26 B15 C17	A26 B16 C17	A26 B17 C17
		A26 B7 C18	A26 B11 C18	A26 B13 C18	A26 B14 C18	A26 B15 C18	A26 B16 C18	A26 B17 C18
		A26 B7 C19	A26 B11 C19	A26 B13 C19	A26 B14 C19	A26 B15 C19	A26 B16 C19	A26 B17 C19
		A26 B7 C20	A26 B11 C20	A26 B13 C20	A26 B14 C20	A26 B15 C20	A26 B16 C20	A26 B17 C20
		A26 B7 C21	A26 B11 C21	A26 B13 C21	A26 B14 C21	A26 B15 C21	A26 B16 C21	A26 B17 C21
		A26 B7 C22	A26 B11 C22	A26 B13 C22	A26 B14 C22	A26 B15 C22	A26 B16 C22	A26 B17 C22
		A26 B7 C23	A26 B11 C23	A26 B13 C23	A26 B14 C23	A26 B15 C23	A26 B16 C23	A26 B17 C23
		A26 B7 C24	A26 B11 C24	A26 B13 C24	A26 B14 C24	A26 B15 C24	A26 B16 C24	A26 B17 C24
		A26 B7 C25	A26 B11 C25	A26 B13 C25	A26 B14 C25	A26 B15 C25	A26 B16 C25	A26 B17 C25
		A26 B7 C26	A26 B11 C26	A26 B13 C26	A26 B14 C26	A26 B15 C26	A26 B16 C26	A26 B17 C26
		A26 B7 C27	A26 B11 C27	A26 B13 C27	A26 B14 C27	A26 B15 C27	A26 B16 C27	A26 B17 C27
		A26 B7 C28	A26 B11 C28	A26 B13 C28	A26 B14 C28	A26 B15 C28	A26 B16 C28	A26 B17 C28
		A26 B7 C29	A26 B11 C29	A26 B13 C29	A26 B14 C29	A26 B15 C29	A26 B16 C29	A26 B17 C29
		A26 B7 C30	A26 B11 C30	A26 B13 C30	A26 B14 C30	A26 B15 C30	A26 B16 C30	A26 B17 C30
		A26 B7 C31	A26 B11 C31	A26 B13 C31	A26 B14 C31	A26 B15 C31	A26 B16 C31	A26 B17 C31
		A26 B7 C32	A26 B11 C32	A26 B13 C32	A26 B14 C32	A26 B15 C32	A26 B16 C32	A26 B17 C32
		A26 B7 C33	A26 B11 C33	A26 B13 C33	A26 B14 C33	A26 B15 C33	A26 B16 C33	A26 B17 C33
		A26 B7 C34	A26 B11 C34	A26 B13 C34	A26 B14 C34	A26 B15 C34	A26 B16 C34	A26 B17 C34
		A26 B7 C35	A26 B11 C35	A26 B13 C35	A26 B14 C35	A26 B15 C35	A26 B16 C35	A26 B17 C35
		A26 B7 C36	A26 B11 C36	A26 B13 C36	A26 B14 C36	A26 B15 C36	A26 B16 C36	A26 B17 C36
		A26 B7 C37	A26 B11 C37	A26 B13 C37	A26 B14 C37	A26 B15 C37	A26 B16 C37	A26 B17 C37
		A26 B7 C38	A26 B11 C38	A26 B13 C38	A26 B14 C38	A26 B15 C38	A26 B16 C38	A26 B17 C38
		A26 B7 C39	A26 B11 C39	A26 B13 C39	A26 B14 C39	A26 B15 C39	A26 B16 C39	A26 B17 C39
		A26 B7 C40	A26 B11 C40	A26 B13 C40	A26 B14 C40	A26 B15 C40	A26 B16 C40	A26 B17 C40
		A26 B7 C41	A26 B11 C41	A26 B13 C41	A26 B14 C41	A26 B15 C41	A26 B16 C41	A26 B17 C41
		A27 B6 C1	A27 B11 C1	A27 B13 C1	A27 B14 C1	A27 B15 C1	A27 B16 C1	A27 B17 C1
		A27 B6 C2	A27 B11 C2	A27 B13 C2	A27 B14 C2	A27 B15 C2	A27 B16 C2	A27 B17 C2
		A27 B6 C3	A27 B11 C3	A27 B13 C3	A27 B14 C3	A27 B15 C3	A27 B16 C3	A27 B17 C3
		A27 B6 C4	A27 B11 C4	A27 B13 C4	A27 B14 C4	A27 B15 C4	A27 B16 C4	A27 B17 C4
		A27 B6 C5	A27 B11 C5	A27 B13 C5	A27 B14 C5	A27 B15 C5	A27 B16 C5	A27 B17 C5
		A27 B6 C6	A27 B11 C6	A27 B13 C6	A27 B14 C6	A27 B15 C6	A27 B16 C6	A27 B17 C6
		A27 B6 C7	A27 B11 C7	A27 B13 C7	A27 B14 C7	A27 B15 C7	A27 B16 C7	A27 B17 C7
		A27 B6 C8	A27 B11 C8	A27 B13 C8	A27 B14 C8	A27 B15 C8	A27 B16 C8	A27 B17 C8

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

(continuación)

A27 B4 C9	A27 B5 C9	A27 B6 C9	A27 B7 C9	A27 B11 C9	A27 B13 C9	A27 B14 C9	A27 B15 C9	A27 B16 C9	A27 B17 C9
A27 B4 C10	A27 B5 C10	A27 B6 C10	A27 B7 C10	A27 B11 C10	A27 B13 C10	A27 B14 C10	A27 B15 C10	A27 B16 C10	A27 B17 C10
A27 B4 C11	A27 B5 C11	A27 B6 C11	A27 B7 C11	A27 B11 C11	A27 B13 C11	A27 B14 C11	A27 B15 C11	A27 B16 C11	A27 B17 C11
A27 B4 C12	A27 B5 C12	A27 B6 C12	A27 B7 C12	A27 B11 C12	A27 B13 C12	A27 B14 C12	A27 B15 C12	A27 B16 C12	A27 B17 C12
A27 B4 C13	A27 B5 C13	A27 B6 C13	A27 B7 C13	A27 B11 C13	A27 B13 C13	A27 B14 C13	A27 B15 C13	A27 B16 C13	A27 B17 C13
A27 B4 C14	A27 B5 C14	A27 B6 C14	A27 B7 C14	A27 B11 C14	A27 B13 C14	A27 B14 C14	A27 B15 C14	A27 B16 C14	A27 B17 C14
A27 B4 C15	A27 B5 C15	A27 B6 C15	A27 B7 C15	A27 B11 C15	A27 B13 C15	A27 B14 C15	A27 B15 C15	A27 B16 C15	A27 B17 C15
A27 B4 C16	A27 B5 C16	A27 B6 C16	A27 B7 C16	A27 B11 C16	A27 B13 C16	A27 B14 C16	A27 B15 C16	A27 B16 C16	A27 B17 C16
A27 B4 C17	A27 B5 C17	A27 B6 C17	A27 B7 C17	A27 B11 C17	A27 B13 C17	A27 B14 C17	A27 B15 C17	A27 B16 C17	A27 B17 C17
A27 B4 C18	A27 B5 C18	A27 B6 C18	A27 B7 C18	A27 B11 C18	A27 B13 C18	A27 B14 C18	A27 B15 C18	A27 B16 C18	A27 B17 C18
A27 B4 C19	A27 B5 C19	A27 B6 C19	A27 B7 C19	A27 B11 C19	A27 B13 C19	A27 B14 C19	A27 B15 C19	A27 B16 C19	A27 B17 C19
A27 B4 C20	A27 B5 C20	A27 B6 C20	A27 B7 C20	A27 B11 C20	A27 B13 C20	A27 B14 C20	A27 B15 C20	A27 B16 C20	A27 B17 C20
A27 B4 C21	A27 B5 C21	A27 B6 C21	A27 B7 C21	A27 B11 C21	A27 B13 C21	A27 B14 C21	A27 B15 C21	A27 B16 C21	A27 B17 C21
A27 B4 C22	A27 B5 C22	A27 B6 C22	A27 B7 C22	A27 B11 C22	A27 B13 C22	A27 B14 C22	A27 B15 C22	A27 B16 C22	A27 B17 C22
A27 B4 C23	A27 B5 C23	A27 B6 C23	A27 B7 C23	A27 B11 C23	A27 B13 C23	A27 B14 C23	A27 B15 C23	A27 B16 C23	A27 B17 C23
A27 B4 C24	A27 B5 C24	A27 B6 C24	A27 B7 C24	A27 B11 C24	A27 B13 C24	A27 B14 C24	A27 B15 C24	A27 B16 C24	A27 B17 C24
A27 B4 C25	A27 B5 C25	A27 B6 C25	A27 B7 C25	A27 B11 C25	A27 B13 C25	A27 B14 C25	A27 B15 C25	A27 B16 C25	A27 B17 C25
A27 B4 C26	A27 B5 C26	A27 B6 C26	A27 B7 C26	A27 B11 C26	A27 B13 C26	A27 B14 C26	A27 B15 C26	A27 B16 C26	A27 B17 C26
A27 B4 C27	A27 B5 C27	A27 B6 C27	A27 B7 C27	A27 B11 C27	A27 B13 C27	A27 B14 C27	A27 B15 C27	A27 B16 C27	A27 B17 C27
A27 B4 C28	A27 B5 C28	A27 B6 C28	A27 B7 C28	A27 B11 C28	A27 B13 C28	A27 B14 C28	A27 B15 C28	A27 B16 C28	A27 B17 C28
A27 B4 C29	A27 B5 C29	A27 B6 C29	A27 B7 C29	A27 B11 C29	A27 B13 C29	A27 B14 C29	A27 B15 C29	A27 B16 C29	A27 B17 C29
A27 B4 C30	A27 B5 C30	A27 B6 C30	A27 B7 C30	A27 B11 C30	A27 B13 C30	A27 B14 C30	A27 B15 C30	A27 B16 C30	A27 B17 C30
A27 B4 C31	A27 B5 C31	A27 B6 C31	A27 B7 C31	A27 B11 C31	A27 B13 C31	A27 B14 C31	A27 B15 C31	A27 B16 C31	A27 B17 C31
A27 B4 C32	A27 B5 C32	A27 B6 C32	A27 B7 C32	A27 B11 C32	A27 B13 C32	A27 B14 C32	A27 B15 C32	A27 B16 C32	A27 B17 C32
A27 B4 C33	A27 B5 C33	A27 B6 C33	A27 B7 C33	A27 B11 C33	A27 B13 C33	A27 B14 C33	A27 B15 C33	A27 B16 C33	A27 B17 C33
A27 B4 C34	A27 B5 C34	A27 B6 C34	A27 B7 C34	A27 B11 C34	A27 B13 C34	A27 B14 C34	A27 B15 C34	A27 B16 C34	A27 B17 C34
A27 B4 C35	A27 B5 C35	A27 B6 C35	A27 B7 C35	A27 B11 C35	A27 B13 C35	A27 B14 C35	A27 B15 C35	A27 B16 C35	A27 B17 C35
A27 B4 C36	A27 B5 C36	A27 B6 C36	A27 B7 C36	A27 B11 C36	A27 B13 C36	A27 B14 C36	A27 B15 C36	A27 B16 C36	A27 B17 C36
A27 B4 C37	A27 B5 C37	A27 B6 C37	A27 B7 C37	A27 B11 C37	A27 B13 C37	A27 B14 C37	A27 B15 C37	A27 B16 C37	A27 B17 C37
A27 B4 C38	A27 B5 C38	A27 B6 C38	A27 B7 C38	A27 B11 C38	A27 B13 C38	A27 B14 C38	A27 B15 C38	A27 B16 C38	A27 B17 C38
A27 B4 C39	A27 B5 C39	A27 B6 C39	A27 B7 C39	A27 B11 C39	A27 B13 C39	A27 B14 C39	A27 B15 C39	A27 B16 C39	A27 B17 C39
A27 B4 C40	A27 B5 C40	A27 B6 C40	A27 B7 C40	A27 B11 C40	A27 B13 C40	A27 B14 C40	A27 B15 C40	A27 B16 C40	A27 B17 C40
A27 B4 C41	A27 B5 C41	A27 B6 C41	A27 B7 C41	A27 B11 C41	A27 B13 C41	A27 B14 C41	A27 B15 C41	A27 B16 C41	A27 B17 C41

(continuación)

A29 B4 C1	A29 B5 C1	A29 B6 C1	A29 B7 C1	A29 B11 C1	A29 B13 C1	A29 B14 C1	A29 B15 C1	A29 B16 C1	A29 B17 C1
A29 B4 C2	A29 B5 C2	A29 B6 C2	A29 B7 C2	A29 B11 C2	A29 B13 C2	A29 B14 C2	A29 B15 C2	A29 B16 C2	A29 B17 C2
A29 B4 C3	A29 B5 C3	A29 B6 C3	A29 B7 C3	A29 B11 C3	A29 B13 C3	A29 B14 C3	A29 B15 C3	A29 B16 C3	A29 B17 C3
A29 B4 C4	A29 B5 C4	A29 B6 C4	A29 B7 C4	A29 B11 C4	A29 B13 C4	A29 B14 C4	A29 B15 C4	A29 B16 C4	A29 B17 C4
A29 B4 C5	A29 B5 C5	A29 B6 C5	A29 B7 C5	A29 B11 C5	A29 B13 C5	A29 B14 C5	A29 B15 C5	A29 B16 C5	A29 B17 C5
A29 B4 C6	A29 B5 C6	A29 B6 C6	A29 B7 C6	A29 B11 C6	A29 B13 C6	A29 B14 C6	A29 B15 C6	A29 B16 C6	A29 B17 C6
A29 B4 C7	A29 B5 C7	A29 B6 C7	A29 B7 C7	A29 B11 C7	A29 B13 C7	A29 B14 C7	A29 B15 C7	A29 B16 C7	A29 B17 C7
A29 B4 C8	A29 B5 C8	A29 B6 C8	A29 B7 C8	A29 B11 C8	A29 B13 C8	A29 B14 C8	A29 B15 C8	A29 B16 C8	A29 B17 C8
A29 B4 C9	A29 B5 C9	A29 B6 C9	A29 B7 C9	A29 B11 C9	A29 B13 C9	A29 B14 C9	A29 B15 C9	A29 B16 C9	A29 B17 C9
A29 B4 C10	A29 B5 C10	A29 B6 C10	A29 B7 C10	A29 B11 C10	A29 B13 C10	A29 B14 C10	A29 B15 C10	A29 B16 C10	A29 B17 C10
A29 B4 C11	A29 B5 C11	A29 B6 C11	A29 B7 C11	A29 B11 C11	A29 B13 C11	A29 B14 C11	A29 B15 C11	A29 B16 C11	A29 B17 C11
A29 B4 C12	A29 B5 C12	A29 B6 C12	A29 B7 C12	A29 B11 C12	A29 B13 C12	A29 B14 C12	A29 B15 C12	A29 B16 C12	A29 B17 C12
A29 B4 C13	A29 B5 C13	A29 B6 C13	A29 B7 C13	A29 B11 C13	A29 B13 C13	A29 B14 C13	A29 B15 C13	A29 B16 C13	A29 B17 C13
A29 B4 C14	A29 B5 C14	A29 B6 C14	A29 B7 C14	A29 B11 C14	A29 B13 C14	A29 B14 C14	A29 B15 C14	A29 B16 C14	A29 B17 C14
A29 B4 C15	A29 B5 C15	A29 B6 C15	A29 B7 C15	A29 B11 C15	A29 B13 C15	A29 B14 C15	A29 B15 C15	A29 B16 C15	A29 B17 C15
A29 B4 C16	A29 B5 C16	A29 B6 C16	A29 B7 C16	A29 B11 C16	A29 B13 C16	A29 B14 C16	A29 B15 C16	A29 B16 C16	A29 B17 C16
A29 B4 C17	A29 B5 C17	A29 B6 C17	A29 B7 C17	A29 B11 C17	A29 B13 C17	A29 B14 C17	A29 B15 C17	A29 B16 C17	A29 B17 C17
A29 B4 C18	A29 B5 C18	A29 B6 C18	A29 B7 C18	A29 B11 C18	A29 B13 C18	A29 B14 C18	A29 B15 C18	A29 B16 C18	A29 B17 C18
A29 B4 C19	A29 B5 C19	A29 B6 C19	A29 B7 C19	A29 B11 C19	A29 B13 C19	A29 B14 C19	A29 B15 C19	A29 B16 C19	A29 B17 C19
A29 B4 C20	A29 B5 C20	A29 B6 C20	A29 B7 C20	A29 B11 C20	A29 B13 C20	A29 B14 C20	A29 B15 C20	A29 B16 C20	A29 B17 C20
A29 B4 C21	A29 B5 C21	A29 B6 C21	A29 B7 C21	A29 B11 C21	A29 B13 C21	A29 B14 C21	A29 B15 C21	A29 B16 C21	A29 B17 C21
A29 B4 C22	A29 B5 C22	A29 B6 C22	A29 B7 C22	A29 B11 C22	A29 B13 C22	A29 B14 C22	A29 B15 C22	A29 B16 C22	A29 B17 C22
A29 B4 C23	A29 B5 C23	A29 B6 C23	A29 B7 C23	A29 B11 C23	A29 B13 C23	A29 B14 C23	A29 B15 C23	A29 B16 C23	A29 B17 C23
A29 B4 C24	A29 B5 C24	A29 B6 C24	A29 B7 C24	A29 B11 C24	A29 B13 C24	A29 B14 C24	A29 B15 C24	A29 B16 C24	A29 B17 C24
A29 B4 C25	A29 B5 C25	A29 B6 C25	A29 B7 C25	A29 B11 C25	A29 B13 C25	A29 B14 C25	A29 B15 C25	A29 B16 C25	A29 B17 C25
A29 B4 C26	A29 B5 C26	A29 B6 C26	A29 B7 C26	A29 B11 C26	A29 B13 C26	A29 B14 C26	A29 B15 C26	A29 B16 C26	A29 B17 C26
A29 B4 C27	A29 B5 C27	A29 B6 C27	A29 B7 C27	A29 B11 C27	A29 B13 C27	A29 B14 C27	A29 B15 C27	A29 B16 C27	A29 B17 C27
A29 B4 C28	A29 B5 C28	A29 B6 C28	A29 B7 C28	A29 B11 C28	A29 B13 C28	A29 B14 C28	A29 B15 C28	A29 B16 C28	A29 B17 C28
A29 B4 C29	A29 B5 C29	A29 B6 C29	A29 B7 C29	A29 B11 C29	A29 B13 C29	A29 B14 C29	A29 B15 C29	A29 B16 C29	A29 B17 C29
A29 B4 C30	A29 B5 C30	A29 B6 C30	A29 B7 C30	A29 B11 C30	A29 B13 C30	A29 B14 C30	A29 B15 C30	A29 B16 C30	A29 B17 C30
A29 B4 C31	A29 B5 C31	A29 B6 C31	A29 B7 C31	A29 B11 C31	A29 B13 C31	A29 B14 C31	A29 B15 C31	A29 B16 C31	A29 B17 C31
A29 B4 C32	A29 B5 C32	A29 B6 C32	A29 B7 C32	A29 B11 C32	A29 B13 C32	A29 B14 C32	A29 B15 C32	A29 B16 C32	A29 B17 C32
A29 B4 C33	A29 B5 C33	A29 B6 C33	A29 B7 C33	A29 B11 C33	A29 B13 C33	A29 B14 C33	A29 B15 C33	A29 B16 C33	A29 B17 C33
A29 B4 C34	A29 B5 C34	A29 B6 C34	A29 B7 C34	A29 B11 C34	A29 B13 C34	A29 B14 C34	A29 B15 C34	A29 B16 C34	A29 B17 C34

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

(continuación)

A29 B4 C35	A29 B5 C35	A29 B6 C35	A29 B7 C35	A29 B11 C35	A29 B13 C35	A29 B14 C35	A29 B15 C35	A29 B16 C35	A29 B17 C35
A29 B4 C36	A29 B5 C36	A29 B6 C36	A29 B7 C36	A29 B11 C36	A29 B13 C36	A29 B14 C36	A29 B15 C36	A29 B16 C36	A29 B17 C36
A29 B4 C37	A29 B5 C37	A29 B6 C37	A29 B7 C37	A29 B11 C37	A29 B13 C37	A29 B14 C37	A29 B15 C37	A29 B16 C37	A29 B17 C37
A29 B4 C38	A29 B5 C38	A29 B6 C38	A29 B7 C38	A29 B11 C38	A29 B13 C38	A29 B14 C38	A29 B15 C38	A29 B16 C38	A29 B17 C38
A29 B4 C39	A29 B5 C39	A29 B6 C39	A29 B7 C39	A29 B11 C39	A29 B13 C39	A29 B14 C39	A29 B15 C39	A29 B16 C39	A29 B17 C39
A29 B4 C40	A29 B5 C40	A29 B6 C40	A29 B7 C40	A29 B11 C40	A29 B13 C40	A29 B14 C40	A29 B15 C40	A29 B16 C40	A29 B17 C40
A29 B4 C41	A29 B5 C41	A29 B6 C41	A29 B7 C41	A29 B11 C41	A29 B13 C41	A29 B14 C41	A29 B15 C41	A29 B16 C41	A29 B17 C41
A30 B4 C1	A30 B5 C1	A30 B6 C1	A30 B7 C1	A30 B11 C1	A30 B13 C1	A30 B14 C1	A30 B15 C1	A30 B16 C1	A30 B17 C1
A30 B4 C2	A30 B5 C2	A30 B6 C2	A30 B7 C2	A30 B11 C2	A30 B13 C2	A30 B14 C2	A30 B15 C2	A30 B16 C2	A30 B17 C2
A30 B4 C3	A30 B5 C3	A30 B6 C3	A30 B7 C3	A30 B11 C3	A30 B13 C3	A30 B14 C3	A30 B15 C3	A30 B16 C3	A30 B17 C3
A30 B4 C4	A30 B5 C4	A30 B6 C4	A30 B7 C4	A30 B11 C4	A30 B13 C4	A30 B14 C4	A30 B15 C4	A30 B16 C4	A30 B17 C4
A30 B4 C5	A30 B5 C5	A30 B6 C5	A30 B7 C5	A30 B11 C5	A30 B13 C5	A30 B14 C5	A30 B15 C5	A30 B16 C5	A30 B17 C5
A30 B4 C6	A30 B5 C6	A30 B6 C6	A30 B7 C6	A30 B11 C6	A30 B13 C6	A30 B14 C6	A30 B15 C6	A30 B16 C6	A30 B17 C6
A30 B4 C7	A30 B5 C7	A30 B6 C7	A30 B7 C7	A30 B11 C7	A30 B13 C7	A30 B14 C7	A30 B15 C7	A30 B16 C7	A30 B17 C7
A30 B4 C8	A30 B5 C8	A30 B6 C8	A30 B7 C8	A30 B11 C8	A30 B13 C8	A30 B14 C8	A30 B15 C8	A30 B16 C8	A30 B17 C8
A30 B4 C9	A30 B5 C9	A30 B6 C9	A30 B7 C9	A30 B11 C9	A30 B13 C9	A30 B14 C9	A30 B15 C9	A30 B16 C9	A30 B17 C9
A30 B4 C10	A30 B5 C10	A30 B6 C10	A30 B7 C10	A30 B11 C10	A30 B13 C10	A30 B14 C10	A30 B15 C10	A30 B16 C10	A30 B17 C10
A30 B4 C11	A30 B5 C11	A30 B6 C11	A30 B7 C11	A30 B11 C11	A30 B13 C11	A30 B14 C11	A30 B15 C11	A30 B16 C11	A30 B17 C11
A30 B4 C12	A30 B5 C12	A30 B6 C12	A30 B7 C12	A30 B11 C12	A30 B13 C12	A30 B14 C12	A30 B15 C12	A30 B16 C12	A30 B17 C12
A30 B4 C13	A30 B5 C13	A30 B6 C13	A30 B7 C13	A30 B11 C13	A30 B13 C13	A30 B14 C13	A30 B15 C13	A30 B16 C13	A30 B17 C13
A30 B4 C14	A30 B5 C14	A30 B6 C14	A30 B7 C14	A30 B11 C14	A30 B13 C14	A30 B14 C14	A30 B15 C14	A30 B16 C14	A30 B17 C14
A30 B4 C15	A30 B5 C15	A30 B6 C15	A30 B7 C15	A30 B11 C15	A30 B13 C15	A30 B14 C15	A30 B15 C15	A30 B16 C15	A30 B17 C15
A30 B4 C16	A30 B5 C16	A30 B6 C16	A30 B7 C16	A30 B11 C16	A30 B13 C16	A30 B14 C16	A30 B15 C16	A30 B16 C16	A30 B17 C16
A30 B4 C17	A30 B5 C17	A30 B6 C17	A30 B7 C17	A30 B11 C17	A30 B13 C17	A30 B14 C17	A30 B15 C17	A30 B16 C17	A30 B17 C17
A30 B4 C18	A30 B5 C18	A30 B6 C18	A30 B7 C18	A30 B11 C18	A30 B13 C18	A30 B14 C18	A30 B15 C18	A30 B16 C18	A30 B17 C18
A30 B4 C19	A30 B5 C19	A30 B6 C19	A30 B7 C19	A30 B11 C19	A30 B13 C19	A30 B14 C19	A30 B15 C19	A30 B16 C19	A30 B17 C19
A30 B4 C20	A30 B5 C20	A30 B6 C20	A30 B7 C20	A30 B11 C20	A30 B13 C20	A30 B14 C20	A30 B15 C20	A30 B16 C20	A30 B17 C20
A30 B4 C21	A30 B5 C21	A30 B6 C21	A30 B7 C21	A30 B11 C21	A30 B13 C21	A30 B14 C21	A30 B15 C21	A30 B16 C21	A30 B17 C21
A30 B4 C22	A30 B5 C22	A30 B6 C22	A30 B7 C22	A30 B11 C22	A30 B13 C22	A30 B14 C22	A30 B15 C22	A30 B16 C22	A30 B17 C22
A30 B4 C23	A30 B5 C23	A30 B6 C23	A30 B7 C23	A30 B11 C23	A30 B13 C23	A30 B14 C23	A30 B15 C23	A30 B16 C23	A30 B17 C23
A30 B4 C24	A30 B5 C24	A30 B6 C24	A30 B7 C24	A30 B11 C24	A30 B13 C24	A30 B14 C24	A30 B15 C24	A30 B16 C24	A30 B17 C24
A30 B4 C25	A30 B5 C25	A30 B6 C25	A30 B7 C25	A30 B11 C25	A30 B13 C25	A30 B14 C25	A30 B15 C25	A30 B16 C25	A30 B17 C25
A30 B4 C26	A30 B5 C26	A30 B6 C26	A30 B7 C26	A30 B11 C26	A30 B13 C26	A30 B14 C26	A30 B15 C26	A30 B16 C26	A30 B17 C26

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

(continuación)

A30 B4 C27	A30 B5 C27	A30 B6 C27	A30 B7 C27	A30 B11 C27	A30 B13 C27	A30 B14 C27	A30 B15 C27	A30 B16 C27	A30 B17 C27
A30 B4 C28	A30 B5 C28	A30 B6 C28	A30 B7 C28	A30 B11 C28	A30 B13 C28	A30 B14 C28	A30 B15 C28	A30 B16 C28	A30 B17 C28
A30 B4 C29	A30 B5 C29	A30 B6 C29	A30 B7 C29	A30 B11 C29	A30 B13 C29	A30 B14 C29	A30 B15 C29	A30 B16 C29	A30 B17 C29
A30 B4 C30	A30 B5 C30	A30 B6 C30	A30 B7 C30	A30 B11 C30	A30 B13 C30	A30 B14 C30	A30 B15 C30	A30 B16 C30	A30 B17 C30
A30 B4 C31	A30 B5 C31	A30 B6 C31	A30 B7 C31	A30 B11 C31	A30 B13 C31	A30 B14 C31	A30 B15 C31	A30 B16 C31	A30 B17 C31
A30 B4 C32	A30 B5 C32	A30 B6 C32	A30 B7 C32	A30 B11 C32	A30 B13 C32	A30 B14 C32	A30 B15 C32	A30 B16 C32	A30 B17 C32
A30 B4 C33	A30 B5 C33	A30 B6 C33	A30 B7 C33	A30 B11 C33	A30 B13 C33	A30 B14 C33	A30 B15 C33	A30 B16 C33	A30 B17 C33
A30 B4 C34	A30 B5 C34	A30 B6 C34	A30 B7 C34	A30 B11 C34	A30 B13 C34	A30 B14 C34	A30 B15 C34	A30 B16 C34	A30 B17 C34
A30 B4 C35	A30 B5 C35	A30 B6 C35	A30 B7 C35	A30 B11 C35	A30 B13 C35	A30 B14 C35	A30 B15 C35	A30 B16 C35	A30 B17 C35
A30 B4 C36	A30 B5 C36	A30 B6 C36	A30 B7 C36	A30 B11 C36	A30 B13 C36	A30 B14 C36	A30 B15 C36	A30 B16 C36	A30 B17 C36
A30 B4 C37	A30 B5 C37	A30 B6 C37	A30 B7 C37	A30 B11 C37	A30 B13 C37	A30 B14 C37	A30 B15 C37	A30 B16 C37	A30 B17 C37
A30 B4 C38	A30 B5 C38	A30 B6 C38	A30 B7 C38	A30 B11 C38	A30 B13 C38	A30 B14 C38	A30 B15 C38	A30 B16 C38	A30 B17 C38
A30 B4 C39	A30 B5 C39	A30 B6 C39	A30 B7 C39	A30 B11 C39	A30 B13 C39	A30 B14 C39	A30 B15 C39	A30 B16 C39	A30 B17 C39
A30 B4 C40	A30 B5 C40	A30 B6 C40	A30 B7 C40	A30 B11 C40	A30 B13 C40	A30 B14 C40	A30 B15 C40	A30 B16 C40	A30 B17 C40
A30 B4 C41	A30 B5 C41	A30 B6 C41	A30 B7 C41	A30 B11 C41	A30 B13 C41	A30 B14 C41	A30 B15 C41	A30 B16 C41	A30 B17 C41
A32 B4 C1	A32 B5 C1	A32 B6 C1	A32 B7 C1	A32 B11 C1	A32 B13 C1	A32 B14 C1	A32 B15 C1	A32 B16 C1	A32 B17 C1
A32 B4 C2	A32 B5 C2	A32 B6 C2	A32 B7 C2	A32 B11 C2	A32 B13 C2	A32 B14 C2	A32 B15 C2	A32 B16 C2	A32 B17 C2
A32 B4 C3	A32 B5 C3	A32 B6 C3	A32 B7 C3	A32 B11 C3	A32 B13 C3	A32 B14 C3	A32 B15 C3	A32 B16 C3	A32 B17 C3
A32 B4 C4	A32 B5 C4	A32 B6 C4	A32 B7 C4	A32 B11 C4	A32 B13 C4	A32 B14 C4	A32 B15 C4	A32 B16 C4	A32 B17 C4
A32 B4 C5	A32 B5 C5	A32 B6 C5	A32 B7 C5	A32 B11 C5	A32 B13 C5	A32 B14 C5	A32 B15 C5	A32 B16 C5	A32 B17 C5
A32 B4 C6	A32 B5 C6	A32 B6 C6	A32 B7 C6	A32 B11 C6	A32 B13 C6	A32 B14 C6	A32 B15 C6	A32 B16 C6	A32 B17 C6
A32 B4 C7	A32 B5 C7	A32 B6 C7	A32 B7 C7	A32 B11 C7	A32 B13 C7	A32 B14 C7	A32 B15 C7	A32 B16 C7	A32 B17 C7
A32 B4 C8	A32 B5 C8	A32 B6 C8	A32 B7 C8	A32 B11 C8	A32 B13 C8	A32 B14 C8	A32 B15 C8	A32 B16 C8	A32 B17 C8
A32 B4 C9	A32 B5 C9	A32 B6 C9	A32 B7 C9	A32 B11 C9	A32 B13 C9	A32 B14 C9	A32 B15 C9	A32 B16 C9	A32 B17 C9
A32 B4 C10	A32 B5 C10	A32 B6 C10	A32 B7 C10	A32 B11 C10	A32 B13 C10	A32 B14 C10	A32 B15 C10	A32 B16 C10	A32 B17 C10
A32 B4 C11	A32 B5 C11	A32 B6 C11	A32 B7 C11	A32 B11 C11	A32 B13 C11	A32 B14 C11	A32 B15 C11	A32 B16 C11	A32 B17 C11
A32 B4 C12	A32 B5 C12	A32 B6 C12	A32 B7 C12	A32 B11 C12	A32 B13 C12	A32 B14 C12	A32 B15 C12	A32 B16 C12	A32 B17 C12
A32 B4 C13	A32 B5 C13	A32 B6 C13	A32 B7 C13	A32 B11 C13	A32 B13 C13	A32 B14 C13	A32 B15 C13	A32 B16 C13	A32 B17 C13
A32 B4 C14	A32 B5 C14	A32 B6 C14	A32 B7 C14	A32 B11 C14	A32 B13 C14	A32 B14 C14	A32 B15 C14	A32 B16 C14	A32 B17 C14
A32 B4 C15	A32 B5 C15	A32 B6 C15	A32 B7 C15	A32 B11 C15	A32 B13 C15	A32 B14 C15	A32 B15 C15	A32 B16 C15	A32 B17 C15
A32 B4 C16	A32 B5 C16	A32 B6 C16	A32 B7 C16	A32 B11 C16	A32 B13 C16	A32 B14 C16	A32 B15 C16	A32 B16 C16	A32 B17 C16
A32 B4 C17	A32 B5 C17	A32 B6 C17	A32 B7 C17	A32 B11 C17	A32 B13 C17	A32 B14 C17	A32 B15 C17	A32 B16 C17	A32 B17 C17
A32 B4 C18	A32 B5 C18	A32 B6 C18	A32 B7 C18	A32 B11 C18	A32 B13 C18	A32 B14 C18	A32 B15 C18	A32 B16 C18	A32 B17 C18

(continuación)

A32 B4 C19	A32 B5 C19	A32 B6 C19	A32 B7 C19	A32 B11 C19	A32 B13 C19	A32 B14 C19	A32 B15 C19	A32 B16 C19	A32 B17 C19
A32 B4 C20	A32 B5 C20	A32 B6 C20	A32 B7 C20	A32 B11 C20	A32 B13 C20	A32 B14 C20	A32 B15 C20	A32 B16 C20	A32 B17 C20
A32 B4 C21	A32 B5 C21	A32 B6 C21	A32 B7 C21	A32 B11 C21	A32 B13 C21	A32 B14 C21	A32 B15 C21	A32 B16 C21	A32 B17 C21
A32 B4 C22	A32 B5 C22	A32 B6 C22	A32 B7 C22	A32 B11 C22	A32 B13 C22	A32 B14 C22	A32 B15 C22	A32 B16 C22	A32 B17 C22
A32 B4 C23	A32 B5 C23	A32 B6 C23	A32 B7 C23	A32 B11 C23	A32 B13 C23	A32 B14 C23	A32 B15 C23	A32 B16 C23	A32 B17 C23
A32 B4 C24	A32 B5 C24	A32 B6 C24	A32 B7 C24	A32 B11 C24	A32 B13 C24	A32 B14 C24	A32 B15 C24	A32 B16 C24	A32 B17 C24
A32 B4 C25	A32 B4 C25	A32 B6 C25	A32 B7 C25	A32 B11 C25	A32 B13 C25	A32 B14 C25	A32 B15 C25	A32 B16 C25	A32 B17 C25
A32 B4 C26	A32 B5 C26	A32 B6 C26	A32 B7 C26	A32 B11 C26	A32 B13 C26	A32 B14 C26	A32 B15 C26	A32 B16 C26	A32 B17 C26
A32 B4 C27	A32 B5 C27	A32 B6 C27	A32 B7 C27	A32 B11 C27	A32 B13 C27	A32 B14 C27	A32 B15 C27	A32 B16 C27	A32 B17 C27
A32 B4 C28	A32 B5 C28	A32 B6 C28	A32 B7 C28	A32 B11 C28	A32 B13 C28	A32 B14 C28	A32 B15 C28	A32 B16 C28	A32 B17 C28
A32 B4 C29	A32 B5 C29	A32 B6 C29	A32 B7 C29	A32 B11 C29	A32 B13 C29	A32 B14 C29	A32 B15 C29	A32 B16 C29	A32 B17 C29
A32 B4 C30	A32 B5 C30	A32 B6 C30	A32 B7 C30	A32 B11 C30	A32 B13 C30	A32 B14 C30	A32 B15 C30	A32 B16 C30	A32 B17 C30
A32 B4 C31	A32 B5 C31	A32 B6 C31	A32 B7 C31	A32 B11 C31	A32 B13 C31	A32 B14 C31	A32 B15 C31	A32 B16 C31	A32 B17 C31
A32 B4 C32	A32 B5 C32	A32 B6 C32	A32 B7 C32	A32 B11 C32	A32 B13 C32	A32 B14 C32	A32 B15 C32	A32 B16 C32	A32 B17 C32
A32 B4 C33	A32 B5 C33	A32 B6 C33	A32 B7 C33	A32 B11 C33	A32 B13 C33	A32 B14 C33	A32 B15 C33	A32 B16 C33	A32 B17 C33
A32 B4 C34	A32 B5 C34	A32 B6 C34	A32 B7 C34	A32 B11 C34	A32 B13 C34	A32 B14 C34	A32 B15 C34	A32 B16 C34	A32 B17 C34
A32 B4 C35	A32 B5 C35	A32 B6 C35	A32 B7 C35	A32 B11 C35	A32 B13 C35	A32 B14 C35	A32 B15 C35	A32 B16 C35	A32 B17 C35
A32 B4 C36	A32 B5 C36	A32 B6 C36	A32 B7 C36	A32 B11 C36	A32 B13 C36	A32 B14 C36	A32 B15 C36	A32 B16 C36	A32 B17 C36
A32 B4 C37	A32 B5 C37	A32 B6 C37	A32 B7 C37	A32 B11 C37	A32 B13 C37	A32 B14 C37	A32 B15 C37	A32 B16 C37	A32 B17 C37
A32 B4 C38	A32 B5 C38	A32 B6 C38	A32 B7 C38	A32 B11 C38	A32 B13 C38	A32 B14 C38	A32 B15 C38	A32 B16 C38	A32 B17 C38
A32 B4 C39	A32 B5 C39	A32 B6 C39	A32 B7 C39	A32 B11 C39	A32 B13 C39	A32 B14 C39	A32 B15 C39	A32 B16 C39	A32 B17 C39
A32 B4 C40	A32 B5 C40	A32 B6 C40	A32 B7 C40	A32 B11 C40	A32 B13 C40	A32 B14 C40	A32 B15 C40	A32 B16 C40	A32 B17 C40
A32 B4 C41	A32 B5 C41	A32 B6 C41	A32 B7 C41	A32 B11 C41	A32 B13 C41	A32 B14 C41	A32 B15 C41	A32 B16 C41	A32 B17 C41

Compuestos específicos preferidos con actividad inhibidora sobre la cathepsina S

A4 B6 C1	A4 B7 C1	A4 B8 C1	A4 B9 C1	A4 B10 C1	A4 B12 C1	A4 B18 C1	A4 B22 C1	A4 B23 C1	A4 B25 C1
A4 B6 C2	A4 B7 C2	A4 B8 C2	A4 B9 C2	A4 B10 C2	A4 B12 C2	A4 B18 C2	A4 B22 C2	A4 B23 C2	A4 B25 C2
A4 B6 C3	A4 B7 C3	A4 B8 C3	A4 B9 C3	A4 B10 C3	A4 B12 C3	A4 B18 C3	A4 B22 C3	A4 B23 C3	A4 B25 C3
A4 B6 C4	A4 B7 C4	A4 B8 C4	A4 B9 C4	A4 B10 C4	A4 B12 C4	A4 B18 C4	A4 B22 C4	A4 B23 C4	A4 B25 C4
A4 B6 C5	A4 B7 C5	A4 B8 C5	A4 B9 C5	A4 B10 C5	A4 B12 C5	A4 B18 C5	A4 B22 C5	A4 B23 C5	A4 B25 C5
A4 B6 C6	A4 B7 C6	A4 B8 C6	A4 B9 C6	A4 B10 C6	A4 B12 C6	A4 B18 C6	A4 B22 C6	A4 B23 C6	A4 B25 C6
A4 B6 C7	A4 B7 C7	A4 B8 C7	A4 B9 C7	A4 B10 C7	A4 B12 C7	A4 B18 C7	A4 B22 C7	A4 B23 C7	A4 B25 C7
A4 B6 C8	A4 B7 C8	A4 B8 C8	A4 B9 C8	A4 B10 C8	A4 B12 C8	A4 B18 C8	A4 B22 C8	A4 B23 C8	A4 B25 C8
A4 B6 C9	A4 B7 C9	A4 B8 C9	A4 B9 C9	A4 B10 C9	A4 B12 C9	A4 B18 C9	A4 B22 C9	A4 B23 C9	A4 B25 C9
A4 B6 C10	A4 B7 C10	A4 B8 C10	A4 B9 C10	A4 B10 C10	A4 B12 C10	A4 B18 C10	A4 B22 C10	A4 B23 C10	A4 B25 C10
A4 B6 C11	A4 B7 C11	A4 B8 C11	A4 B9 C11	A4 B10 C11	A4 B12 C11	A4 B18 C11	A4 B22 C11	A4 B23 C11	A4 B25 C11
A4 B6 C12	A4 B7 C12	A4 B8 C12	A4 B9 C12	A4 B10 C12	A4 B12 C12	A4 B18 C12	A4 B22 C12	A4 B23 C12	A4 B25 C12
A4 B6 C13	A4 B7 C13	A4 B8 C13	A4 B9 C13	A4 B10 C13	A4 B12 C13	A4 B18 C13	A4 B22 C13	A4 B23 C13	A4 B25 C13
A4 B6 C14	A4 B7 C14	A4 B8 C14	A4 B9 C14	A4 B10 C14	A4 B12 C14	A4 B18 C14	A4 B22 C14	A4 B23 C14	A4 B25 C14
A4 B6 C15	A4 B7 C15	A4 B8 C15	A4 B9 C15	A4 B10 C15	A4 B12 C15	A4 B18 C15	A4 B22 C15	A4 B23 C15	A4 B25 C15
A4 B6 C16	A4 B7 C16	A4 B8 C16	A4 B9 C16	A4 B10 C16	A4 B12 C16	A4 B18 C16	A4 B22 C16	A4 B23 C16	A4 B25 C16
A4 B6 C17	A4 B7 C17	A4 B8 C17	A4 B9 C17	A4 B10 C17	A4 B12 C17	A4 B18 C17	A4 B22 C17	A4 B23 C17	A4 B25 C17
A4 B6 C18	A4 B7 C18	A4 B8 C18	A4 B9 C18	A4 B10 C18	A4 B12 C18	A4 B18 C18	A4 B22 C18	A4 B23 C18	A4 B25 C18
A4 B6 C19	A4 B7 C19	A4 B8 C19	A4 B9 C19	A4 B10 C19	A4 B12 C19	A4 B18 C19	A4 B22 C19	A4 B23 C19	A4 B25 C19
A4 B6 C20	A4 B7 C20	A4 B8 C20	A4 B9 C20	A4 B10 C20	A4 B12 C20	A4 B18 C20	A4 B22 C20	A4 B23 C20	A4 B25 C20
A4 B6 C21	A4 B7 C21	A4 B8 C21	A4 B9 C21	A4 B10 C21	A4 B12 C21	A4 B18 C21	A4 B22 C21	A4 B23 C21	A4 B25 C21
A4 B6 C22	A4 B7 C22	A4 B8 C22	A4 B9 C22	A4 B10 C22	A4 B12 C22	A4 B18 C22	A4 B22 C22	A4 B23 C22	A4 B25 C22
A4 B6 C23	A4 B7 C23	A4 B8 C23	A4 B9 C23	A4 B10 C23	A4 B12 C23	A4 B18 C23	A4 B22 C23	A4 B23 C23	A4 B25 C23
A4 B6 C24	A4 B7 C24	A4 B8 C24	A4 B9 C24	A4 B10 C24	A4 B12 C24	A4 B18 C24	A4 B22 C24	A4 B23 C24	A4 B25 C24
A4 B6 C25	A4 B7 C25	A4 B8 C25	A4 B9 C25	A4 B10 C25	A4 B12 C25	A4 B18 C25	A4 B22 C25	A4 B23 C25	A4 B25 C25
A4 B6 C26	A4 B7 C26	A4 B8 C26	A4 B9 C26	A4 B10 C26	A4 B12 C26	A4 B18 C26	A4 B22 C26	A4 B23 C26	A4 B25 C26
A4 B6 C27	A4 B7 C27	A4 B8 C27	A4 B9 C27	A4 B10 C27	A4 B12 C27	A4 B18 C27	A4 B22 C27	A4 B23 C27	A4 B25 C27
A4 B6 C28	A4 B7 C28	A4 B8 C28	A4 B9 C28	A4 B10 C28	A4 B12 C28	A4 B18 C28	A4 B22 C28	A4 B23 C28	A4 B25 C28
A4 B6 C29	A4 B7 C29	A4 B8 C29	A4 B9 C29	A4 B10 C29	A4 B12 C29	A4 B18 C29	A4 B22 C29	A4 B23 C29	A4 B25 C29
A4 B6 C30	A4 B7 C30	A4 B8 C30	A4 B9 C30	A4 B10 C30	A4 B12 C30	A4 B18 C30	A4 B22 C30	A4 B23 C30	A4 B25 C30
A4 B6 C31	A4 B7 C31	A4 B8 C31	A4 B9 C31	A4 B10 C31	A4 B12 C31	A4 B18 C31	A4 B22 C31	A4 B23 C31	A4 B25 C31
A4 B6 C32	A4 B7 C32	A4 B8 C32	A4 B9 C32	A4 B10 C32	A4 B12 C32	A4 B18 C32	A4 B22 C32	A4 B23 C32	A4 B25 C32
A4 B6 C33	A4 B7 C33	A4 B8 C33	A4 B9 C33	A4 B10 C33	A4 B12 C33	A4 B18 C33	A4 B22 C33	A4 B23 C33	A4 B25 C33
A4 B6 C34	A4 B7 C34	A4 B8 C34	A4 B9 C34	A4 B10 C34	A4 B12 C34	A4 B18 C34	A4 B22 C34	A4 B23 C34	A4 B25 C34
A4 B6 C35	A4 B7 C35	A4 B8 C35	A4 B9 C35	A4 B10 C35	A4 B12 C35	A4 B18 C35	A4 B22 C35	A4 B23 C35	A4 B25 C35

[illegible]

[illegible]

[illegible]

65	A8 B6 C12	A8 B7 C12	A8 B8 C12	A8 B9 C12	A8 B10 C12	A8 B12 C12	A8 B18 C12	A8 B22 C12	A8 B23 C12	A8 B25 C12
60	A8 B6 C13	A8 B7 C13	A8 B8 C13	A8 B9 C13	A8 B10 C13	A8 B12 C13	A8 B18 C13	A8 B22 C13	A8 B23 C13	A8 B25 C13
	A8 B6 C14	A8 B7 C14	A8 B8 C14	A8 B9 C14	A8 B10 C14	A8 B12 C14	A8 B18 C14	A8 B22 C14	A8 B23 C14	A8 B25 C14
	A8 B6 C15	A8 B7 C15	A8 B8 C15	A8 B9 C15	A8 B10 C15	A8 B12 C15	A8 B18 C15	A8 B22 C15	A8 B23 C15	A8 B25 C15
	A8 B6 C16	A8 B7 C16	A8 B8 C16	A8 B9 C16	A8 B10 C16	A8 B12 C16	A8 B18 C16	A8 B22 C16	A8 B23 C16	A8 B25 C16
	A8 B6 C17	A8 B7 C17	A8 B8 C17	A8 B9 C17	A8 B10 C17	A8 B12 C17	A8 B18 C17	A8 B22 C17	A8 B23 C17	A8 B25 C17
	A8 B6 C18	A8 B7 C18	A8 B8 C18	A8 B9 C18	A8 B10 C18	A8 B12 C18	A8 B18 C18	A8 B22 C18	A8 B23 C18	A8 B25 C18
	A8 B6 C19	A8 B7 C19	A8 B8 C19	A8 B9 C19	A8 B10 C19	A8 B12 C19	A8 B18 C19	A8 B22 C19	A8 B23 C19	A8 B25 C19
	A8 B6 C20	A8 B7 C20	A8 B8 C20	A8 B9 C20	A8 B10 C20	A8 B12 C20	A8 B18 C20	A8 B22 C20	A8 B23 C20	A8 B25 C20
	A8 B6 C21	A8 B7 C21	A8 B8 C21	A8 B9 C21	A8 B10 C21	A8 B12 C21	A8 B18 C21	A8 B22 C21	A8 B23 C21	A8 B25 C21
	A8 B6 C22	A8 B7 C22	A8 B8 C22	A8 B9 C22	A8 B10 C22	A8 B12 C22	A8 B18 C22	A8 B22 C22	A8 B23 C22	A8 B25 C22
	A8 B6 C23	A8 B7 C23	A8 B8 C23	A8 B9 C23	A8 B10 C23	A8 B12 C23	A8 B18 C23	A8 B22 C23	A8 B23 C23	A8 B25 C23
	A8 B6 C24	A8 B7 C24	A8 B8 C24	A8 B9 C24	A8 B10 C24	A8 B12 C24	A8 B18 C24	A8 B22 C24	A8 B23 C24	A8 B25 C24
	A8 B6 C25	A8 B7 C25	A8 B8 C25	A8 B9 C25	A8 B10 C25	A8 B12 C25	A8 B18 C25	A8 B22 C25	A8 B23 C25	A8 B25 C25
	A8 B6 C26	A8 B7 C26	A8 B8 C26	A8 B9 C26	A8 B10 C26	A8 B12 C26	A8 B18 C26	A8 B22 C26	A8 B23 C26	A8 B25 C26
	A8 B6 C27	A8 B7 C27	A8 B8 C27	A8 B9 C27	A8 B10 C27	A8 B12 C27	A8 B18 C27	A8 B22 C27	A8 B23 C27	A8 B25 C27
	A8 B6 C28	A8 B7 C28	A8 B8 C28	A8 B9 C28	A8 B10 C28	A8 B12 C28	A8 B18 C28	A8 B22 C28	A8 B23 C28	A8 B25 C28
	A8 B6 C29	A8 B7 C29	A8 B8 C29	A8 B9 C29	A8 B10 C29	A8 B12 C29	A8 B18 C29	A8 B22 C29	A8 B23 C29	A8 B25 C29
	A8 B6 C30	A8 B7 C30	A8 B8 C30	A8 B9 C30	A8 B10 C30	A8 B12 C30	A8 B18 C30	A8 B22 C30	A8 B23 C30	A8 B25 C30
	A8 B6 C31	A8 B7 C31	A8 B8 C31	A8 B9 C31	A8 B10 C31	A8 B12 C31	A8 B18 C31	A8 B22 C31	A8 B23 C31	A8 B25 C31
	A8 B6 C32	A8 B7 C32	A8 B8 C32	A8 B9 C32	A8 B10 C32	A8 B12 C32	A8 B18 C32	A8 B22 C32	A8 B23 C32	A8 B25 C32
	A8 B6 C33	A8 B7 C33	A8 B8 C33	A8 B9 C33	A8 B10 C33	A8 B12 C33	A8 B18 C33	A8 B22 C33	A8 B23 C33	A8 B25 C33
	A8 B6 C34	A8 B7 C34	A8 B8 C34	A8 B9 C34	A8 B10 C34	A8 B12 C34	A8 B18 C34	A8 B22 C34	A8 B23 C34	A8 B25 C34
	A8 B6 C35	A8 B7 C35	A8 B8 C35	A8 B9 C35	A8 B10 C35	A8 B12 C35	A8 B18 C35	A8 B22 C35	A8 B23 C35	A8 B25 C35
	A8 B6 C36	A8 B7 C36	A8 B8 C36	A8 B9 C36	A8 B10 C36	A8 B12 C36	A8 B18 C36	A8 B22 C36	A8 B23 C36	A8 B25 C36
	A8 B6 C37	A8 B7 C37	A8 B8 C37	A8 B9 C37	A8 B10 C37	A8 B12 C37	A8 B18 C37	A8 B22 C37	A8 B23 C37	A8 B25 C37
	A8 B6 C38	A8 B7 C38	A8 B8 C38	A8 B9 C38	A8 B10 C38	A8 B12 C38	A8 B18 C38	A8 B22 C38	A8 B23 C38	A8 B25 C38
	A8 B6 C39	A8 B7 C39	A8 B8 C39	A8 B9 C39	A8 B10 C39	A8 B12 C39	A8 B18 C39	A8 B22 C39	A8 B23 C39	A8 B25 C39
	A8 B6 C40	A8 B7 C40	A8 B8 C40	A8 B9 C40	A8 B10 C40	A8 B12 C40	A8 B18 C40	A8 B22 C40	A8 B23 C40	A8 B25 C40
	A8 B6 C41	A8 B7 C41	A8 B8 C41	A8 B9 C41	A8 B10 C41	A8 B12 C41	A8 B18 C41	A8 B22 C41	A8 B23 C41	A8 B25 C41
	A17 B6 C1	A17 B7 C1	A17 B8 C1	A17 B9 C1	A17 B10 C1	A17 B12 C1	A17 B18 C1	A17 B22 C1	A17 B23 C1	A17 B25 C1
	A17 B6 C2	A17 B7 C2	A17 B8 C2	A17 B9 C2	A17 B10 C2	A17 B12 C2	A17 B18 C2	A17 B22 C2	A17 B23 C2	A17 B25 C2
	A17 B6 C3	A17 B7 C3	A17 B8 C3	A17 B9 C3	A17 B10 C3	A17 B12 C3	A17 B18 C3	A17 B22 C3	A17 B23 C3	A17 B25 C3

(continuación)

	(continuation)	A17 B6 C4 A17 B6 C5 A17 B6 C6 A17 B6 C7 A17 B6 C8 A17 B6 C9 A17 B6 C10 A17 B6 C11 A17 B6 C12 A17 B6 C13 A17 B6 C14 A17 B6 C15 A17 B6 C16 A17 B6 C17 A17 B6 C18 A17 B6 C19 A17 B6 C20 A17 B6 C21 A17 B6 C22 A17 B6 C23 A1 B6 C24 A17 B6 C25 A17 B6 C26 A17 B6 C27	A17 B7 C4 A17 B7 C5 A17 B7 C6 A17 B7 C7 A17 B7 C8 A17 B7 C9 A17 B7 C10 A17 B7 C11 A17 B7 C12 A17 B7 C13 A17 B7 C14 A17 B7 C15 A17 B7 C16 A17 B7 C17 A17 B7 C18 A17 B7 C19 A17 B7 C20 A17 B7 C21 A17 B7 C22 A17 B7 C23 A17 B7 C24 A17 B7 C25 A17 B7 C26 A17 B7 C27	A17 B8 C4 A17 B8 C5 A17 B8 C6 A17 B8 C7 A17 B8 C8 A17 B8 C9 A17 B8 C10 A17 B8 C11 A17 B8 C12 A17 B8 C13 A17 B8 C14 A17 B8 C15 A17 B8 C16 A17 B8 C17 A17 B8 C18 A17 B8 C19 A17 B8 C20 A17 B8 C21 A17 B8 C22 A17 B8 C23 A17 B8 C24 A17 B8 C25 A17 B8 C26 A17 B8 C27	A17 B9 C4 A17 B9 C5 A17 B9 C6 A17 B9 C7 A17 B9 C8 A17 B9 C9 A17 B9 C10 A17 B9 C11 A17 B9 C12 A17 B9 C13 A17 B9 C14 A17 B9 C15 A17 B9 C16 A17 B9 C17 A17 B9 C18 A17 B9 C19 A17 B9 C20 A17 B9 C21 A17 B9 C22 A17 B9 C23 A17 B9 C24 A17 B9 C25 A17 B9 C26 A17 B9 C27	A17 B10 C4 A17 B10 C5 A17 B10 C6 A17 B10 C7 A17 B10 C8 A17 B10 C9 A17 B10 C10 A17 B10 C11 A17 B10 C12 A17 B10 C13 A17 B10 C14 A17 B10 C15 A17 B10 C16 A17 B10 C17 A17 B10 C18 A17 B10 C19 A17 B10 C20 A17 B10 C21 A17 B10 C22 A17 B10 C23 A17 B10 C24 A17 B10 C25 A17 B10 C26 A17 B10 C27	A17 B12 C4 A17 B12 C5 A17 B12 C6 A17 B12 C7 A17 B12 C8 A17 B12 C9 A17 B12 C10 A17 B12 C11 A17 B12 C12 A17 B12 C13 A17 B12 C14 A17 B12 C15 A17 B12 C16 A17 B12 C17 A17 B12 C18 A17 B12 C19 A17 B12 C20 A17 B12 C21 A17 B12 C22 A17 B12 C23 A17 B12 C24 A17 B12 C25 A17 B12 C26 A17 B12 C27	A17 B18 C4 A17 B18 C5 A17 B18 C6 A17 B18 C7 A17 B18 C8 A17 B18 C9 A17 B18 C10 A17 B18 C11 A17 B18 C12 A17 B18 C13 A17 B18 C14 A17 B18 C15 A17 B18 C16 A17 B18 C17 A17 B18 C18 A17 B18 C19 A17 B18 C20 A17 B18 C21 A17 B18 C22 A17 B18 C23 A17 B18 C24 A17 B18 C25 A17 B18 C26 A17 B18 C27	A17 B22 C4 A17 B22 C5 A17 B22 C6 A17 B22 C7 A17 B22 C8 A17 B22 C9 A17 B22 C10 A17 B22 C11 A17 B22 C12 A17 B22 C13 A17 B22 C14 A17 B22 C15 A17 B22 C16 A17 B22 C17 A17 B22 C18 A17 B22 C19 A17 B22 C20 A17 B22 C21 A17 B22 C22 A17 B22 C23 A17 B22 C24 A17 B22 C25 A17 B22 C26 A17 B22 C27	A17 B23 C4 A17 B23 C5 A17 B23 C6 A17 B23 C7 A17 B23 C8 A17 B23 C9 A17 B23 C10 A17 B23 C11 A17 B23 C12 A17 B23 C13 A17 B23 C14 A17 B23 05 A17 B23 C16 A17 B23 C17 A17 B23 C18 A17 B23 C19 A17 B23 C20 A17 B23 C21 A17 B23 C22 A17 B23 C23 A17 B23 C24 A17 B23 C25 A17 B23 C26 A17 B23 C27	A17 B25 C4 A17 B25 C5 A17 B25 C6 A17 B25 C7 A17 B25 C8 A17 B25 C9 A17 B25 C10 A17 B25 C11 A17 B25 C12 A17 B25 C13 A17 B25 C14 A17 B25 C15 A17 B25 C16 A17 B25 C17 A17 B25 C18 A17 B25 C19 A17 B25 C20 A17 B25 C21 A17 B25 C22 A17 B25 C23 A17 B25 C24 A17 B25 C25 A17 B25 C26 A17 B25 C27	A17 B25 C28 A17 B25 C29 A17 B25 C30 A17 B25 C31 A17 B25 C32 A17 B25 C33 A17 B25 C34 A17 B25 C35 A17 B25 C36 A17 B25 C37
--	----------------	---	--	--	--	--	--	--	--	---	--	--

[illegible]

[illegible]

65	A30 B6 C22	A30 B7 C22	A30 B8 C22	A30 B9 C22	A30 B10 C22	A30 B12 C22	A30 B18 C22	A30 B22 C22	A30 B23 C22	A30 B25 C22
60	A30 B6 C23	A30 B7 C23	A30 B8 C23	A30 B9 C23	A30 B10 C23	A30 B12 C23	A30 B18 C23	A30 B22 C23	A30 B23 C23	A30 B25 C23
55	A30 B6 C24	A30 B7 C24	A30 B8 C24	A30 B9 C24	A30 B10 C24	A30 B12 C24	A30 B18 C24	A30 B22 C24	A30 B23 C24	A30 B25 C24
50	A30 B6 C25	A30 B7 C25	A30 B8 C25	A30 B9 C25	A30 B10 C25	A30 B12 C25	A30 B18 C25	A30 B22 C25	A30 B23 C25	A30 B25 C25
45	A30 B6 C26	A30 B7 C26	A30 B8 C26	A30 B9 C26	A30 B10 C26	A30 B12 C26	A30 B18 C26	A30 B22 C26	A30 B23 C26	A30 B25 C26
40	A30 B6 C27	A30 B7 C27	A30 B8 C27	A30 B9 C27	A30 B10 C27	A30 B12 C27	A30 B18 C27	A30 B22 C27	A30 B23 C17	A30 B25 C27
35	A30 B6 C28	A30 B7 C28	A30 B8 C28	A30 B9 C28	A30 B10 C28	A30 B12 C28	A30 B18 C28	A30 B22 C28	A30 B23 C28	A30 B25 C28
30	A30 B6 C29	A30 B7 C29	A30 B8 C29	A30 B9 C29	A30 B10 C29	A30 B12 C29	A30 B18 C29	A30 B22 C29	A30 B23 C29	A30 B25 C29
25	A30 B6 C30	A30 B7 C30	A30 B8 C30	A30 B9 C30	A30 B10 C30	A30 B12 C30	A30 B18 C30	A30 B22 C30	A30 B23 C30	A30 B25 C30
20	A30 B6 C31	A30 B7 C31	A30 B8 C31	A30 B9 C31	A30 B10 C31	A30 B12 C31	A30 B18 C31	A30 B22 C31	A30 B23 C31	A30 B25 C31
15	A30 B6 C32	A30 B7 C32	A30 B8 C32	A30 B9 C32	A30 B10 C32	A30 B12 C32	A30 B18 C32	A30 B22 C32	A30 B23 C32	A30 B25 C32
10	A30 B6 C33	A30 B7 C33	A30 B8 C33	A30 B9 C33	A30 B10 C33	A30 B12 C33	A30 B18 C33	A30 B22 C33	A30 B23 C33	A30 B25 C33
5	A30 B6 C34	A30 B7 C34	A30 B8 C34	A30 B9 C34	A30 B10 C34	A30 B12 C34	A30 B18 C34	A30 B22 C34	A30 B23 C34	A30 B25 C34
	A30 B6 C35	A30 B7 C35	A30 B8 C35	A30 B9 C35	A30 B10 C35	A30 B12 C35	A30 B18 C35	A30 B22 C35	A30 B23 C35	A30 B25 C35
	A30 B6 C36	A30 B7 C36	A30 B8 C36	A30 B9 C36	A30 B10 C36	A30 B12 C36	A30 B18 C36	A30 B22 C36	A30 B23 C36	A30 B25 C36
	A30 B6 C37	A30 B7 C37	A30 B8 C37	A30 B9 C37	A30 B10 C37	A30 B12 C37	A30 B18 C37	A30 B22 C37	A30 B23 C37	A30 B25 C37
	A30 B6 C38	A30 B7 C38	A30 B8 C38	A30 B9 C38	A30 B10 C38	A30 B12 C38	A30 B18 C38	A30 B22 C38	A30 B23 C38	A30 B25 C38
	A30 B6 C39	A30 B7 C39	A30 B8 C39	A30 B9 C39	A30 B10 C39	A30 B12 C39	A30 B18 C39	A30 B22 C39	A30 B23 C39	A30 B25 C39
	A30 B6 C40	A30 B7 C40	A30 B8 C40	A30 B9 C40	A30 B10 C40	A30 B12 C40	A30 B18 C40	A30 B22 C40	A30 B23 C40	A30 B25 C40
	A30 B6 C41	A30 B7 C41	A30 B8 C41	A30 B9 C41	A30 B10 C41	A30 B12 C41	A30 B18 C41	A30 B22 C41	A30 B23 C41	A30 B25 C41
	A31 B6 C1	A31 B7 C1	A31 B8 C1	A31 B9 C1	A31 B10 C1	A31 B12 C1	A31 B18 C1	A31 B22 C1	A31 B23 C1	A31 B25 C1
	A31 B6 C2	A31 B7 C2	A31 B8 C2	A31 B9 C2	A31 B10 C2	A31 B12 C2	A31 B18 C2	A31 B22 C2	A31 B23 C2	A31 B25 C2
	A31 B6 C3	A31 B7 C3	A31 B8 C3	A31 B9 C3	A31 B10 C3	A31 B12 C3	A31 B18 C3	A31 B22 C3	A31 B23 C3	A31 B25 C3
	A31 B6 C4	A31 B7 C4	A31 B8 C4	A31 B9 C4	A31 B10 C4	A31 B12 C4	A31 B18 C4	A31 B22 C4	A31 B23 C4	A31 B25 C4
	A31 B6 C5	A31 B7 C5	A31 B8 C5	A31 B9 C5	A31 B10 C5	A31 B12 C5	A31 B18 C5	A31 B22 C5	A31 B23 C5	A31 B25 C5
	A31 B6 C6	A31 B7 C6	A31 B8 C6	A31 B9 C6	A31 B10 C6	A31 B12 C6	A31 B18 C6	A31 B22 C6	A31 B23 C6	A31 B25 C6
	A31 B6 C7	A31 B7 C7	A31 B8 C7	A31 B9 C7	A31 B10 C7	A31 B12 C7	A31 B18 C7	A31 B22 C7	A31 B23 C7	A31 B25 C7
	A31 B6 C8	A31 B7 C8	A31 B8 C8	A31 B9 C8	A31 B10 C8	A31 B12 C8	A31 B18 C8	A31 B22 C8	A31 B23 C8	A31 B25 C8
	A31 B6 C9	A31 B7 C9	A31 B8 C9	A31 B9 C9	A31 B10 C9	A31 B12 C9	A31 B18 C9	A31 B22 C9	A31 B23 C9	A31 B25 C9
	A31 B6 C10	A31 B7 C10	A31 B8 C10	A31 B9 C10	A31 B10 C10	A31 B12 C10	A31 B18 C10	A31 B22 C10	A31 B23 C10	A31 B25 C10
	A31 B6 C11	A31 B7 C11	A31 B8 C11	A31 B9 C11	A31 B10 C11	A31 B12 C11	A31 B18 C11	A31 B22 C11	A31 B23 C11	A31 B25 C11
	A31 B6 C12	A31 B7 C12	A31 B8 C12	A31 B9 C12	A31 B10 C12	A31 B12 C12	A31 B18 C12	A31 B22 C12	A31 B23 C12	A31 B25 C12
	A31 B6 C13	A31 B7 C13	A31 B8 C13	A31 B9 C13	A31 B10 C13	A31 B12 C13	A31 B18 C13	A31 B22 C13	A31 B23 C13	A31 B25 C13

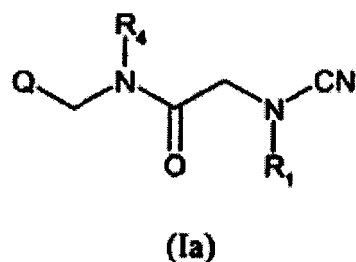
(continuación)

65	A31 B6 C14	A31 B7 C14	A31 B8 C14	A31 B9 C14	A31 B10 C14	A31 B12 C14	A31 B18 C14	A31 B22 C14	A31 B23 C14	A31 B25 C14
	A31 B6 C15	A31 B7 C15	A31 B8 C15	A31 B9 C15	A31 B10 C15	A31 B12 C15	A31 B18 C15	A31 B22 C15	A31 B23 C15	A31 B25 C15
	A31 B6 C16	A31 B7 C16	A31 B8 C16	A31 B9 C16	A31 B10 C16	A31 B12 C16	A31 B18 C16	A31 B22 C16	A31 B23 C16	A31 B25 C16
	A31 B6 C17	A31 B7 C17	A31 B8 C17	A31 B9 C17	A31 B10 C17	A31 B12 C17	A31 B18 C17	A31 B22 C17	A31 B23 C17	A31 B25 C17
	A31 B6 C18	A31 B7 C18	A31 B8 C18	A31 B9 C18	A31 B10 C18	A31 B12 C18	A31 B18 C18	A31 B22 C18	A31 B23 C18	A31 B25 C18
	A31 B6 C19	A31 B7 C19	A31 B8 C19	A31 B9 C19	A31 B10 C19	A31 B12 C19	A31 B18 C19	A31 B22 C19	A31 B23 C19	A31 B25 C19
	A31 B6 C20	A31 B7 C20	A31 B8 C20	A31 B9 C20	A31 B10 C20	A31 B12 C20	A31 B18 C20	A31 B22 C20	A31 B23 C20	A31 B25 C20
	A31 B6 C21	A31 B7 C21	A31 B8 C21	A31 B9 C21	A31 B10 C21	A31 B12 C21	A31 B18 C21	A31 B22 C21	A31 B23 C21	A31 B25 C21
	A31 B6 C22	A31 B7 C22	A31 B8 C22	A31 B9 C22	A31 B10 C22	A31 B12 C22	A31 B18 C22	A31 B22 C22	A31 B23 C22	A31 B25 C22
	A31 B6 C23	A31 B7 C23	A31 B8 C23	A31 B9 C23	A31 B10 C23	A31 B12 C23	A31 B18 C23	A31 B22 C23	A31 B23 C23	A31 B25 C23
	A31 B6 C24	A31 B7 C24	A31 B8 C24	A31 B9 C24	A31 B10 C24	A31 B12 C24	A31 B18 C24	A31 B22 C24	A31 B23 C24	A31 B25 C24
	A31 B6 C25	A31 B7 C25	A31 B8 C25	A31 B9 C25	A31 B10 C25	A31 B12 C25	A31 B18 C25	A31 B22 C25	A31 B23 C25	A31 B25 C25
	A31 B6 C26	A31 B7 C26	A31 B8 C26	A31 B9 C26	A31 B10 C26	A31 B12 C26	A31 B18 C26	A31 B22 C26	A31 B23 C26	A31 B25 C26
	A31 B6 C27	A31 B7 C27	A31 B8 C27	A31 B9 C27	A31 B10 C27	A31 B12 C27	A31 B18 C27	A31 B22 C27	A31 B23 C27	A31 B25 C27
	A31 B6 C28	A31 B7 C28	A31 B8 C28	A31 B9 C28	A31 B10 C28	A31 B12 C28	A31 B18 C28	A31 B22 C28	A31 B23 C28	A31 B25 C28
	A31 B6 C29	A31 B7 C29	A31 B8 C29	A31 B9 C29	A31 B10 C29	A31 B12 C29	A31 B18 C29	A31 B22 C29	A31 B23 C29	A31 B25 C29
	A31 B6 C30	A31 B7 C30	A31 B8 C30	A31 B9 C30	A31 B10 C30	A31 B12 C30	A31 B18 C30	A31 B22 C30	A31 B23 C30	A31 B25 C30
	A31 B6 C31	A31 B7 C31	A31 B8 C31	A31 B9 C31	A31 B10 C31	A31 B12 C31	A31 B18 C31	A31 B22 C31	A31 B23 C31	A31 B25 C31
	A31 B6 C32	A31 B7 C32	A31 B8 C32	A31 B9 C32	A31 B10 C32	A31 B12 C32	A31 B18 C32	A31 B22 C32	A31 B23 C32	A31 B25 C32
	A31 B6 C33	A31 B7 C33	A31 B8 C33	A31 B9 C33	A31 B10 C33	A31 B12 C33	A31 B18 C33	A31 B22 C33	A31 B23 C33	A31 B25 C33
	A31 B6 C34	A31 B7 C34	A31 B8 C34	A31 B9 C34	A31 B10 C34	A31 B12 C34	A31 B18 C34	A31 B22 C34	A31 B23 C34	A31 B25 C34
	A31 B6 C35	A31 B7 C35	A31 B8 C35	A31 B9 C35	A31 B10 C35	A31 B12 C35	A31 B18 C35	A31 B22 C35	A31 B23 C35	A31 B25 C35
	A31 B6 C36	A31 B7 C36	A31 B8 C36	A31 B9 C36	A31 B10 C36	A31 B12 C36	A31 B18 C36	A31 B22 C36	A31 B23 C36	A31 B25 C36
	A31 B6 C37	A31 B7 C37	A31 B8 C37	A31 B9 C37	A31 B10 C37	A31 B12 C37	A31 B18 C37	A31 B22 C37	A31 B23 C37	A31 B25 C37
	A31 B6 C38	A31 B7 C38	A31 B8 C38	A31 B9 C38	A31 B10 C38	A31 B12 C38	A31 B18 C38	A31 B22 C38	A31 B23 C38	A31 B25 C38
	A31 B6 C39	A31 B7 C39	A31 B8 C39	A31 B9 C39	A31 B10 C39	A31 B12 C39	A31 B18 C39	A31 B22 C39	A31 B23 C39	A31 B25 C39
	A31 B6 C40	A31 B7 C40	A31 B8 C40	A31 B9 C40	A31 B10 C40	A31 B12 C40	A31 B18 C40	A31 B22 C40	A31 B23 C40	A31 B25 C40
	A31 B6 C41	A31 B7 C41	A31 B8 C41	A31 B9 C41	A31 B10 C41	A31 B12 C41	A31 B18 C41	A31 B22 C41	A31 B23 C41	A31 B25 C41

(continuación)

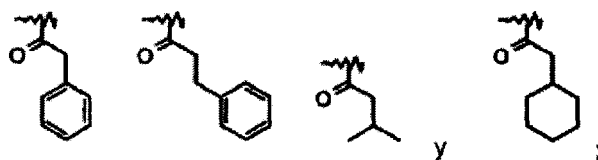
o las sales, solvatos o tautómeros farmacéuticamente aceptables de uno cualquiera de los compuestos anteriores.

Las formas de ejecución todavía más preferidas de los compuestos de la presente invención se refieren a los compuestos de la siguiente fórmula (Ia), de los que se postula con preferencia que tienen actividad sobre la catepsina K:

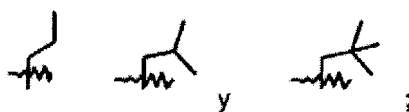


en la que:

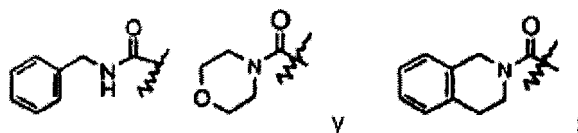
R₁ se elige entre los grupos siguientes:



R₄ se elige entre los grupos siguientes:



y Q se elige entre los grupos siguientes:



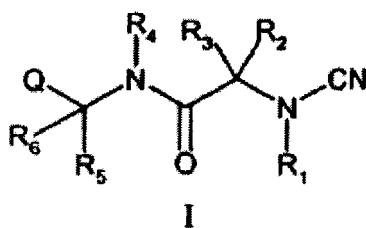
o las sales, solvatos o tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos recién descritos pueden sintetizarse por los esquemas y métodos generales descritos en la sección experimental de este documento y por métodos similares, que los expertos ya conocen, sin que tengan que efectuar experimentaciones innecesarias.

Métodos generales de síntesis

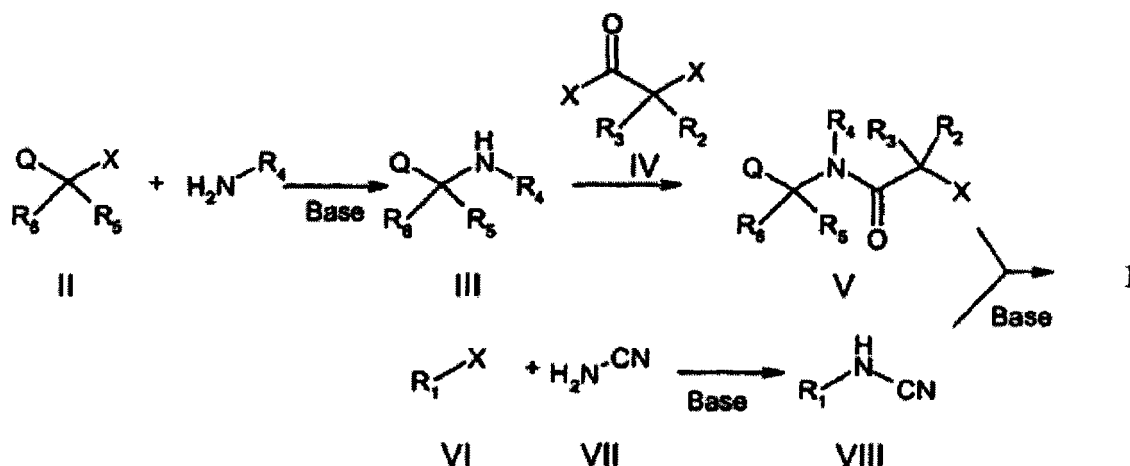
La invención proporciona también procesos para la obtención de los nuevos compuestos presentes.

Los compuestos de la invención pueden obtenerse por los métodos descritos a continuación. En los esquemas siguientes, las variables R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y Q tienen los significados definidos anteriormente para los compuestos de la fórmula (I), excepto cuando se indique otra cosa. Los compuestos intermedios utilizados para la obtención de los compuestos de la invención son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse fácilmente por métodos que los expertos en química orgánica ya conocen.



La síntesis de los compuestos de la fórmula (I) puede llevarse a cabo por el método que se ilustra en el siguiente esquema I:

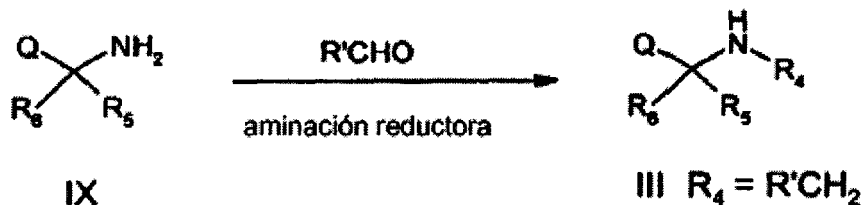
Esquema I



Tal como se representa en el esquema I se hace reaccionar una amina que lleva un resto R_4 con el compuesto II, en el que X es un grupo saliente idóneo, por ejemplo un halógeno, mesilato, triflato o tosilato, en un disolvente adecuado, por ejemplo THF. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base apropiada, por ejemplo trietilamina, o, como alternativa, en presencia de un exceso de R_4NH_2 . Después se hace reaccionar el compuesto intermedio III con el IV, en el que X tiene el significado definido antes, en un disolvente idóneo, por ejemplo THF, opcionalmente en presencia de una base idónea, por ejemplo trietilamina, obteniéndose el compuesto V. Se hace reaccionar el compuesto intermedio V con la cianamida VIII en un disolvente idóneo, por ejemplo DMF, en presencia de una base idónea, por ejemplo t-butoxido potásico, obteniéndose el compuesto deseado de la fórmula I. El compuesto intermedio VIII puede obtenerse por reacción del R_1X , en el que X tiene el significado definido antes, con la cianamida (VII) en un disolvente idóneo, por ejemplo acetona, en presencia de una base idónea, por ejemplo hidróxido sódico acuoso. Los compuestos intermedios II, R_4NH_2 , IV y VI son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse fácilmente por métodos descritos en la bibliografía química y que son conocidos de los expertos.

Una síntesis alternativa del compuesto intermedio III se ilustra en el siguiente esquema II:

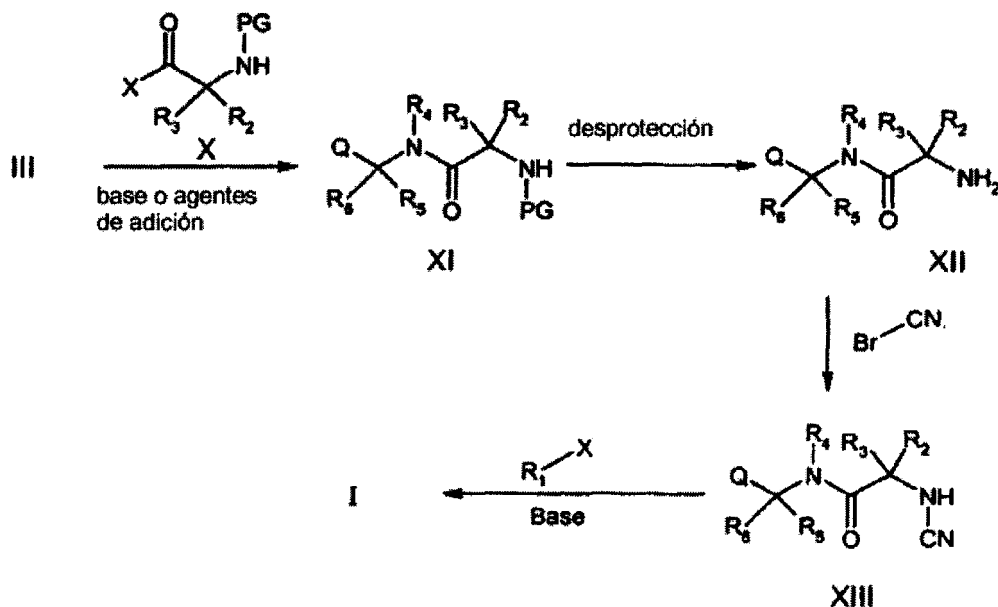
Esquema II



En este método se hace reaccionar una amina que lleva los sustituyentes Q, R_5 y R_6 (IX) con un aldehído ($R'CHO$) en condiciones de aminación reductora, obteniéndose un compuesto intermedio III, en el que $R_4 = R'CH_2$. Este método es útil, pues, para obtener los compuestos intermedios de la fórmula III representados en el esquema I, en los que el grupo R_4 se elige entre un grupo R_4 definido anteriormente que tenga un grupo $-CH_2-$ unido al átomo de nitrógeno de la estructura de la fórmula (III) y R' la porción terminal de este grupo R_4 que está unida a dicho grupo $-CH_2-$ que, a su vez, está unido al átomo de nitrógeno de la estructura de la fórmula (III).

Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse también del modo descrito en el siguiente esquema III:

Esquema III



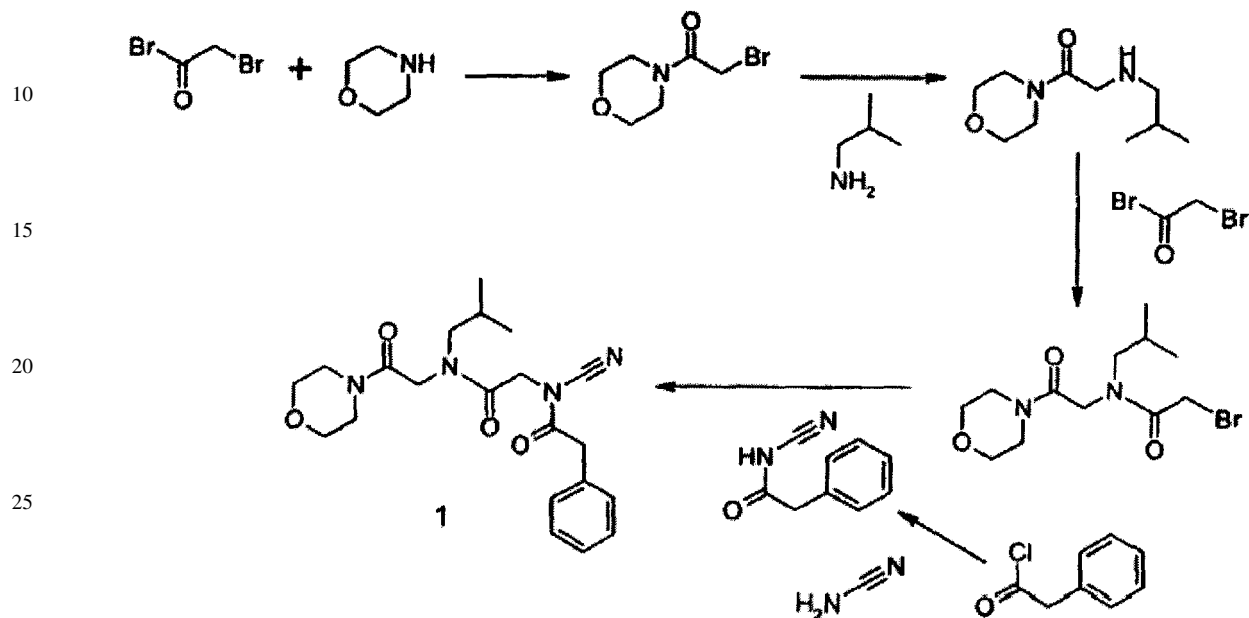
En este método se hace reaccionar el compuesto intermedio III (esquema I o esquema II) con el compuesto intermedio X, en el que PG es un grupo protector idóneo, por ejemplo un grupo t-butoxicarbonilo (Boc) y el sustituyente X tiene el significado definido antes, en un disolvente idóneo, por ejemplo THF, y opcionalmente en presencia de una base idónea, por ejemplo trietilamina, o un agente de adición idóneo, por ejemplo EDC, obteniéndose el compuesto XI. Por desprotección del XI aplicando métodos estándar, que dependen del grupo PG empleado, se obtiene el compuesto XII. Por reacción del XII con bromuro de cianógeno, opcionalmente en presencia de una base idónea, por ejemplo trietilamina, se obtiene el compuesto XIII. Por reacción del XIII, en el que R₁ lleva un grupo saliente X ya definido antes, en presencia de una base idónea, por ejemplo t-butoxido potásico, se obtiene el compuesto deseado de la fórmula I.

Con el fin de facilitar la comprensión de esta invención se describen los ejemplos siguientes. Estos ejemplos tienen la finalidad de ser formas de ejecución ilustrativas de esta invención y en modo alguno se pretende limitar con ello el alcance de la misma.

Los ejemplos que siguen son ilustrativos y, tal como los expertos en la materia podrán entender fácilmente, podrían modificarse los reactivos y las condiciones concretos si lo requieren los compuestos individuales, sin tener que efectuar experimentaciones innecesarias. Los materiales de partida empleados en el esquema que sigue son productos comerciales o compuestos que los expertos en química orgánica pueden obtener fácilmente a partir de compuestos comerciales.

Ejemplos de síntesis

Ejemplo 1

5 *N*-ciano-*N*[[isobutil-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-carbamoil]-metil]-2-fenil-acetamida

30 Se disuelve el bromuro de bromoacetilo (6,0 ml, 68,9 mmoles) en 30 ml de éter. A la solución anterior se le añade por goteo a -78°C la morfolina (7,0 ml, 80,3 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a temperatura ambiente en 30 min. Se separa por filtración el sólido blanco resultante y se lava con éter. Se lava el líquido filtrado con una solución saturada de bicarbonato sódico (20 ml x 2). Se reúnen las fases acuosas y se extraen con éter (20 ml x 4). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera y se secan con sulfato sódico. Se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose la N-bromoacetyl-morfolina (3,73 g, 45%) en forma de aceite transparente.

40 Se disuelve la N-bromoacetyl-morfolina (3,73 g, 18 mmoles) en 20 ml de THF. Se le añade la isobutilamina (5,40 ml, 54,0 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 24 h. Se eliminan con vacío el disolvente y el exceso de reactivo. Se trata el residuo con éter. Se separa por filtración el sólido resultante y se lava con éter. Se concentra el líquido filtrado a presión reducida, obteniéndose la 2-isobutilamino-1-morfolin-4-il-etanona (1,43 g, 40%) en forma de aceite transparente.

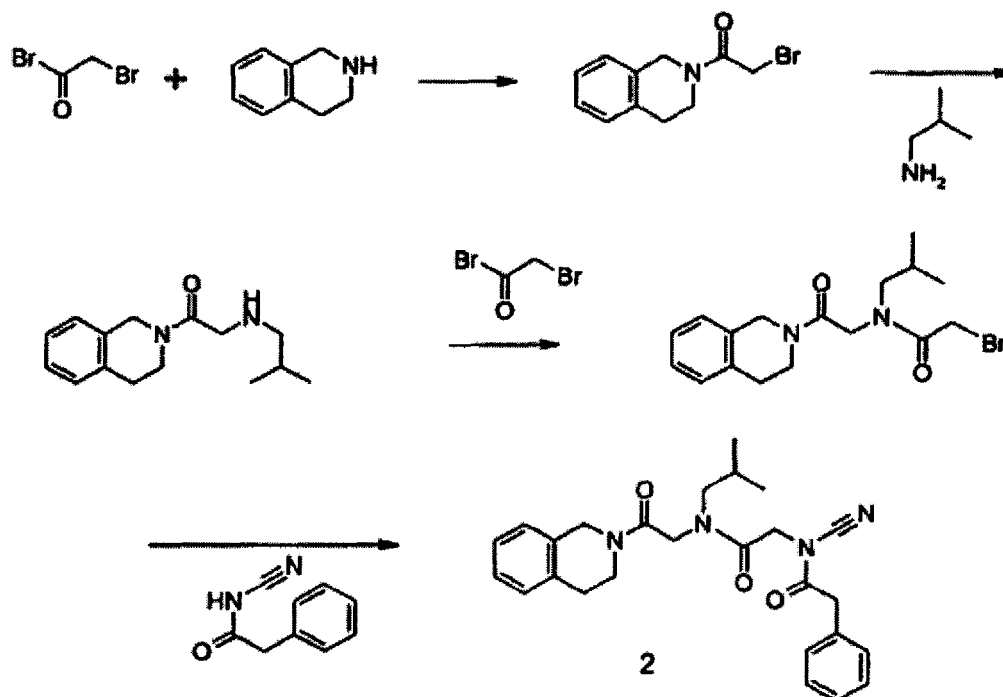
45 Se disuelve la 2-isobutilamino-1-morfolin-4-il-etanona (1,43 g, 7,13 mmoles) en 15 ml de THF. A esta solución se le añade a -78°C una solución de bromuro de bromoacetilo (1,24 ml, 14,3 mmoles) en 15 ml de THF. Se calienta la mezcla a temperatura ambiente y se agita durante 2 h. Se elimina el disolvente con vacío. Se disuelve el residuo en 30 ml de cloruro de metileno, se lava con una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, después se seca con sulfato sódico. Se elimina el disolvente con vacío y se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice eluyendo con MeOH al 2% en cloruro de metileno, obteniéndose la 2-bromo-N-isobutil-N-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-acetamida (1,37 g, 60%) en forma de aceite transparente.

55 Se disuelve la cianamida (5,04 g, 120 mmoles) en 40 ml de hidróxido sódico del 40%. A esta solución se le añade a 0°C durante 1 h el cloruro de fenilacetilo (3,97 ml, 30 mmoles) en 30 ml de acetona. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h se acidifica la mezcla reaccionante con HCl concentrado hasta pH 2. Se elimina la acetona con vacío. Se extrae la suspensión resultante con cloruro de metileno (30 ml x 4). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera y se secan con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose la N-ciano-2-fenilacetamida (3,96 g, 82%) en forma de sólido amarillo.

60 Se disuelve la N-ciano-2-fenilacetamida (160 mg, 1,00 mmoles) en 5 ml de DMF seca. Se le añade el t-butoxido potásico (112 mg, 1,00 mmoles). Se agita esta mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se disuelve la anterior 2-bromo-N-isobutil-N-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-acetamida (321 mg, 1,00 mmoles) en 5 ml de DMF seca y se añade a la mezcla reaccionante. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h y después se calienta a 70°C durante 6 h. Se elimina el disolvente con vacío y se purifica el residuo por HPLC, obteniéndose el compuesto epigrafiado (87 mg, 22%) en forma de aceite transparente.

Ejemplo 2

Síntesis de la *N*-([2-(3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-2-oxo-etil]-isobutil-carbamoyl)-metil)-*N*-ciano-2-fenil-acetamida



A una solución agitada del bromuro de bromoacetilo (0,57 ml, 6,4 mmoles) en THF (4,0 ml) se le añade a -78°C y en atmósfera de argón la 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1,0 g, 7,5 mmoles). Una vez finalizada la adición, se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h. Pasado este tiempo, se separan por filtración los sólidos precipitados y se lavan con EtOAc. Se reúnen los líquidos filtrados, se lavan con una solución saturada de NaHCO₃ (2X), después una vez con salmuera. Por concentración de la fase orgánica se obtiene un aceite anaranjado, que se emplea sin más purificación.

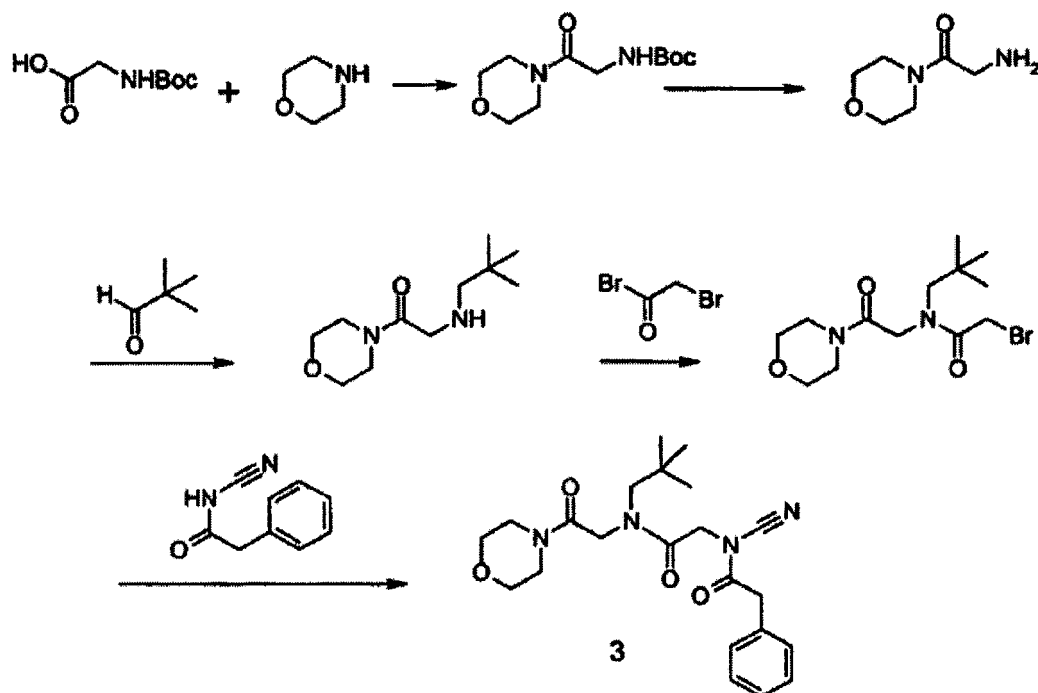
A una solución agitada del compuesto intermedio anterior en THF (4,0 ml) se le añade a temperatura ambiente la isobutilamina (2,0 ml, 20,1 mmoles). Después de 0,5 h se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución saturada de NaHCO₃ y EtOAc. Se separan las fases y se concentra la fase orgánica, obteniéndose el producto en bruto. Por purificación mediante cromatografía flash a través de gel de sílice, eluyendo con MeOH al 0-5% en EtOAc, 30 ml/min, se obtienen 0,45 g (25%) de la 1-(3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-2-isobutilamino-etanona.

A una solución agitada de la 1-(3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-2-isobutilamino-etanona (0,45 g, 1,8 mmoles) en THF (4,0 ml), se le añade por goteo a -78°C en atmósfera de argón una solución de bromuro de bromoacetilo (0,32 ml, 3,6 mmoles) en 4,0 ml THF. Pasadas 3 h (la temperatura sube gradualmente hasta 10°C) se concentra la mezcla reaccionante y se diluye el residuo restante con cloruro de metileno y una solución saturada de NaHCO₃. Se separan las fases, se lava la fase orgánica con salmuera y después se seca (MgSO₄). por filtración y concentración se obtiene el producto en bruto, que se purifica por cromatografía flash a través de gel de sílice (MeOH al 0-5% en cloruro de metileno, 30 ml/min), obteniéndose 0,34 g (51%) de la 2-bromo-*N*-[2-(3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-2-oxo-etil]-*N*-isobutil-acetamida.

A una solución agitada de *N*-ciano-2-fenil-acetamida (0,15 g, 0,9 mmoles) (ver ejemplo 1) en DMF (5,0 ml) se le añade por goteo a 0°C y en atmósfera de argón el tert-butoxido potásico (0,9 ml de una solución 1,0 M en THF, 0,9 mmoles). Se agita la mezcla resultante a 0°C durante 20 min, después a temperatura ambiente durante 15 min. Pasado este tiempo, se vierte a temperatura ambiente y en atmósfera de argón la solución resultante del anión por goteo sobre una solución agitada de la anterior 2-bromo-*N*-[2-(3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-2-oxo-etil]-*N*-isobutil-acetamida (0,34 g, 0,9 mmoles) en DMF (5,0 ml). Una vez finalizada la adición, se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1,5 h, después se calienta a 40°C durante 6 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante 48 h, pasado este tiempo se concentra a sequedad. Se disuelve el residuo resultante en EtOAc y se lava con ácido cítrico acuoso del 5%. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con EtOAc (2X). Se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran, obteniéndose el producto en bruto, que se purifica por HPLC en fase inversa (columna C18, CH₃CN del 20 al 100% en H₂O durante 20 min, con un caudal de 20 ml/min; la detección UV se efectúa a 220 nm). El tiempo de retención del producto es de 16 min. Se concentran las fracciones que contienen producto, obteniéndose 49 mg (12%) del compuesto epigrafiado.

Ejemplo 3

Síntesis de la N-[[[(2,2-dimetil-propil)-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-carbamoil]-metil]-N-ciano-2-fenil-acetamida



A una solución agitada de la N-(tert-butoxycarbonyl)glicina (3,0 g, 17,1 mmoles) en DMF (75 ml) se le añade a 0°C y en atmósfera de argón la N,N-diisopropiletilamina (14,9 ml, 85,5 mmoles) y después el EDC (3,6 g, 18,8 mmoles) y el HOBT (2,5 g, 18,8 mmoles). Se agita la mezcla resultante durante 0,5 h, pasado este tiempo se le añade por goteo la morfolina (3,0 ml, 34,2 mmoles). Una vez finalizada la adición, se calienta la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se agita durante una noche y se concentra. Se diluye el residuo resultante con EtOAc y una solución saturada de NaHCO₃. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran, obteniéndose 2,3 g (55%) del (2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-carbamato de tert-butilo, que se emplea sin más purificación.

A una solución agitada del anterior (2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-carbamato de tert-butilo (0,44 g, 1,8 mmoles) en 1,4-dioxano (4,0 ml) se le añade a temperatura ambiente el HCl (4,0 ml de una solución 4 M en 1,4-dioxano). Después de una h se recoge por filtración el producto precipitado y se lava con EtOAc. Se seca el sólido con alto vacío, obteniéndose 0,23 g (76%) del clorhidrato de la 2-amino-1-morfolin-4-il-etanona, que se emplea sin más purificación.

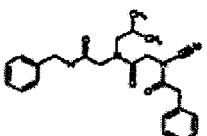
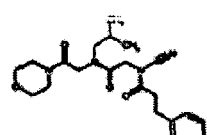
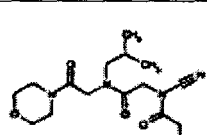
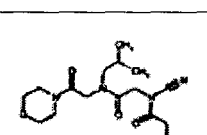
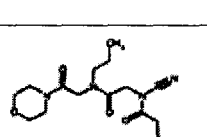
A una solución agitada del anterior clorhidrato de la 2-amino-1-morfolin-4-il-etanona (0,23 g, 1,3 mmoles) en cloruro de metileno (4,0 ml) y trietilamina (0,19 ml, 1,4 mmoles) se le añaden a temperatura ambiente y atmósfera de argón tamices de 4 angstromes (10 esferillas, pulverizada en forma de polvo) y después el trimetilacetaldehído (0,35 ml, 3,3 mmoles). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche, después se le añade el triacetoxiborhidruro sódico (0,54 g, 2,6 mmoles). Pasadas 6 h se separan los sólidos por filtración y se lavan con cloruro de metileno. Se reúnen los líquidos del filtrado, se concentran y se diluye el residuo restante con EtOAc y agua. Se liofiliza la fase acuosa, obteniéndose un sólido blanco que se diluye con EtOAc. Se separan los sólidos por filtración y se lavan con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas y se concentran, obteniéndose el producto en bruto, que se purifica por cromatografía flash a través de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 100%, después un 0,5% de NH₄OH y un 10% de MeOH en EtOAc, caudal = 30 ml/min. Se concentran las fracciones que contienen producto, obteniéndose 0,18 g (67%) de la 2-(2,2-dimetil-propilamino)-1-morfolin-4-il-etanona.

A una solución agitada de la anterior 2-(2,2-dimetil-propilamino)-1-morfolin-4-il-etanona (0,18 g, 0,8 mmoles) en THF (2,0 ml) se le añade por goteo a -78°C en atmósfera de nitrógeno una solución de bromuro de bromoacetilo (0,15 ml, 1,6 mmoles) en THF (2,0 ml). Después de 3 h se concentra la mezcla reaccionante y se diluye el residuo resultante con cloruro de metileno y una solución saturada de NaHCO₃. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con cloruro de metileno. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran, obteniéndose el producto en bruto. Por purificación mediante cromatografía flash a través de gel de sílice, eluyendo con EtOAc, caudal = 30 ml/min, se obtienen 0,10 g (36%) de la 2-bromo-N-(2,2-dimetil-propil)-N-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-acetamida.

ES 2 301 793 T3

A una solución agitada de N-ciano-2-fenil-acetamida (35 mg, 0,2 mmoles) (ver ejemplo 1) en DMF (1,25 ml) se le añade por goteo a 0°C en atmósfera de nitrógeno el tert-butoxido potásico (0,22 ml de una solución 1,0 M en THF, 0,22 mmoles). Una vez finalizada la adición se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla reaccionante durante 0,5 h. Pasado este tiempo se añade por goteo a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno la solución del anión a una solución agitada de la anterior 2-bromo-N-(2,2-dimetil-propil)-N-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-acetamida (88 mg, 0,24 mmoles) en DMF (1,25 ml). Una vez finalizada la adición, se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 0,5 h, después se calienta a 45°C durante 15 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se concentra a sequedad. Se disuelve el residuo restante en EtOAc y se lava con ácido cítrico (acuoso) del 5%. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con EtOAc (2X). Se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran, obteniéndose el producto en bruto, que se purifica por HPLC en fase inversa (columna C18, CH₃CN del 20 al 100% en H₂O durante 20 min con un caudal de 20 ml/minuto, detección UV a 220 nm). El tiempo de retención del producto es de 14,7 min. Se concentran las fracciones que contienen producto, obteniéndose 14 mg (15%) del compuesto epigrafiado.

Los siguientes compuestos se obtienen por métodos similares a los descritos en los ejemplos 1-3.

Ej.	Estructura	Nombre
4		N-([(bencilcarbamoyl-metil)-isobutil-carbamoyl]-metil)-N-ciano-2-fenil-acetamida
5		N-([isobutil-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-carbamoyl]-metil)-N-ciano-3-fenil-propionamida
6		N-([isobutil-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-carbamoyl]-metil)-3-metil-N-ciano-butiramida
7		2-ciclohexil-N-([isobutil-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-carbamoyl]-metil)-N-ciano-acetamida
8		N-ciano-N-([(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-propil-carbamoyl]-metil)-2-fenil-acetamida

Métodos de uso terapéutico

Los compuestos de la invención son útiles para inhibir la actividad de las cisteína-proteasas, por ejemplo de las catepsinas S, K, F, L y B. De esta guisa, estos compuestos son útiles para bloquear procesos patológicos mediados por estas cisteína-proteasas. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar los estados patológicos mediados por las cisteína-proteasas, es decir, las enfermedades en las que la actividad de la cisteína-proteasa contribuye a la patología y/o a la sintomatología de la enfermedad. En la técnica se conocen una gran variedad de tales estados patológicos mediados por las cisteína-proteasas y han sido objeto de artículos, véase por ejemplo, las referencias citadas en la anterior sección de los "Antecedentes de la invención".

Los compuestos de esta invención bloquean eficazmente la degradación de la cadena no variable de la CLIP por acción de la catepsina S y, de este modo, inhiben la presentación de antígeno y la aparición de respuestas inmunes es-

pecíficas de antígeno. El control de las respuestas inmunes específicas de antígeno es un medio atractivo de tratamiento de enfermedades autoinmunes y otras respuestas inmunes indeseables, mediadas por las células T. Se proporcionan, por tanto, métodos de tratamiento empleando los compuestos de esta invención para tales estados patológicos. Estos abarcan las enfermedades autoinmunes y otras enfermedades, en las que intervienen las respuestas inmunes inapropiadas específicas de antígeno, que incluyen, pero no se limitan a: la artritis reumatoide, el lupus sistémico eritematoso, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerante, la esclerosis múltiple, el síndrome de Guillain-Barre, la psoriasis, la enfermedad de Grave, la miastenia grave, la escleroderma, la endometriosis, la glomerulonefritis, la dermatitis atópica, la diabetes mellitus dependiente de la insulina y el asma. Los compuestos de la invención pueden utilizarse también para tratar otros trastornos asociados con la proteólisis extracelular, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer y la aterosclerosis. Los compuestos de la invención pueden utilizarse además para tratar trastornos asociados con respuestas inmunes inapropiadas, respuestas inmunes mediadas por las células T, o la proteólisis extracelular mediada por la catepsina S, aparte de las incluidas en la enumeración anterior o las discutidas en la sección de los antecedentes de la invención. Por lo tanto, la invención proporciona también métodos para modular una enfermedad autoinmune que consisten en administrar a un paciente que necesite tal tratamiento una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto según la invención.

Por consiguiente, en una forma de ejecución, la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad mediada por la catepsina S, que consiste en administrar a un paciente que necesite tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la reivindicación 1, o una sal, solvato o tautómero farmacéuticamente aceptables del mismo. Los ejemplos de enfermedades mediadas por la catepsina S, que pueden tratarse, incluyen: las enfermedades autoinmunes (por ejemplo la artritis reumatoide, el lupus sistémico eritematoso, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerante, la esclerosis múltiple, el síndrome de Guillain-Barre, la psoriasis, la enfermedad de Grave, la miastenia grave, la escleroderma, la glomerulonefritis, la dermatitis atópica y la diabetes mellitus dependiente de la insulina); la enfermedad de Alzheimer, la aterosclerosis, la endometriosis y el asma.

Los compuestos de la invención inhiben también a la catepsina K. De este modo pueden bloquear la resorción ósea, la pérdida de masa ósea y la degradación inapropiada del colágeno ósea y otras proteasas de la estructura ósea. Por consiguiente, se proporciona un método para tratar enfermedades caracterizadas por la resorción ósea, la pérdida ósea o la degradación excesiva del cartílago y de la estructura ósea, por ejemplo la osteoporosis, la enfermedad de Paget, la enfermedad de Gaucher, la gingivitis, la periodontitis y la artritis reumatoide, o las enfermedades caracterizadas por un incremento de la resorción ósea y de la desmineralización del hueso. En vista de su actividad inhibidora de la catepsina K, los compuestos de la invención pueden ser útiles además para tratar trastornos asociados con la degradación excesiva de la elastina, como son la linfangiomatosis, la inflamación vascular y las enfermedades cardiovasculares, por ejemplo la aterosclerosis. La inhibición de las catepsinas F, L y B está también dentro del alcance de la invención, dada la similitud de los sitios activos de las cisteína-proteasas que se han descrito anteriormente.

Por consiguiente, en otra forma de ejecución, la presente invención se refiere a la fabricación de una composición farmacéutica para un método de tratamiento de una enfermedad mediada por la catepsina K que consiste en administrar a un paciente que necesite tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la reivindicación 1, o una sal, un solvato o un tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo. Los ejemplos de enfermedades mediadas por la catepsina K que pueden tratarse incluyen: una enfermedad caracterizada por la resorción ósea, pérdida ósea o una degradación excesiva del cartílago o de la estructura ósea, por ejemplo la osteoporosis, la enfermedad de Paget, la enfermedad de Gaucher, la gingivitis, la periodontitis y la artritis reumatoide, o enfermedades caracterizadas por incrementos de la resorción ósea y de desmineralización del hueso, por ejemplo las asociadas con muchos tipos de cáncer y con metástasis de tumores de mama y de próstata al hueso, o trastornos asociados con una degradación excesiva de la elastina, como son la linfangiomatosis, la inflamación vascular y las enfermedades cardiovasculares, por ejemplo la aterosclerosis.

Además, los compuestos según la invención pueden utilizarse para el tratamiento de cualquier otro tipo de estado patológico o enfermedad que no se haya mencionado explícitamente en los párrafos anteriores, que se haya tratado, se esté tratando o se vaya a tratar en el futuro con los compuestos que son inhibidores de las catepsinas S, K, F, L o B.

La actividad de los compuestos concretos aquí publicados contra las diversas catepsinas, por ejemplo, las catepsinas S y K, puede determinarse sin efectuar experimentaciones innecesarias si los expertos en la materia tienen los conocimientos de la técnica, se guían por los conocimientos proporcionados en esta descripción y por las exploraciones descritas en la siguiente sección, titulada "Evaluación de las propiedades biológicas".

En general, se espera que los compuestos de la fórmula (I) que tienen menos grupos voluminosos en la posición R_4 sean más activos como inhibidores de la catepsina K, por ejemplo, los compuestos en los que R_4 = de B3 a B6 o B11 de la anterior tabla I. Se espera por otro lado que, en general, los compuestos de la fórmula (I) que tienen grupos voluminosos en la posición R_4 sean más activos como inhibidores de la catepsina S, por ejemplo, aquellos en los que R_4 = de B7 a B10, B12, B18 o de B22 a B26 de la anterior tabla I. En particular, los compuestos de los ejemplos de 1 a 8 descritos antes se han probado y se demostrado poseer actividad inhibidora de la catepsina S y/o K en uno o más ensayos descritos a continuación. En concreto, los compuestos de los ejemplos de 1 a 8 se han probado y han demostrado poseer actividad inhibidora de la catepsina K y los compuestos de los ejemplos 1-3 y 5-8 se han probado y han demostrado poseer actividad inhibidora contra la catepsina S.

Para el uso terapéutico, los compuestos de la invención pueden administrarse en cualquier forma convencional de dosificación por cualquier modo convencional a un paciente, p.ej. un mamífero que necesite tal tratamiento. Las vías de administración incluyen, pero no se limitan a: intravenosa, intramuscular, subcutánea, intrasínovial, por infusión, sublingual, transdérmica, oral, tópica o por inhalación. Los modos preferidos de administración son el oral y el intravenoso.

Los compuestos de esta invención pueden administrarse solos o en combinación con adyuvantes que mejoren la estabilidad de los inhibidores, faciliten la administración de las composiciones farmacéuticas que los contienen en ciertas formas de ejecución, proporcionen una mejor disolución o dispersión, aumenten la actividad inhibidora, proporcionen terapia adjunta y similares, incluidos otros ingredientes activos. De modo ventajoso, tales terapias de combinación utilizan dosis menores de los agentes terapéuticos convencionales, evitando de este modo la posible toxicidad y los efectos secundarios adversos, que surgen cuando estos agentes se emplean en monoterapias. Los compuestos de la invención combinarse físicamente con agentes terapéuticos convencionales o con adyuvantes dentro de una misma composición farmacéutica. De modo ventajoso, los compuestos pueden administrarse juntos en tal caso, en una misma forma de dosificación. En algunas formas de ejecución, las composiciones farmacéuticas que llevan tales combinaciones de compuestos contienen por lo menos un 15%, pero con mayor preferencia por lo menos un 20% de un compuesto de la invención (p/p) o una combinación del mismo. Como alternativa, los compuestos pueden administrarse por separado (ya sea en serie, ya sea en paralelo). La dosificación separada permite una mayor flexibilidad en el régimen de dosificación.

Tal como se ha mencionado antes, las formas de dosificación farmacéutica de los compuestos de esta invención incluyen a los vehículos y los adyuvantes farmacéuticamente aceptables, que los expertos en la técnica ya conocen. Estos vehículos y adyuvantes incluyen, por ejemplo, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas del suero, sustancias tampón, agua, sales o electrolitos y sustancias basadas en la celulosa. Las formas preferidas de dosificación incluyen las tabletas, cápsulas, grageas, líquidos, soluciones, suspensiones, emulsiones, píldoras, jarabes, polvos reconstituibles, granulados, supositorios y parches transdérmicos. Los métodos para la fabricación de tales formas de dosificación ya son conocidos (véase, por ejemplo, H.C. Ansel y N.G. Popovich, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 5ª ed., Lea y Febiger (1990)). Los niveles y requisitos de dosificación son bien reconocidos en la técnica y los expertos en la materia los podrán elegir entre los métodos y técnicas disponibles, que sean apropiadas para el tratamiento de un paciente concreto. En algunas formas de ejecución, los niveles de dosificación se sitúan entre 10 y 1000 mg/dosis para un paciente de 70 kg. Aunque una dosis diaria puede ser suficiente, se pueden administrar hasta 5 dosis al día. En el caso de las dosis orales, podría requerirse hasta un máximo de 2000 mg/día. Los expertos sabrán apreciar que pueden ser necesarias dosis mayores o menores en función de factores concretos. Por ejemplo, la dosificación específica y el régimen de tratamiento dependerán de factores tales como el estado general de salud del paciente, la severidad y el curso del trastorno del paciente o la predisposición a contraerlo y el criterio del facultativo que lo atiende. Para determinar el nivel y el régimen de dosificación puede requerir un cierto grado de práctica en la optimización de la dosis.

Evaluación de las propiedades biológicas

Expresión y purificación de la catepsina S recombinante humana

La expresión y purificación de la catepsina S recombinante humana puede efectuarse del modo descrito en la patente US-6,313,117.

Inhibición de la catepsina S

Se emplea la catepsina S recombinante humana, expresada en baculovirus en una concentración final de 10 nM en tampón. El tampón es acetato sódico 50 mM, de pH 6,5, EDTA 2,5 mM, TCEP 2,5 mM. Se incuba la enzima ya sea con el compuesto, ya sea con DMSO, a 37°C durante 10 min. Se diluye el sustrato, la 7-amino-4-metilcumarina, CBZ-L-valil-L-valil-L-arginina-amida (síntesis para clientes de Molecular Probes) hasta 20 μ M en agua (concentración final de 5 μ M), se añade al ensayo y se incuba a 37°C durante 10 minutos más. Se mide la actividad del compuesto por disminución de fluorescencia, comparada con el control de DMSO, leyendo los valores de excitación a 360 nm y de emisión a 460 nm.

Otro ensayo de la actividad inhibidora de la catepsina S es el ensayo de base celular descrito por Riese, R.J. y col., *Immunity* 4, 357-366, 1996.

Los compuestos preferidos para la inhibición de la catepsina S son los que, en este ensayo, presentan una IC₅₀ de 10 micromolar o inferior.

Inhibición de la catepsina K, F, L y B

La inhibición de estas enzimas por parte de compuestos concretos de la invención puede determinarse sin efectuar experimentación innecesaria aplicando métodos que se facilitan en las referencias que se citan a continuación.

1. S.K. Lee, S.R. Goldring y J.A. Lorenzo, *Endocrinology* 136, 4572, 1995.

2. N. **Takahashi** y col., *Endocrinology* 122, 1373, 1988.

3. N. **Takahashi** y col., *Endocrinology* 123, 1504, 1988.

4. T. **Akatsu** y col., *J. Bone Miner. Res.* 7, 1297, 1992.

5. T. **Akatsu** y col., *J. Bone Miner. Res.* 4, 29, 1989.

6. T. **Shuto** y col., *Endocrinology* 134, 1121, 1994.

7. A. **Boyde**, N.N. **Ali** y S.J. **Jones**, *Br. Dent. J.* 156, 216, 1984.

8. D.W. **Dempster** y col., *J. Bone Miner. Res.* 2, 443, 1987.

9. R.J. **Murrills** y col., *J. Bone Miner. Res.* 4, 259, 1989.

10. N.T. **Foged** y col., *J. Bone Miner. Res.* 11, 226, 1996.

Un ensayo celular de resorción ósea de catepsina K puede llevarse a cabo del modo siguiente:

Se realiza un cultivo “*in vitro*” de osteoclastos murinos por modificación de los métodos descritos en la referencias anteriores (1-6). En resumen, se extraen tibias y fémures de ratones machos C57BL/6 de una edad de 6-10 semanas. Se extrae la médula de los huesos y se coloca en un medio MEM-alfa (Gibco) suplementado con 10% de FCS (Gibco). Después del lavado, se siembran en cápsulas de cultivo celular de 100 mm a razón de 1×10^6 células/cm² (a razón de 2×10^6 células/ml), se suplementan con 1,25-dihidroxivitamina D3 10 nM (Sigma) y se cultivan a 37°C y con un 5% de CO₂. Se alimentan los cultivos cada 3 días sacando el 80% del medio y sustituyéndolo por medio fresco y vitamina D₃. Los ensayos de resorción ósea “*in vitro*” pueden efectuarse de manera similar a la descrita previamente (1, 7-9) con modificaciones: después de 7 días en cultivo, se tripsinizan los osteoclastos, se sacan por raspado de las cápsulas de 100 mm y se esparcen en placas de 96 hoyos que contienen rebanadas de hueso cortical bovino. Después de 2 horas a 37°C, se separan las células no adheridas por lavado, se añade medio MEM-alfa que contiene 0,7 g de bicarbonato sódico por litro a los hoyos y se suplementa el medio con 100 ng/ml de sRANKL (R & D Systems). Pasados 3-4 días, se separan el líquido sobrenadante y se analiza la presencia de péptidos C-terminales en el colágeno de tipo I aplicando un ensayo ELISA de un paso (Osteometer Biotech), descrito originalmente por Foged y col. (10).

Los compuestos preferidos para la inhibición de la catepsina K son aquellos que, en este ensayo celular, inhiben en una IC₅₀ de 50 micromolar o menos.

Se describe un ensayo enzimático de la catepsina K en la referencia siguiente:

Bromme, D., **Okamoto**, K., **Wang**, B.B. y **Biroc**, S., *J. Biol. Chem.* 271, 2126-2132, 1996.

Los compuestos preferidos para la inhibición de la catepsina K son los que, en el ensayo enzimático mencionado, presentan una IC₅₀ de 10 micromolar o menos.

En la referencia siguiente se encontrarán ensayos de la catepsinas B y L:

Methods in Enzymology, vol. 244, Proteolytic Enzymes: Serine and Cysteine Peptidases, Alan J. **Barrett**, coord.

Los ensayos de la catepsina F se encontrarán en las referencias siguientes:

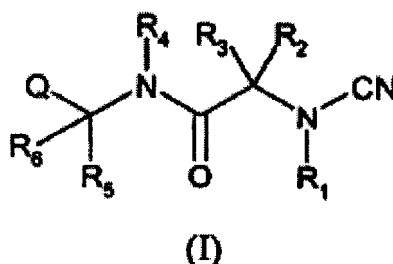
Wang, B., **Shi**, G.P., **Yao**, P.M., **Li**, Z., **Chapman**, H.A. y **Bromme**, D., *J. Biol. Chem.* 273, 32000-32008, 1998.

Santamaría, I., **Velasco**, G., **Pendas**, A.M., **Paz**, A. y **López-Otin**, C., *J. Biol. Chem.* 274, 13800-13809, 1999.

Los compuestos preferidos para la inhibición de las catepsinas B, L y F son los que, en este ensayo, presentan una IC₅₀ de 10 micromolar o inferior.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



en la que:

R_1 es hidrógeno, un resto alquilo C1-10 saturado o insaturado, en el que uno o más átomos de C están opcionalmente sustituidos por O, NH, S(O), S(O)₂ o S y en el que dicho resto alquilo está opcionalmente sustituido con independencia por uno o más: grupos oxo, -NH₂, alquilo C1-10, cicloalquilo C3-8, arilo, tetrahidronaftilo, indenilo, indanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, indolinilo, piranilo, tetrahidropiranilo, tiopiranilo, tetrahidrotiopiranilo, furanilo, tetrahidrofuranilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolilo, isoquinolilo, alcoxi C1-10, ariloxi, alcanofilo C1-10, aroflo, (alcoxi C1-10)-carbonilo, ariloxicarbonilo, alcanoiloxi C1-10 o aroiloxi, o

R_1 es (alcoxi C1-10)-alquilo C1-10, (alquil C1-10)-amino-alquilo C1-10, (alquil C1-10)-tio-alquilo C1-10, en el que el átomo de azufre puede estar oxidado a sulfóxido o sulfona, cicloalquilo C3-8, arilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, tetrahidronaftilo, indenilo, indanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, indolinilo, (cicloalquil C3-8)-sulfonil-alquilo C1-5, arilsulfonil-alquilo C1-5, ariloxi-alquilo C1-5, alcanofilo C1-10, aroflo, (alcoxi C1-10)-carbonilo, aril-(alcoxi C1-5)-carbonilo o ariloxicarbonilo, o

R_1 es carbamofilo, en el que el átomo de nitrógeno puede estar mono- o di-sustituido con independencia por alquilo C1-10, arilo, tetrahidronaftilo, indenilo, indanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, indolinilo, piranilo, tiopiranilo, furanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrofuranilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolilo o isoquinolilo;

cada R_1 puede estar además opcionalmente sustituido con independencia por uno o más R_a ;

R_a es un resto alquilo C1-10 saturado o insaturado, en el que uno o más átomos de C están opcionalmente sustituidos por O, NH, S(O), S(O)₂ o S y en el que dicho resto alquilo está opcionalmente sustituido con independencia por uno o dos grupos oxo o uno o más: -NH₂, alquilo C1-10, arilo, tetrahidronaftilo, indenilo, indanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, indolinilo, piranilo, tiopiranilo, furanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrofuranilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolilo o isoquinolilo; o

R_a es alcoxi C1-10, (alcoxi C1-10)-alquilo C1-10, (alquil C1-10)-amino-alquilo C1-10, (alquil C1-10)-tio-alquilo C1-10, en el que el átomo de azufre puede estar oxidado a sulfóxido o sulfona, cicloalquilo C3-8, cicloalquiloxi C3-8, arilo, tetrahidronaftilo, indenilo, indanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, indolinilo, piranilo, tiopiranilo, furanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrofuranilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolilo o isoquinolilo; alcanofilo C1-10, aroflo, alcanoiloxi C1-10, ariloxi, benciloxi, (alcoxi C1-10)-carbonilo, aril-(alcoxi C1-3)-carbonilo, ariloxicarbonilo o aroiloxi; o

R_a es carbamofilo, en el que el átomo de nitrógeno puede estar mono- o disustituido con independencia por alquilo C1-10, arilo, tetrahidronaftilo, indenilo, indanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, indolinilo, piranilo, tiopiranilo, furanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrofuranilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolilo o isoquinolilo; o

ES 2 301 793 T3

- R_a** es ureido, en el que cualquier átomo de nitrógeno puede estar sustituido con independencia por alquilo C1-10, (alcoxi C1-10)-alquilo C1-10, (alquil C1-10)-amino-alquilo C1-10, (alquil C1-10)-tio-alquilo C1-10, en el que el átomo de azufre puede estar oxidado a sulfóxido o sulfona, cicloalquilo C3-8, arilo, tetrahidronaftilo, indenilo, indanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, indolinilo, piranilo, tiopiranilo, furanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrofuranilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolilo o isoquinolilo; o
- R_a** es amino, en el que el átomo de nitrógeno puede estar mono- o disustituido con independencia por alquilo C1-10, (alcoxi C1-10)-alquilo C1-10, (alquil C1-10)-amino-alquilo C1-10, (alquil C1-10)-tio-alquilo C1-10, en el que el átomo de azufre puede estar oxidado a sulfóxido o sulfona, cicloalquilo C3-8, arilo, tetrahidronaftilo, indenilo, indanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, indolinilo, piranilo, tiopiranilo, furanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrofuranilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolilo o isoquinolilo; o
- en el que **R_a** puede estar además opcionalmente sustituido por uno o más **R_b**;
- R_b** es cicloalquilo C3-8, tolilsulfonilo, alcoxi C1-5, arilo, ariloxi, benciloxi, halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, ciano, nitro, carboxamida, amidino o guanidino; o
- R_b** es arilo, tetrahidronaftilo, indenilo, indanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, indolinilo, piranilo, tiopiranilo, furanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrofuranilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolilo o isoquinolilo; o
- R_b** es amino, en el que el átomo de nitrógeno puede estar mono- o disustituido con independencia por alquilo C1-10, (alcoxi C1-10)-alquilo C1-10, (alquil C1-10)-amino-alquilo C1-10, (alquil C1-10)-tio-alquilo C1-10, en el que el átomo de azufre puede estar oxidado a sulfóxido o sulfona, cicloalquilo C3-8, arilo, tetrahidronaftilo, indenilo, indanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, indolinilo, piranilo, tiopiranilo, furanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrofuranilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolilo o isoquinolilo; o
- R_b** es un grupo alquilo C1-10 saturado o insaturado, en el que uno o más átomos de C se han reemplazado opcionalmente por O, NH, S(O), S(O)₂ o S y dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con independencia por uno o dos grupos oxo, o uno o más: -NH₂, alquilo C1-10, (alcoxi C1-10)-alquilo C1-10, (alquil C1-10)-amino-alquilo C1-10, (alquil C1-10)-tio-alquilo C1-10, en el que el átomo de azufre puede estar oxidado a sulfóxido o sulfona, cicloalquilo C3-8, arilo, tetrahidronaftilo, indenilo, indanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, indolinilo, piranilo, tiopiranilo, furanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrofuranilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolilo o isoquinolilo; o
- R₂, R₃, R₅ y R₆** con independencia entre sí son hidrógeno o un grupo alquilo C1-5;
- R₂ y R₃** junto con el átomo de carbono al que están unidos y/o **R₅ y R₆** junto con el átomo de carbono al que están unidos forman opcionalmente y con independencia entre sí un cicloalquilo no aromático de 3-6 eslabones;
- R₄** es hidrógeno, alqueno C2-10, cicloalquilo C3-8, aril-alquilo C1-10, arilo o un grupo alquilo C1-10, en el que uno o más átomos de C están opcionalmente reemplazados por O, NH, C(=O)-, S, S(O) o S(O)₂; en el que **R₄** está opcionalmente sustituido por uno o más **R_e**; o **R₄** es **R_e**;
- R_e** es alquilo C1-10, cicloalquilo C3-8, arilo, indanilo, indenilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[4.1.0]heptanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, cubanilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, indolinilo, piranilo, tiopiranilo, furanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrofuranilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolilo o isoquinolilo; alcoxi C1-10, ariloxi, alcanilo C1-10, aroilo, (alcoxi C1-10)-carbonilo, ariloxycarbonilo, C1-10 alcanilo o aroilo; o
- R_e** es carbamoilo, en el que el átomo de nitrógeno puede estar mono- o disustituido con independencia por alquilo C1-10, arilo, indanilo, indenilo, tetrahidronaftilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, indolinilo, piranilo, tiopiranilo, furanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, te-

ES 2 301 793 T3

trahidrofuranilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolilo o isoquinolilo; o

5 R_e es alcanoilamino C1-10, aroilamino, alquiltio C1-10, en el que el átomo de azufre puede estar oxidado a sulfóxido o sulfona, ariltio, en el que el átomo de azufre puede estar oxidado a sulfóxido o sulfona, ureido en el que cualquier átomo de nitrógeno puede estar sustituido con independencia por alquilo C1-10, (alcoxi C1-10)-alquilo C1-10, (alquil C1-10)-amino-alquilo C1-10, (alquil C1-10)-tio-alquilo C1-10, en el que el átomo de azufre puede estar oxidado a sulfóxido o sulfona, cicloalquilo C3-8, arilo, tetrahidronaftilo, indenilo, indanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, indolinilo, piranilo, tiopiranilo, furanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrofuranilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolilo o isoquinolilo; o

15 R_e es (alcoxi C1-10)-carbonilamino, ariloxycarbonilamino, (alquil C1-10)-carbamoilo, arilcarbamoilo, (alquil C1-10)-sulfonilamino, arilsulfonilamino, (alquil C1-10)-aminosulfonilo, arilaminosulfonilo, amino, en el que el átomo de nitrógeno puede estar mono- o disustituido con independencia por alquilo C1-10, (alcoxi C1-10)-alquilo C1-10, (alquil C1-10)-amino-alquilo C1-10, (alquil C1-10)-tio-alquilo C1-10, en el que el átomo de azufre puede estar oxidado a sulfóxido o sulfona, cicloalquilo C3-8, arilo, tetrahidronaftilo, indenilo, indanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, indolinilo, piranilo, tiopiranilo, furanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrofuranilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolilo o isoquinolilo; o

25 R_e es amino, halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, ciano, amidino o guanidino;

cada R_e puede estar además opcionalmente sustituido por uno o más R_f ,

30 R_f es alquilo C1-5, cicloalquilo C3-6, arilo, aril-alquilo C1-4, alcoxi C1-5, ariloxi, aril-alcoxi C1-5, aroilo, halógeno, hidroxilo, oxo o ciano;

Q es R_g , $C(O)R_g$, $S(O)R_g$ o $S(O)_2R_g$;

en los que R_g es alqueno C2-10, alcoxi C1-10, ariloxi, cicloalquilo C3-8, arilo, aril-alquilo C1-10, alquilo C1-10, en los que uno o más átomos de C se han reemplazado opcionalmente por O, NH, $C(=O)-$, S, $S(O)$ o $S(O)_2$; indenilo, indanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[4.1.0]heptanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, cubanilo, tetrahidronaftilo, (alquil C1-10)-sulfonil-alquilo C1-10, (cicloalquil C3-8)-sulfonil-alquilo C1-10, arilsulfonil-alquilo C1-10, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, perhidroazepinilo, perhidrodiazepinilo, indolinilo, isoindolinilo, piranilo, tetrahidropiranilo, tiopiranilo, tetrahidrotiopiranilo, furanilo, tetrahidrofuranilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, tetrazolilo, triazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotienilo, indazolilo, isoindazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, quinazolinilo, tetrahidroquinazolinilo, quinoxalinilo, o amino;

45 en los que R_g está opcionalmente sustituido por uno o más R_h ;

50 R_h es alquilo C1-10, cicloalquilo C3-8, arilo, tetrahidronaftilo, indenilo, indanilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, perhidroazepinilo, perhidrodiazepinilo, indolinilo, isoindolinilo, piranilo, tetrahidropiranilo, tiopiranilo, tetrahidrotiopiranilo, furanilo, tetrahidrofuranilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, tetrazolilo, triazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotienilo, indazolilo, isoindazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, benzotriazolilo, benzodioxolilo, quinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, quinazolinilo, tetrahidroquinazolinilo, quinoxalinilo, alcoxi C1-10, alcanilo C1-10, alcanilo C1-10, ariloxi, benciloxi, (alcoxi C1-10)-carbonilo, ariloxycarbonilo, aroilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[4.1.0]heptanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo o cubanilo, o

60 R_h es carbamoilo en el que el átomo de nitrógeno puede estar mono- o disustituido con independencia por alquilo C1-10, (alcoxi C1-10)-alquilo C1-10, (alquil C1-10)-amino-alquilo C1-10, (alquil C1-10)-tio-alquilo C1-10, en el que el átomo de azufre puede estar oxidado a sulfóxido o sulfona, cicloalquilo C3-8, arilo, tetrahidronaftilo, indenilo, indanilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, perhidroazepinilo, perhidrodiazepinilo, indolinilo, isoindolinilo, piranilo, tetrahidropiranilo, tiopiranilo, tetrahidrotiopiranilo, furanilo, tetrahidrofuranilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, tetrazolilo, triazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotienilo, indazolilo, isoindazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, benzotriazolilo, quinoli-

ES 2 301 793 T3

nilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, quinazolinilo, tetrahydroquinazolinilo o quinoxalinilo, o

R_h es alcanoilamino C1-10, aroilamino, alquiltio C1-10, ariltio, en el que el átomo de azufre puede estar oxidado a sulfóxido o sulfona, o

R_h es ureido en el que cualquier átomo de nitrógeno puede estar sustituido con independencia por alquilo C1-10, (alcoxi C1-10)-alquilo C1-10, (alquil C1-10)-amino-alquilo C1-10, (alquil C1-10)-tio-alquilo C1-10, en el que el átomo de azufre puede estar oxidado a sulfóxido o sulfona, cicloalquilo C3-8, arilo, tetrahydro-naftilo, indenilo, indanilo, isoindolinilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, perhidroazepinilo, perhidrodiazepinilo, indolinilo, piranilo, tetrahidropiranilo, tiopiranilo, tetrahidrotiopiranilo, furanilo, tetrahidrofuranilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, tetrazolilo, triazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotienilo, indazolilo, isoindazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, quinazolinilo, tetrahydroquinazolinilo o quinoxalinilo o

R_h es (alcoxi C1-10)-carbonilamino, ariloxycarbonilamino, (alquil C1-10)-carbamoilo, arilcarbamoilo, (alquil C1-10)-sulfonilamino, arilsulfonilamino, (alquil C1-10)-aminosulfonilo, arilaminosulfonilo, amino, en el que el átomo de nitrógeno puede estar mono- o disustituido con independencia por alquilo C1-10, (alcoxi C1-10)-alquilo C1-10, (alquil C1-10)-amino-alquilo C1-10, (alquil C1-10)-tio-alquilo C1-10, en el que el átomo de azufre puede estar oxidado a sulfóxido o sulfona, cicloalquilo C3-8, arilo, tetrahydro-naftilo, indenilo, indanilo, isoindolinilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, piperazinilcarbonilo, perhidroazepinilo, perhidrodiazepinilo, indolinilo, piranilo, tetrahidropiranilo, tiopiranilo, tetrahidrotiopiranilo, furanilo, tetrahidrofuranilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, tetrazolilo, triazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotienilo, indazolilo, isoindazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, quinazolinilo, tetrahydroquinazolinilo, quinoxalinilo, halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, ciano, nitro, amidino o guanidino,

R_h puede estar además opcionalmente sustituido por uno o más R_i ;

R_i es alquilo C1-10, cicloalquilo C3-8, arilo, aril-alquilo C1-10, heterociclilo, heterociclil-alquilo C1-10, alcoxi C1-10, (alcoxi C1-10)-carbonilo, ariloxi, benciloxi, halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, ciano, nitro, amidino o guanidino;

o las sales, solvatos o tautómeros farmacéuticamente aceptables del mismo;

con la condición de que, cuando R_1 es hidrógeno o alquilo C1-10, y R_2 , R_3 , R_5 y R_6 con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C1-5 y R_4 es hidrógeno o alquilo C1-10, entonces Q no sea alquilo C1-10 ni (alcoxi C1-10)-carbonilo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que:

R_1 es hidrógeno, un grupo alquilo C1-6 saturado o insaturado, en el que uno o dos átomos de C están opcionalmente reemplazados por O, NH, S(O), S(O)₂ o S y en el que dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con independencia de una a tres veces por: grupos oxo, alquilo C1-4, cicloalquilo C3-6, arilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, indolinilo, piranilo, tiopiranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piridinilo o indolilo; o

R_1 es (alquil C1-6)-tio-alquilo C1-6, en el que el átomo de azufre puede estar oxidado a sulfóxido o sulfona, cicloalquilo C3-6, fenilo, naftilo, fenilsulfonilo, piridinilsulfonilo, feniloxi-alquilo C1-6, alcanofilo C1-6 o piperidinilo;

cada R_1 puede estar opcionalmente sustituido con independencia por uno o más R_a ;

R_a es un resto alquilo C1-6 saturado o insaturado, en el que uno o dos átomos de C están opcionalmente reemplazados por O o S; o

R_a es un alcoxi C1-6, cicloalquilo C3-6, fenilo, naftilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, piperazinilo, indolilo o piridinilo;

en el que R_a puede estar además opcionalmente sustituido por uno o más R_b ;

R_b es cicloalquilo C3-6, alcoxi C1-5, halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, ciano, nitro o carboxamida; o

ES 2 301 793 T3

R_b es fenilo, bencilo o naftilo; o

R_b es amino en el que el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente mono- o disustituido con independencia por C1-6 alquilo, fenilo o naftilo; o

R_b es un resto alquilo C1-6 saturado o insaturado en el que uno o dos átomos de C están opcionalmente reemplazados por O o S y en el que dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con independencia por uno o dos grupos oxo;

R₂, R₃, R₅ y R₆ son con independencia hidrógeno o un resto alquilo C1-5;

R₂ y R₃ junto con el átomo de carbono al que están unidos, y/o R₅ y R₆ junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman opcionalmente y con independencia entre sí un cicloalquilo no aromático de 3-6 eslabones;

R₄ es hidrógeno, cicloalquilo C3-6, fenil-alquilo C1-3, naftil-alquilo C1-3, fenilo, naftilo, piridilo o un resto alquilo C1-6, en el que uno o dos átomos de C están opcionalmente reemplazados por O, S o S(O)₂;

en el que R₄ está opcionalmente sustituido por uno o más R_e;

R_e es alquilo C1-5, cicloalquilo C3-6, fenilo, naftilo, indanilo o indolilo, o

R_e es halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, ciano, amidino o guanidino;

cada R_e puede estar además opcionalmente sustituido por uno o más R_f;

R_f es alquilo C1-5, cicloalquilo C3-6, alcoxi C1-5, halógeno, hidroxilo, oxo o ciano;

Q es R_g, C(O)R_g o S(O)₂R_g;

en el que R_g es alquilo C1-5, en el que uno o más átomos de C están opcionalmente reemplazados por O o NH, alcoxi C1-5, fenilo, bencilo, naftilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, piridinilo, benzofuranilo, benzotienilo, quinolinilo, isoquinolinilo, isoindolinilo, tetrahydroisoquinolilo, pirazinilo, quinoxalinilo o amino;

en el que R_g está opcionalmente sustituido por uno o más R_h;

R_h es alquilo C1-5, cicloalquilo C3-6, fenilo, naftilo, indenilo, indanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piridinilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo o benzodioxolilo, o alcoxi C1-5, o

R_h es alquiltio C1-5, o

R_h es amino en el que el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente mono- o disustituido con independencia por alquilo, fenilo, naftilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo o piperazinilcarbonilo, halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, ciano, nitro, amidino o guanidino,

R_h puede estar además opcionalmente sustituido por uno o más R_i;

R_i es alquilo C1-5, cicloalquilo C3-6, arilo, aril-alquilo C1-5, morfolinilo, tiomorfolinilo, alcoxi C1-5, (alcoxi C1-5)-carbonilo, halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, ciano, nitro, amidino o guanidino;

en los que uno o más átomos de nitrógeno de amino de los grupos amidino o guanidino del compuesto de la fórmula I pueden estar opcionalmente sustituidos por alquilo C₁₋₃, fenil-alquilo C₀₋₃ o alcoxi C₁₋₃;

o las sales, solvatos o tautómeros farmacéuticamente aceptables del mismo.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que:

R₁ es hidrógeno, un resto alquilo C1-6 saturado, en el que un átomo de C está opcionalmente reemplazado por O, S, S(O), S(O)₂ o NH y en el que dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con independencia por uno o dos: grupos oxo, fenilo, naftilo, ciclohexilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, indolinilo, tetrahidropiranilo, piridinilo o indolilo; o

R₁ es (alquil C1-3)-tio-alquilo C1-3, en el que el átomo de azufre puede estar oxidado a sulfóxido, ciclohexilo, fenilo, fenilsulfonilo, piridinilsulfonilo, feniloalquilo C1-4, alcanosilo C1-6 o piperidinilo;

cada R₁ puede estar además opcionalmente sustituido con independencia por uno o dos R_a;

ES 2 301 793 T3

R_a es un resto alquilo C1-6 saturado; o

R_a es un alcoxi C1-6, ciclohexilo, fenilo, naftilo, pirrolidinilo, piperidinilo, indolilo, piperazinilo, piridinilo o tetrahidropirranilo;

en el que R_a puede estar además opcionalmente sustituido por uno o dos R_b;

R_b es cicloalquilo C3-6, fenilo, bencilo, alcoxi C1-5, halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, ciano, nitro o carboxamida; o

R_b es un resto alquilo C1-6 saturado o insaturado, o es un resto (alcoxi C1-4)-carbonilo;

R₂, R₃, R₅ y R₆ son independencia hidrógeno o un resto alquilo C1-5;

R₂ y R₃ junto con el átomo de carbono al que están unidos, y/o R₅ y R₆ junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman opcionalmente y con independencia entre sí un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

R₄ es hidrógeno, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenil-alquilo C1-3, naftil-alquilo C1-3, fenilo, naftilo, piridinilo o un resto alquilo C1-6 en el que un átomo de C puede estar opcionalmente reemplazado por S(O)₂;

en el que R₄ está opcionalmente sustituido por uno o más R_e;

R_e es alquilo C1-3, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, naftilo, indanilo o indolilo, o

R_e es hidroxilo, halógeno, oxo, carboxi o ciano;

Q es R_g, C(O)R_g o S(O)₂R_g;

en los que R_g es alquilo C1-5 en el que uno o más átomos de C están opcionalmente reemplazados por O o NH, fenilo, naftilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, quinolilo, isoquinolilo, isoindolinilo, tetrahidroisoquinolilo, pirazinilo o quinoxalinilo o amino;

en los que R_g está opcionalmente sustituido por uno o más R_h;

R_h es alquilo C1-5, alcoxi C1-5, halógeno, fenilo, naftilo, indenilo, indanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piridinilo, isoquinolinilo, isoindolinilo, tetrahidroisoquinolilo benzodioxolilo, piperidinilamino o piperazinil-carbonilamino;

R_h puede estar además opcionalmente sustituido por uno o más R_i;

R_i es alquilo C1-3, cicloalquilo C3-6, fenilo, naftilo, bencilo, morfolinilo, alcoxi C1-5, (alcoxi C1-5)-carbonilo, halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, ciano o nitro;

o las sales, solvatos o tautómeros farmacéuticamente aceptables del mismo.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que:

R₁ es hidrógeno, alquilo C1-6, alcanofilo C1-6, fenilsulfonilo o piridilsulfonilo, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por ciclohexilo, fenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, indolilo, piperazinilo, piridinilo, tetrahidropirranilo o naftilo, o

R₁ es benciloxi-alquilo C1-3 o benciloxi-alcanofilo C1-3;

R₂, R₃, R₅ y R₆ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C1-3;

R₂ y R₃ junto con el átomo de carbono al que están unidos, y/o R₅ y R₆ junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman opcionalmente y con independencia entre sí un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

R₄ es hidrógeno, un resto alquilo C1-6, fenil-alquilo C1-6, ciclopropil-alquilo C1-6, ciclohexil-alquilo C1-6 o piridinilo;

Q es C(O)R_g;

ES 2 301 793 T3

en el que R_g es piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, isoindolinilo, benzofuranilo, tetrahydroisoquinolilo, fenil-(alquil C1-5)-amino o naftil-(alquil C1-5)-amino, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por alquilo C1-5, morfolinilo o morfolinil-alcoxi C1-5;

o las sales, solvatos o tautómeros farmacéuticamente aceptables del mismo.

5. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que:

R_1 es alcanoílo C1-6 opcionalmente sustituido por ciclohexilo o fenilo;

R_2 , R_3 , R_5 y R_6 son hidrógeno;

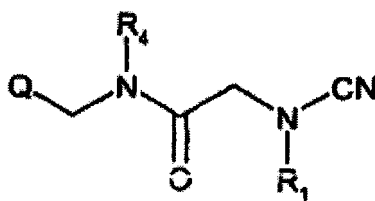
R_4 es un resto alquilo C1-6 saturado;

Q es $C(O)R_g$;

en el que R_g es morfolinilo, tetrahydroisoquinolilo o fenil-(alquil C1-3)-amino;

o las sales, solvatos o tautómeros farmacéuticamente aceptables del mismo.

6. Un compuesto según la reivindicación 1, que tiene la siguiente fórmula (Ia):



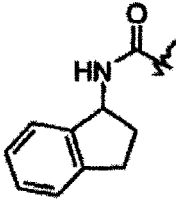
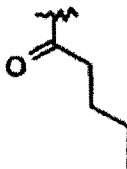
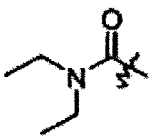
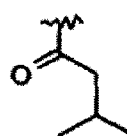
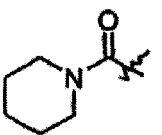
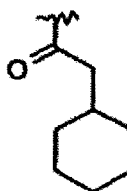
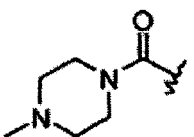
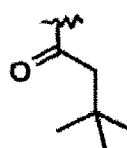
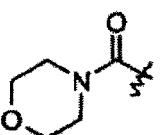
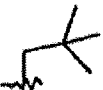
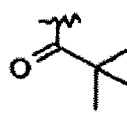
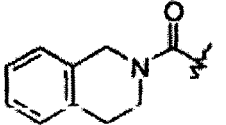
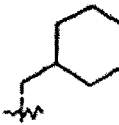
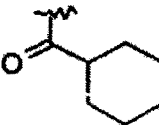
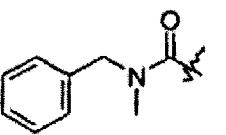
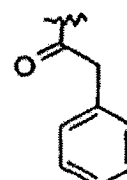
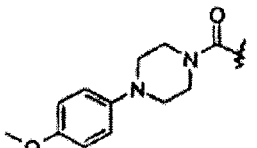
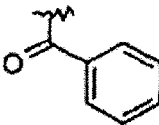
(Ia)

en la que Q se elige con independencia entre los grupos de A1 a A34; R_4 se elige con independencia entre los grupos de B1 a B26; y R_1 se elige con independencia entre los grupos de C1 a C41; dichos grupos de A1 a A34, de B1 a B26 y de C1 a C41 son tienen los significados definidos en la tabla siguiente:

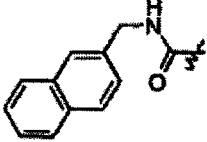
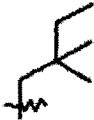
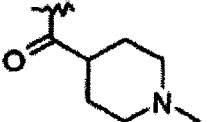
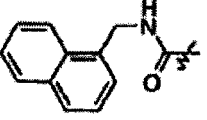
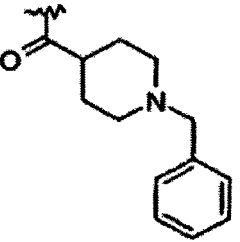
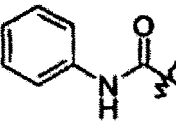
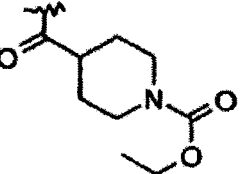
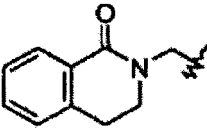
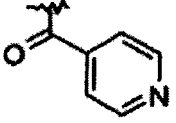
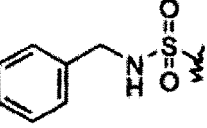
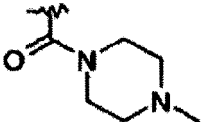
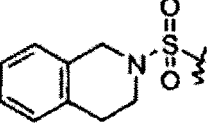
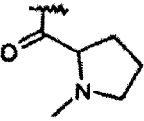
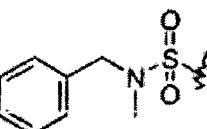
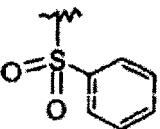
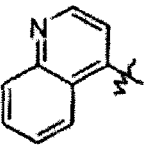
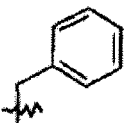
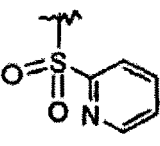
A	Q	B	R_4	C	R_1
A1		B1	-H	C1	-H

ES 2 301 793 T3

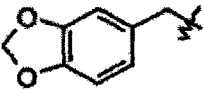
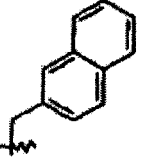
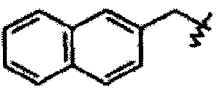
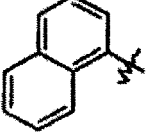
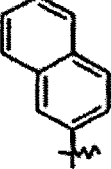
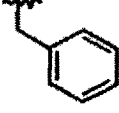
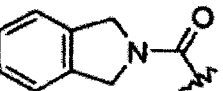
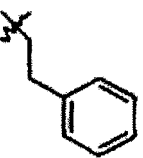
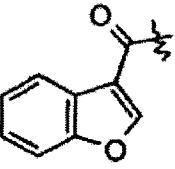
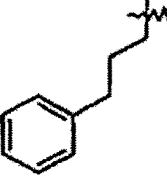
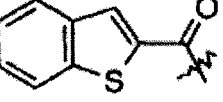
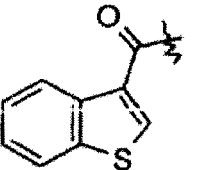
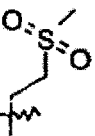
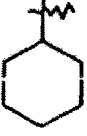
(Continuación)

A	Q	B	R ₄	C	R ₁
A2		B2	-CH ₃	C2	
A3		B3		C3	
A4		B4		C4	
A5		B5		C5	
A6		B6		C6	
A7		B7		C7	
A8		B8		C8	
A9		B9		C9	

(Continuación)

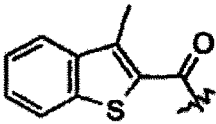
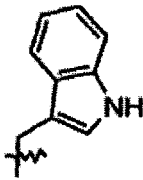
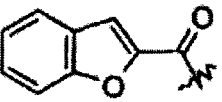
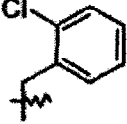
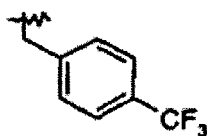
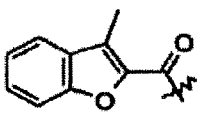
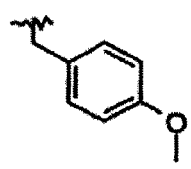
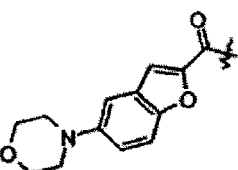
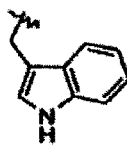
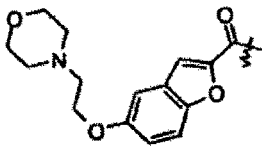
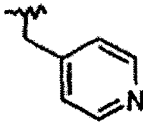
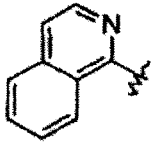
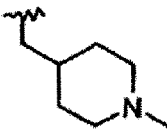
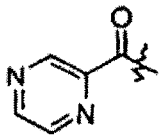
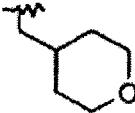
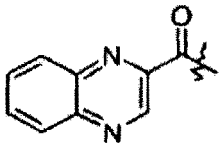
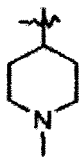
A	Q	B	R ₄	C	R ₁
A10		B10		C10	
A11		B11		C11	
A12		B12		C12	
A13		B13		C13	
A14		B14		C14	
A15		B15		C15	
A16		B16		C16	
A17		B17		C17	

(Continuación)

A	Q	B	R ₄	C	R ₁
A18		B18		C18	-CH ₃
A19		B19		C19	
A20		B20		C20	
A21		B21		C21	
A22		B22		C22	
A23		B23		C23	
A24		B24		C24	

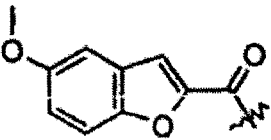
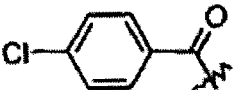
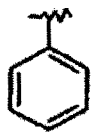
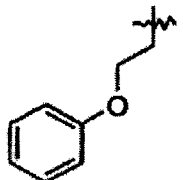
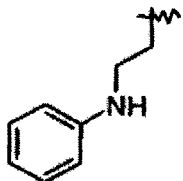
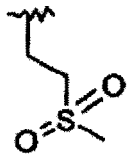
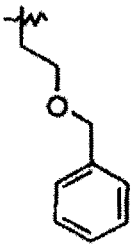
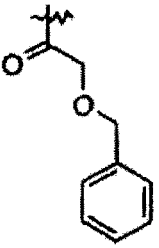
ES 2 301 793 T3

(Continuación)

A	Q	B	R ₄	C	R ₁
A25		B25		C25	
A26		B26		C26	
A27				C27	
A28				C28	
A29				C29	
A30				C30	
A31				C31	
A32				C32	

ES 2 301 793 T3

(Continuación)

A	Q	B	R ₄	C	R ₁
A33				C33	
A34				C34	
				C35	
				C36	
				C37	
				C38	
				C39	

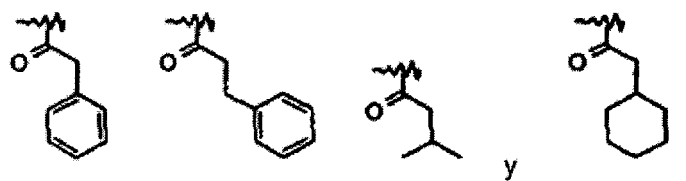
(Continuación)

A	Q	B	R ₄	C	R ₁
				C40	
				C41	

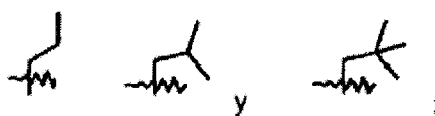
o una sal, solvato o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto según la reivindicación 6, en el que:

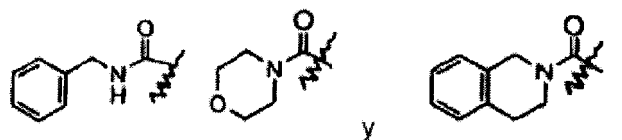
R₁ se elige entre los grupos siguientes:



R₄ se elige entre los grupos siguientes:

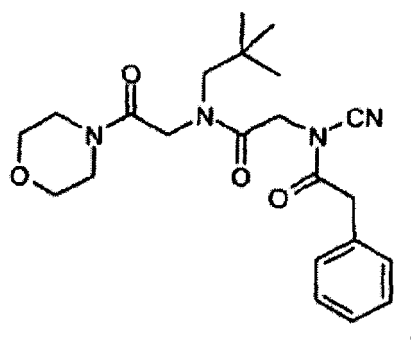
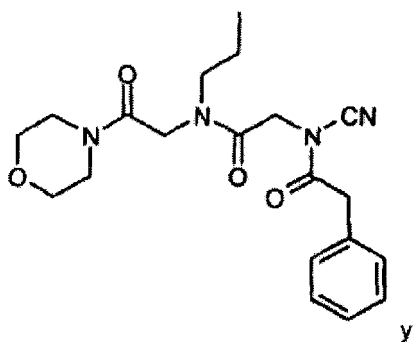
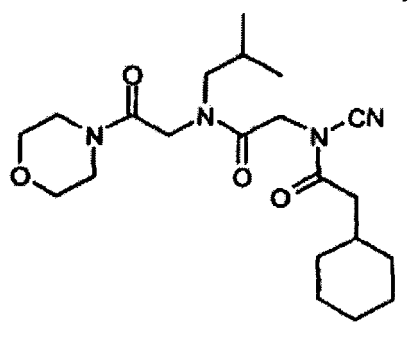
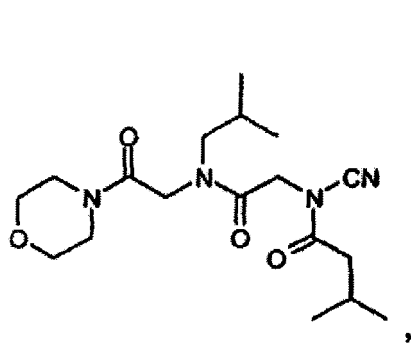
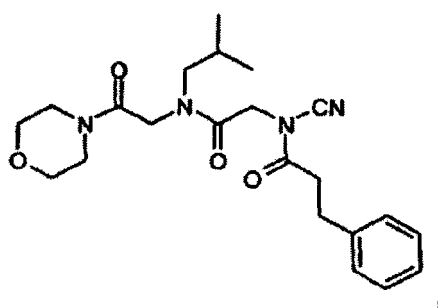
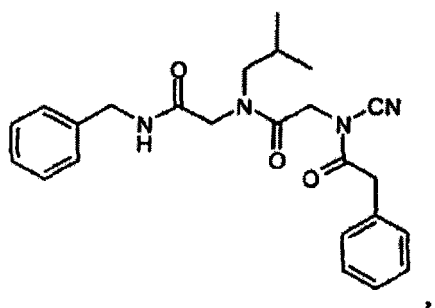
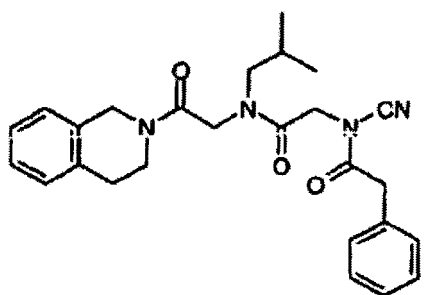
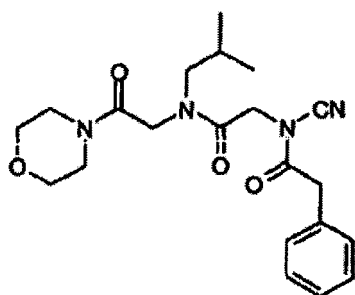


y Q se elige entre los grupos siguientes:

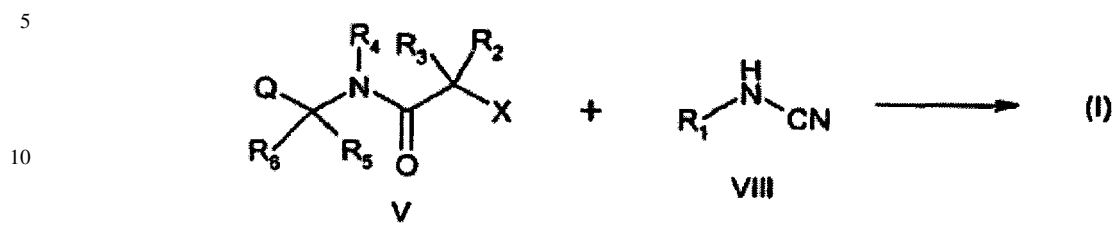


o una sal, solvato o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto según la reivindicación 1, elegido entre los compuestos siguientes:



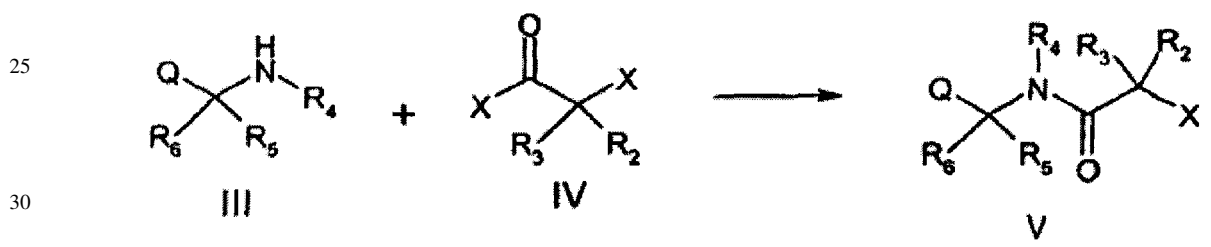
9. Un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, dicho proceso consiste en la reacción de un compuesto de la fórmula V con una cianamida de la fórmula VIII en presencia de una base idónea para obtener compuesto de la fórmula (I):



en las que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y Q tienen los significados definidos en la reivindicación 1 y X es un grupo saliente.

10. Un proceso según la reivindicación 9, en el que el compuesto de la fórmula (V) se obtiene por un proceso que consiste en:

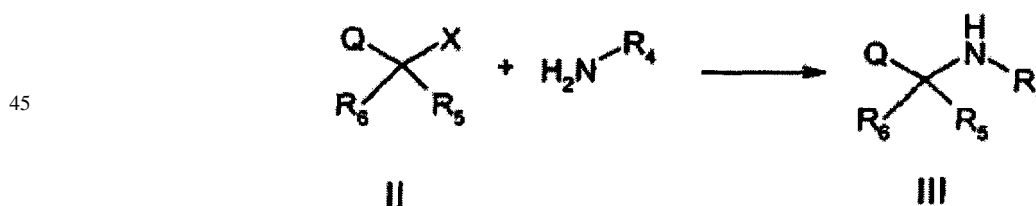
la reacción del compuesto de la fórmula (III) con un compuesto de la fórmula (IV), en la que X es un grupo saliente para obtener un compuesto de la fórmula (V):



en las que R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y Q tienen los significados definidos en la reivindicación 9.

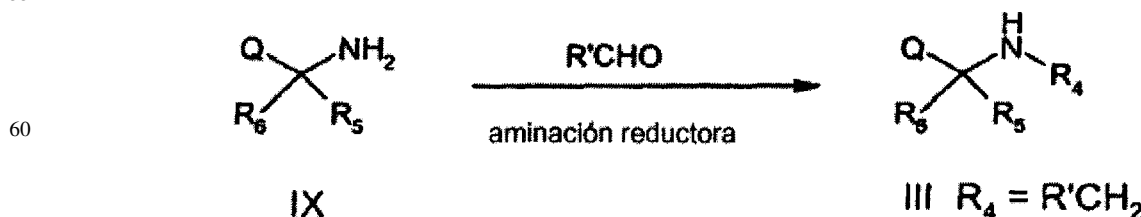
11. Un proceso según la reivindicación 10, en el que el compuesto de la fórmula III se obtiene por un proceso que consiste en:

(a) la reacción de un compuesto de la fórmula II, en la que X es un grupo saliente con un compuesto de la fórmula H₂N-R₄ para obtener un compuesto de la fórmula III:



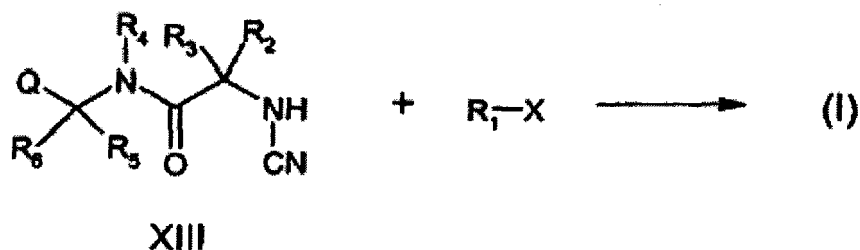
en las que R₄, R₅, R₆ y Q tienen los significados definidos en la reivindicación 10; o

(b) la reacción de un compuesto de la fórmula IX con un aldehído de la fórmula R'CHO en condiciones de aminación reductora, para obtener un compuesto de la fórmula III:



en las que R₅, R₆ y Q tienen los significados definidos en la reivindicación 10 y R₄ se elige entre el grupo R₄ definido en la reivindicación 10 que tenga un grupo -CH₂- unido al átomo de nitrógeno de la estructura de la fórmula (III) y R' está en la porción terminal de dicho grupo R₄ que está unido con dicho grupo -CH₂-.

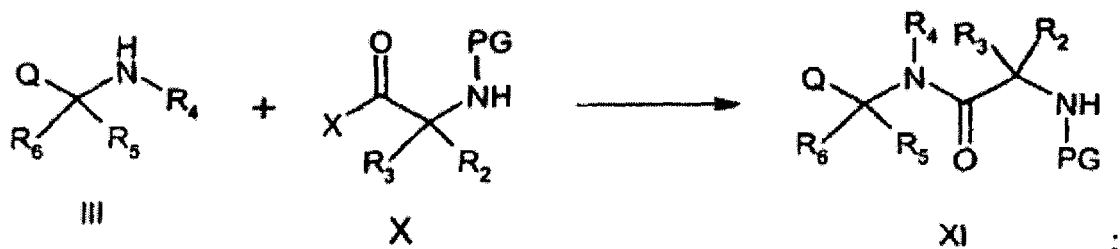
12. Un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, dicho proceso consiste en la reacción de un compuesto de la fórmula (XIII) con un compuesto R_1X , en el que X es un grupo saliente, en presencia de una base idónea para obtener un compuesto de la fórmula (I):



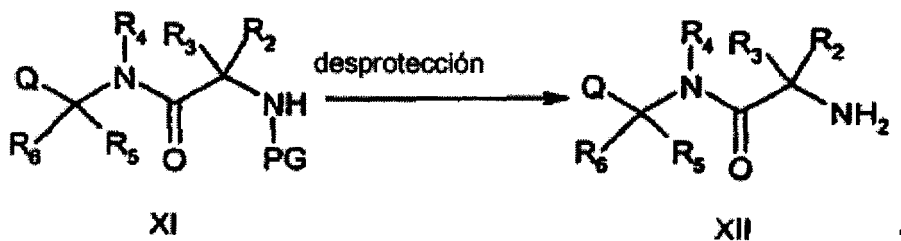
en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y Q tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

13. Un proceso según la reivindicación 12, en el que el compuesto de la fórmula (XIII) se obtiene por un proceso que consiste en:

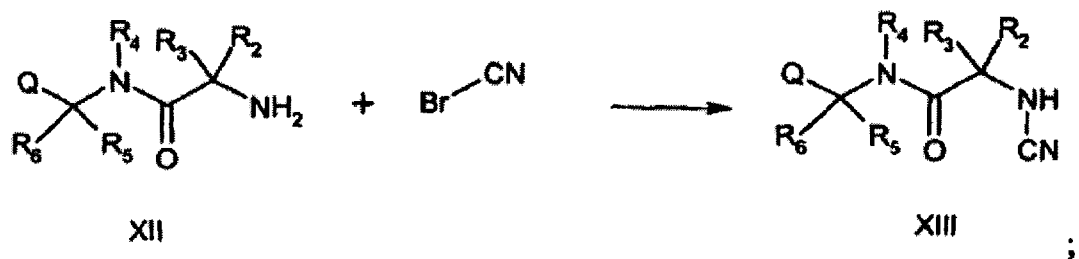
(a) la reacción de un compuesto de la fórmula (III) con un compuesto de la fórmula (X), en la que PG es un grupo protector y X es un grupo saliente, para obtener un compuesto de la fórmula (XI):



(b) la desprotección de un compuesto de la fórmula (XI) para obtener un compuesto de la fórmula (XII):



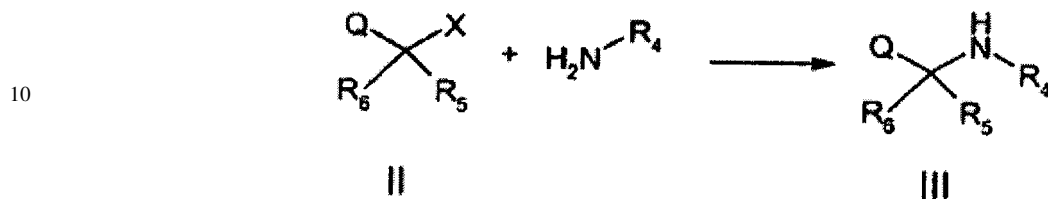
(c) la reacción de un compuesto de la fórmula (XII) con bromuro de cianógeno para obtener un compuesto de la fórmula (XIII):



en la que R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y Q tienen los significados definidos en la reivindicación 12.

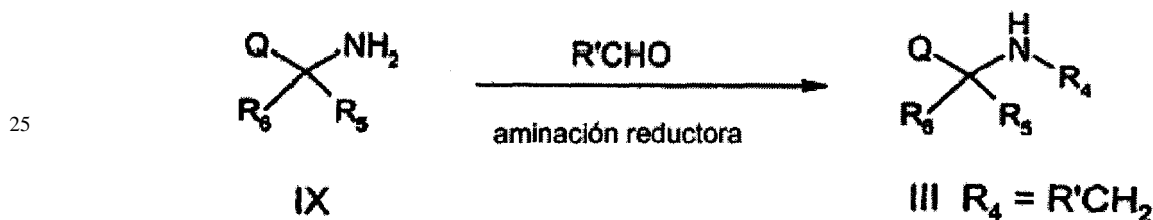
14. Un proceso según la reivindicación 13, en el que se obtiene el compuesto de la fórmula III por un proceso que consiste en:

- (a) la reacción de un compuesto de la fórmula II, en la que X es un grupo saliente, con a compuesto de la fórmula H_2N-R_4 para obtener un compuesto de la fórmula III:



en la que R_4 , R_5 , R_6 y Q tienen los significados definidos en la reivindicación 13;

o (b) la reacción de un compuesto de la fórmula IX con un aldehído de la fórmula $R'CHO$ en condiciones de aminación reductora para obtener un compuesto de la fórmula III:



en las que R_5 , R_6 y Q tienen los significados definidos en la reivindicación 13 y R_4 se elige entre los grupos R_4 definidos en la reivindicación 13 que tenga un grupo $-CH_2-$ unido al átomo de nitrógeno de la estructura de la fórmula (III) y R' es la porción terminal de dicho grupo R_4 que está unido a dicho grupo $-CH_2-$.

15. Una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una de las reivindicaciones de 1 a 8, o una sal, solvato o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones de 1 a 8 como medicamento.

17. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones de 1 a 8 para la fabricación de una composición farmacéutica destinada a tratar una enfermedad mediada por la catepsina S.

18. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones de 1 a 8 para la fabricación de una composición farmacéutica destinada a tratar una enfermedad mediada por la catepsina K.