

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 971 784**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61K 31/4192 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.06.2017** **PCT/US2017/037768**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.12.2017** **WO17222915**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.06.2017** **E 17815962 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.08.2023** **EP 3472149**

54 Título: **Derivados heterocíclicos de prolinamida**

30 Prioridad:

21.06.2016 US 201662352963 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
07.06.2024

73 Titular/es:

ORION OPHTHALMOLOGY LLC (100.0%)
One Penn Plaza 35th Floor
New York NY 10119, US

72 Inventor/es:

GOMEZ, ROBERT;
DING, JINYUE;
OBALLA, RENATA, MARCELLA;
POWELL, DAVID, ANDREW y
EPIFANOV, MAXIM

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 971 784 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

Derivados heterocíclicos de prolinamida

5 Antecedentes de la invención

Campo de la invención

10 La presente exposición se refiere a nuevos derivados heterocíclicos de prolinamida, a composiciones farmacéuticas que contienen dichos nuevos compuestos, así como a métodos para prevenir y tratar la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) y enfermedades oculares asociadas.

Descripción de la técnica relacionada

15 La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es la causa principal de pérdida grave de visión en personas de más de 60 años. La edad es el factor de riesgo principal de aparición de la DMAE: la probabilidad de desarrollar DMAE se triplica tras los 55 años de edad. Sin embargo, muchos factores contribuyen a la probabilidad de que una persona desarrolle DMAE.

20 Tal como se resume en el documento n.º WO2001/006262, las condiciones "ambientales" pueden modular la velocidad a la que un individuo desarrolla la DMAE o la gravedad de la enfermedad. Se ha propuesto que la exposición a la luz es un posible factor de riesgo, ya que la DMAE afecta más gravemente a la mácula, en donde la exposición a la luz es elevada. (ver Young, R. W. (1988), Surv. Ophthalmol. 32(4), 252-69; Taylor, H. R. et al., (1990), Trans. Amer. Ophthalmol. Soc. 88, 163-73; Schalch W. (1992), Exs, 62, 280-98). La cantidad de tiempo que se pasa en el exterior se asocia a un riesgo incrementado de neovascularización coroidea en hombres, y llevar sombrero y/o gafas de sol se asocia a una incidencia reducida de drusas blandas (Cruickshanks, K. et al., (1993), Arch. Ophthalmol., 111, 514-518). La exposición accidental a radiación de microondas también se ha mostrado que está asociada al desarrollo de drusas numerosas (Lim, J. et al., (1993), Retina. 13, 230-3). La extirpación de cataratas y la pigmentación clara del iris también se han informado como factores de riesgo en algunos estudios (Sandberg, M. et al., (1994), Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 35(6), 2734-40). Lo anterior sugiere que: 1) los ojos con tendencia a sufrir cataratas es más probable que desarrollen DMAE, 2) el estrés quirúrgico de la extirpación de las cataratas podría resultar en un riesgo incrementado de DMAE, debido a la inflamación o a otros factores inducidos por la cirugía, o 3) las cataratas evitan el exceso de exposición a la luz de la mácula y de algún modo son profilácticas de la DMAE. Aunque es posible que la pigmentación oscura del iris proteja la mácula del daño causado por la luz, resulta difícil distinguir entre pigmentación del iris por sí sola y otros factores genéticos cosegregantes que podrían ser factores de riesgo reales.

El tabaquismo, el sexo (las mujeres presentan un riesgo mayor), la obesidad y la exposición repetida a la radiación UV también incrementan el riesgo de DMAE.

40 Más recientemente, se ha encontrado que varios polimorfismos de nucleótido único (SNP, por sus siglas en inglés) de HTRA1 están asociados a un riesgo incrementado de DMAE. Ver, por ejemplo, los documentos n.º WO2008/013893A2, n.º WO2008/067040A2 y n.º WO2008/094370A2. Entre estos SNP se incluyen rs11200638, rs10490924, rs3750848, rs3793917 y rs932275. En particular, el alelo de riesgo rs11200638 se ha encontrado que está asociado a un nivel incrementado de expresión de ARNm y proteico de HTRA1, y HTRA1 está presente en las drusas de los pacientes con DMAE. (ver Dewan et al., (2006), Science 314:989-992; Yang et al., (2006), Science 314:992-993). Estas publicaciones proporcionan evidencia de que HTRA1 es un factor importante en la DMAE y su progresión.

50 En términos generales existen dos formas de DMAE: la DMAE seca y la DMAE húmeda. La forma seca es la más común y supone 85 % a 90 % de los pacientes de DMAE y normalmente no acaba en ceguera. En la DMAE seca (también llamada DMAE neovascular o DMAE no exudativa), aparecen drusas en la mácula del ojo, mueren células en la mácula y la visión se vuelve borrosa. La DMAE seca puede progresar en tres etapas: 1) precoz, 2) intermedia y 3) DMAE seca avanzada. La DMAE seca también puede progresar a DMAE húmeda durante cualquiera de dichas etapas.

55 La DMAE húmeda (también denominada DMAE neovascular o exudativa) está asociada a la neovascularización patológica del segmento posterior. La neovascularización del segmento posterior (NVSP) observada en la DMAE exudativa se caracteriza como neovascularización coroidea patológica. La fuga a partir de vasos sanguíneos anormales que se forman en este proceso daña la mácula y perjudica la visión, conduciendo finalmente a ceguera.

60 El estadio final de la DMAE se caracteriza por una degeneración completa de la retina neurosensorial y del epitelio pigmentario retiniano subyacente en la zona macular. Los estadios avanzados de la DMAE pueden subdividirse en atrofia geográfica (AG) y DMAE exudativa. La atrofia geográfica se caracteriza por la atrofia progresiva del epitelio pigmentario retiniano (EPR). Aunque la AG habitualmente se considera menos grave que la DMAE exudativa debido a que su aparición es menos súbita, hasta la fecha ningún tratamiento ha resultado eficaz para detener o ralentizar su progresión.

Actualmente, el tratamiento de la DMAE seca incluye la administración de vitaminas antioxidantes y/o zinc. Por ejemplo, un estudio del National Eye Institute ha evaluado una composición que comprende vitamina C, β -caroteno, óxido de zinc y óxido cúprico.

El tratamiento de la DMAE húmeda también es insatisfactorio. Entre los tratamientos farmacológicos disponibles se incluyen: bevacizumab (Avastin®, Genentech, CA), ranibizumab (Lucentis®, Genentech, CA), pegaptanib (Macugen® Bausch & Lomb, NJ) y aflibercept (Eylea®, Regeneron, NY). En cada caso, se inyecta la medicación en el ojo. Las inyecciones pueden repetirse cada cuatro a ocho semanas para mantener el efecto beneficioso de la medicación. Aquellos con un resultado positivo podrían recuperar parcialmente la visión a medida que se encogen los vasos sanguíneos y se absorbe el líquido bajo la retina, permitiendo que las células retinianas recuperen cierta funcionalidad.

Se carece de tratamiento farmacológico para el tratamiento del edema macular asociado a la DMAE. El tratamiento de referencia actual es la fotocoagulación por láser, que se utiliza para estabilizar o resolver el edema macular y retrasar la progresión a la enfermedad de estadio más tardío. La fotocoagulación por láser puede reducir la isquemia retiniana mediante destrucción de tejido sano, reduciendo de esta manera la demanda metabólica; puede modular, además, la expresión y producción de diversas citoquinas y factores tróficos. No existen tratamientos en la actualidad para evitar la pérdida de visión una vez la DMAE seca ha entrado en un estadio avanzado. Tampoco existe ningún método definitivo para evitar la progresión de la DMAE seca a un estadio avanzado, aparte de evitar y/o reducir los factores de riesgo y utilizar suplementos nutricionales, los cuales no pueden garantizar ni utilizarse como base para detener la progresión de la DMAE. De esta manera, existe una necesidad de terapéuticos que puedan tratar la DMAE seca y evitar la progresión de la DMAE seca a DMAE húmeda.

El compuesto [5-(3-ciclohexil-ureido)-1-dihidroxiboranil-pentil]-amida de ácido (1-{3-ciclohexil-2-[naftalén-2-carbonil]-amino}-propionil)-pirrolidin-2-carboxílico se da a conocer en Grau, S. et al., (2006), J. Biol. Chem., 281(10):6124-6129 y en el documento n.º WO2012/078540 (identificado en el mismo como NVP-LB976) como inhibidor de HTRA1.

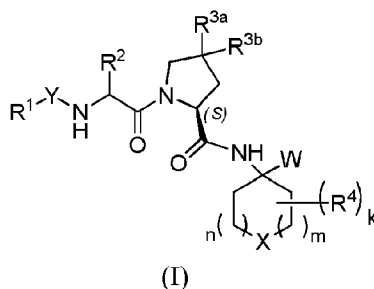
Además de la DMAE, varias publicaciones han descrito el posible papel de HTRA1 en la enfermedad, incluyendo la proliferación angiomasosa retiniana (Ohkuma, Y., et al., (2014) Clin. Ophthalmol., 8: 143-8), la proliferación foveomacular (Chowers, I., et al., (2015) Progress in Retinal and Eye Research, 47:64-85), las enfermedades musculoesqueléticas, incluyendo la osteoartritis, la degeneración de los discos vertebrales, la artritis reumatoide, la distrofia muscular y la osteoporosis (Taiden, A.N. y Richards, P.J. (2013) Am. J. Pathology, 182(5): 1482-8), y el tratamiento de los condrocitos autólogos previamente a la implantación intraarticular (Ollitrault, D. et al., (2015) Tissue Engineering, Part C Methods, 21(2):133-47). De esta manera, un inhibidor de HTRA1 podría mostrar un beneficio terapéutico en dichas indicaciones adicionales. El documento n.º WO 2006/088950 da a conocer métodos y reactivos para el diagnóstico y tratamiento de la DMAE.

Sumario de la invención

La presente exposición se refiere a nuevos derivados heterocíclicos de prolinamida de fórmula I, y sales, solvatos farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I, así como métodos de prevención y tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) y enfermedades oculares relacionadas, que comprende administrar en el paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I. Entre dichas enfermedades se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, la DMAE seca, la DMAE húmeda, la atrofia geográfica, la retinopatía diabética, la retinopatía de la prematuridad, la vasculopatía coroidea polipoide y la degeneración de células retinianas o fotorreceptores. Los compuestos de la presente exposición son inhibidores de HTRA1 y resultan útiles en la prevención y tratamiento de enfermedades mediadas (total o parcialmente) por HTRA1. Los compuestos de la presente exposición también resultan útiles para inhibir la actividad de la HTRA1 proteasa en un ojo o locus de una artritis o afección relacionada. La descripción podría comprender un objeto que se extiende más allá del enunciado de las reivindicaciones. El grado de protección está determinado por las reivindicaciones adjuntas, de acuerdo con el artículo 69 EPC y el protocolo interpretativo del artículo 69 EPC. El alcance de protección no incluirá ningún método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia, aunque dichos métodos se den a conocer o estén implícitos en la presente memoria.

Descripción detallada de la realización preferente

En una primera realización, la presente exposición proporciona compuestos de fórmula (I):



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, o solvato de la sal de los mismos, en donde:

W se selecciona del grupo que consiste en: $-B(OH)_2$ y $-C(O)C(O)NR^7R^8$;
 X se selecciona del grupo que consiste en: $-O-$, $-S(O)_p-$ y $-N(C(O)OR^6)-$;
 Y se selecciona del grupo que consiste en: $-C(O)-$, $-SO_2-$ y $-NHC(O)-$;
 R^1 se selecciona del grupo que consiste en:

- (a) $-(CH_2)_{0-6}$ -arilo,
- (b) $-(CH_2)_{0-6}$ -heteroarilo,
- (c) $-(CH_2)_{0-6}$ -cicloalquilo C_{3-8} sustituido opcionalmente con fenilo y
- (d) $-(CH_2)_{0-6}$ -heterociclilo sustituido opcionalmente con fenilo u oxo,

en donde el arilo y heteroarilo de las opciones (a) y (b) se sustituyen, cada uno opcionalmente, con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en:

- (i) -halógeno,
- (ii) $-CN$,
- (iii) -alquilo C_{1-6} ,
- (iv) -alquil $C_{0-6}-R^5$,
- (v) -alquenilo C_{2-6} ,
- (vi) -alquinilo C_{2-6} ,
- (vii) $-C(O)R^7$,
- (viii) $-CO_2R^7$,
- (ix) $-CONR^7R^8$,
- (x) $-OH$,
- (xi) $-O$ -alquilo C_{1-6} ,
- (xii) $-O$ -alquil $C_{0-6}-R^5$,
- (xiii) $-SH$,
- (xiv) $-S(O)_p$ -alquilo C_{1-6} ,
- (xv) $-S(O)_p$ -alquil $C_{0-6}-R^5$,
- (xvi) $-S(O)_2NR^7R^8$,
- (xvii) $-NO_2$,
- (xviii) $-NR^7R^8$,
- (xix) $-NHC(O)R^7$,
- (xx) $-NHC(O)OR^7$,
- (xxi) $-NHC(O)NR^7R^8$,
- (xxii) $-NHSO_2$ -alquilo C_{1-6} y
- (xxiii) $-NHSO_2$ -alquil $C_{0-6}-R^5$,

en donde cada uno de los grupos alquilo de las opciones (iii), (iv), (xi), (xii), (xiv), (xv), (xxii) y (xxiii) se sustituye opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de -halógeno-haloalquilo C_{1-4} , $-COR^7$, $-CO_2R^7$, $-CONR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-OH$, $-O$ -alquilo C_{1-4} , $-SH$ y $-S$ -alquilo C_{1-4} ;
 R^2 se selecciona del grupo que consiste en:

- (a) -alquilo C_{3-8} y
- (b) -alquil $C_{0-6}-R^5$,

en donde cada uno de los grupos alquilo de las opciones (a) y (b) se sustituye opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de:

- (i) -halógeno,
- (ii) -haloalquilo C_{1-4} ,
- (iii) $-NR^7R^8$,

- (iv) -OH,
- (v) -O-alquilo C₁₋₄,
- (vi) -SH,
- (vii) -S-alquilo C₁₋₄;
- (viii) -NR⁷SO₂alquilo C₁₋₄ y
- (ix) -NR⁷C(O)OR⁷,

R^{3a} es H y R^{3b} se selecciona del grupo que consiste en:

- (a) -H,
- (b) -OH,
- (c) -heteroarilo,
- (d) -O-heteroarilo,
- (e) -arilo y
- (f) -O-arilo;

en donde cada uno de los heteroarilos de las opciones (c) y (d), el heterociclo de la opción (e) y el arilo de las opciones (f) y (g) se sustituyen opcionalmente con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en:

- (i) -halógeno,
- (ii) -OH,
- (iii) -CR¹⁰R¹¹R¹²,
- (iv) -(CH₂)₀₋₃-NHSO₂-alquilo C₁₋₄,
- (v) -(CH₂)₀₋₃-SO₂-alquilo C₁₋₄,
- (vi) -(CH₂)₀₋₃-C(O)O-alquilo C₁₋₄ y
- (vii) -CN, y

en los que el heterociclo de la opción (e) adicionalmente se sustituye opcionalmente con 1 a 2 grupos oxo, o R^{3a} y R^{3b} juntos representan oxo;

cada R⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

- (a) -alquilo C₁₋₆,
- (b) -haloalquilo C₁₋₄,
- (c) -OH,
- (d) -O-alquilo C₁₋₄,
- (e) -O-haloalquilo C₁₋₄ y
- (f) -halógeno;

cada R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

- (a) -cicloalquilo C₃₋₁₂,
- (b) -arilo,
- (c) -heteroarilo y
- (d) -heterociclilo,

en donde cada uno de las opciones (a) a (d) se sustituye opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en:

- (i) -alquilo C₁₋₄,
- (ii) -halógeno,
- (iii) -NR⁷R⁸,
- (iv) -OH,
- (v) -O-alquilo C₁₋₄,
- (vi) -SH y
- (vii) -S-alquilo C₁₋₄;

en donde cada uno de los grupos alquilo de las opciones (i), (v) y (vii) se sustituye opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de -halógeno, -haloalquilo C₁₋₄, -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -SH y -S-alquilo C₁₋₄;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en:

- (a) -alquilo C₁₋₆ y
- (b) -alquil C₀₋₆-arilo,

cada R⁷ y cada R⁸ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

- (a) -H,
 (b) -alquil C₁₋₆,
 (c) -alquil C₀₋₆-cicloalquilo C₃₋₁₂,
 (d) -alquil C₀₋₆-heterociclilo,
 (e) -alquil C₀₋₆-heteroarilo,
 (f) -alquil C₀₋₆-arilo,
 (g) -alquenilo C₂₋₆ y
 (h) -alquinilo C₂₋₆,

en los que el grupo alquilo de las opciones (b) a (f), el grupo alquenilo de la opción (g), el grupo cicloalquilo de la opción (c) y el grupo alquinilo de la opción (h) se sustituyen opcionalmente con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de:

- (i) -halógeno,
 (ii) -alquilo C₁₋₄,
 (iii) -C(O)-alquilo C₁₋₄,
 (iv) -OH,
 (v) -O-alquilo C₁₋₄,
 (vi) -SH,
 (vii) -S-alquilo C₁₋₄,
 (viii) -NH₂,
 (ix) -NH(alquilo C₁₋₄) y
 (x) -N(alquil C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄); o

R⁷, R⁸ y el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos juntos forman un heterociclo monocíclico de 3 a 7 elementos o un heterociclo bicíclico de 6 a 11 elementos que presentan opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S(O)_p y NR⁹, y en los que dicho heterociclo se sustituye opcionalmente con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de halógeno;

R⁹ se selecciona del grupo que consiste en:

- (a) -H,
 (b) -alquil C₁₋₄,
 (c) -C(O)-alquilo C₁₋₄,
 (d) -C(O)NH₂,
 (e) -C(O)-NH(alquilo C₁₋₄),
 (f) -C(O)-N(alquilo C₁₋₄)₂ y
 (g) -C(O)O-alquilo C₁₋₄,

R¹⁰, R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, halógeno, -OH y -alquilo C₁₋₆, O

R¹⁰, R¹¹ y el átomo de carbono al que se encuentran unidos forman juntos un cicloalquilo C₃₋₁₂ o un grupo heterociclilo,
 k es 0, 1, 2, 3 o 4;

n y m se seleccionan independientemente de 0, 1, 2 y 3, con la condición de que n+m sea 0, 1, 2, 3 o 4, y
 p es 0, 1 o 2.

En una segunda realización, para un compuesto de la primera realización, R¹ se selecciona del grupo que consiste en:

- (a) -arilo y
 (b) -heteroarilo,

en donde cada uno de arilo y heteroarilo de las opciones (a) y (b) se sustituye opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en:

- (i) -halógeno,
 (ii) -CN,
 (iii) -alquilo C₁₋₆,
 (iv) -alquil C₀₋₆-R⁵,
 (v) -alquenilo C₂₋₆,
 (vi) -alquinilo C₂₋₆,
 (vii) -C(O)R⁷,
 (viii) -CO₂R⁷,
 (ix) -CONR⁷R⁸,
 (x) -OH,

- (xi) -O-alquilo C₁₋₆,
- (xii) -O-alquil C₀₋₆-R⁵,
- (xiii) -SH,
- (xiv) -S(O)_p-alquilo C₁₋₆,
- (xv) -S(O)_p-alquil C₀₋₆-R⁵,
- (xvi) -S(O)₂NR⁷R⁸,
- (xvii) -NO₂,
- (xviii) -NR⁷R⁸,
- (xix) -NHC(O)R⁷,
- (xx) -NHC(O)OR⁷,
- (xxi) -NHC(O)NR⁷R⁸,
- (xxii) -NHSO₂alquilo C₁₋₆ y
- (xxiii) -NHSO₂alquil C₀₋₆-R⁵,

en donde cada uno de los grupos alquilo de las opciones (iii), (iv), (xi), (xii), (xiv), (xv), (xxii) y (xxiii) se sustituye opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de -halógeno, haloalquilo C₁₋₄, -COR⁷, -CO₂R⁷, -CONR⁷R⁸, -NR⁷R⁸, -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -SH y -S-alquilo C₁₋₄.

En una tercera realización, para un compuesto de cualquiera de las realizaciones anteriores, R^{3b} se selecciona del grupo que consiste en:

- (a) -OH,
- (b) -heteroarilo,
- (c) -O-heteroarilo,
- (d) -heterociclo,
- (e) -arilo y
- (f) -O-arilo;

en donde cada uno de los heteroarilos de las opciones (b) y (c), el heterociclo de la opción (d) y el arilo de las opciones (e) y (f) se sustituyen opcionalmente con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en:

- (i) -halógeno,
- (ii) -OH,
- (iii) -CR¹⁰R¹¹R¹²,
- (iv) -alquil C₀₋₃-NHSO₂-alquilo C₁₋₄,
- (v) -alquil C₀₋₃-SO₂-alquilo C₁₋₄,
- (vi) -alquil C₀₋₃-C(O)O-alquilo C₁₋₄ y
- (vii) -CN;

en los que el heterociclo de la opción (d) adicionalmente se sustituye opcionalmente con 1 a 2 grupos oxo, o R^{3a} y R^{3b} juntos representan oxo.

En una cuarta realización, para un compuesto de cualquiera de las realizaciones anteriores, R^{3b} se selecciona del grupo que consiste en:

- (a) -OH,
- (b) -heteroarilo,
- (c) -O-heteroarilo y
- (d) -heterociclo,

en donde cada uno de los heteroarilos de las opciones (b) y (c), el heterociclo de la opción (d) se sustituyen opcionalmente con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en:

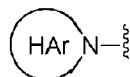
- (i) -halógeno,
- (ii) -OH,
- (iii) -CR¹⁰R¹¹R¹²,
- (iv) -alquil C₀₋₃-NHSO₂-alquilo C₁₋₄,
- (v) -alquil C₀₋₃-SO₂-alquilo C₁₋₄,
- (vi) -alquil C₀₋₃-C(O)O-alquilo C₁₋₄ y
- (vii) -CN;

en los que el heterociclo de la opción (d) adicionalmente se sustituye opcionalmente con 1 a 2 grupos oxo.

En una quinta realización, para un compuesto de cualquiera de las realizaciones anteriores, R^{3b} se selecciona del grupo que consiste en:

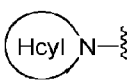
(a) -OH,

(b)



(c) -O-heteroarilo y

(d)



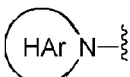
en los que HAr es heteroarilo y Hcyl es heterociclo, y HAr, heteroarilo de la opción (c), y Hcyl se sustituyen, cada uno opcionalmente, con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en:

- (i) -halógeno,
- (ii) -OH,
- (iii) -CR¹⁰R¹¹R¹²,
- (iv) -alquil C₀₋₃-NHSO₂-alquilo C₁₋₄,
- (v) -alquil C₀₋₃-SO₂-alquilo C₁₋₄,
- (vi) -alquil C₀₋₃-C(O)O-alquilo C₁₋₄ y
- (vii) -CN;

en los que Hcyl adicionalmente se sustituye opcionalmente con 1 a 2 grupos oxo.

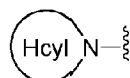
En una sexta realización, para un compuesto de cualquiera de las realizaciones anteriores, R^{3b} se selecciona del grupo que consiste en:

(a)



y

(b)



en los que HAr es heteroarilo y Hcyl es heterociclo, y HAr y Hcyl se sustituyen, cada uno opcionalmente, con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en:

- (i) -halógeno,
- (ii) -OH,
- (iii) -CR¹⁰R¹¹R¹²,
- (iv) -alquil C₀₋₃-NHSO₂-alquilo C₁₋₄,
- (v) -alquil C₀₋₃-SO₂-alquilo C₁₋₄,
- (vi) -alquil C₀₋₃-C(O)O-alquilo C₁₋₄ y
- (vii) -CN;

en los que Hcyl adicionalmente se sustituye opcionalmente con 1 a 2 grupos oxo.

En una séptima realización, para un compuesto de cualquiera de las realizaciones anteriores, R² es -alquil C₁₋₆-R⁵, en el que el grupo alquilo se sustituye opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de:

- (i) -halógeno,
- (ii) -haloalquilo C₁₋₄,
- (iii) -O-alquilo C₁₋₄,

(iv) -S-alquilo C₁₋₄.

En una octava realización, para un compuesto de cualquiera de las realizaciones anteriores, R⁵ es -cicloalquilo C₃₋₁₂ sustituido opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en:

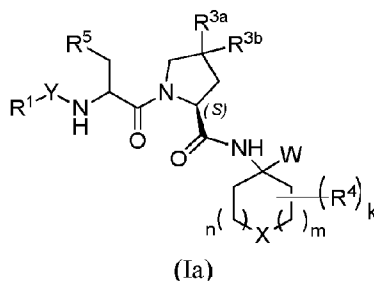
- (i) -alquilo C₁₋₄,
- (ii) -halógeno,
- (iii) -O-alquilo C₁₋₄,
- (iv) -S-alquilo C₁₋₄.

en donde cada uno de los grupos alquilo de las opciones (i), (iii) y (iv) se sustituye opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de -halógeno, -haloalquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -SH y -S-alquilo C₁₋₄.

En una novena realización, para un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, W es -C(O)C(O)NR⁷R⁸.

En una décima realización, para un compuesto de cualquiera de las realizaciones anteriores, X es -O- o -S(O)_p-.

En una undécima realización, el compuesto de la primera realización es un compuesto que presenta la fórmula (Ia):



o una sal, solvato o solvato de la sal farmacéuticamente aceptable, en donde:

W se selecciona del grupo que consiste en: -B(OH)₂ y -C(O)C(O)NR⁷R⁸;
 X es -O- o -S(O)_p-;
 Y se selecciona del grupo que consiste en: -C(O)-, -SO₂- y -NHC(O)-;
 R¹ se selecciona del grupo que consiste en:

- (a) -arilo,
- (b) -heteroarilo,

en donde cada uno de arilo y heteroarilo de las opciones (a) y (b) se sustituye opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en:

- (i) -halógeno,
- (ii) -CN,
- (iii) -alquilo C₁₋₆,
- (iv) -alquil C₀₋₆-R⁵,
- (v) -alquenilo C₂₋₆,
- (vi) -alquinilo C₂₋₆,
- (vii) -C(O)R⁷,
- (viii) -CO₂R⁷,
- (ix) -CONR⁷R⁸,
- (x) -OH,
- (xi) -O-alquilo C₁₋₆,
- (xii) -O-alquil C₀₋₆-R⁵,
- (xiii) -SH,
- (xiv) -S(O)_p-alquilo C₁₋₆,
- (xv) -S(O)_p-alquil C₀₋₆-R⁵,
- (xvi) -S(O)₂NR⁷R⁸,
- (xvii) -NO₂,
- (xviii) -NR⁷R⁸,
- (xix) -NHC(O)R⁷,
- (xx) -NHC(O)OR⁷,
- (xxi) -NHC(O)NR⁷R⁸,

- (xxii) -NHSO₂alquilo C₁₋₆ y
 (xxiii) -NHSO₂alquil C₀₋₆-R⁵,

en donde cada uno de los grupos alquilo de las opciones (iii), (iv), (xi), (xii), (xiv), (xv), (xxii) y (xxiii) se sustituye opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de -halógeno-haloalquilo C₁₋₄, -COR⁷, -CO₂R⁷, -CONR⁷R⁸, -NR⁷R⁸, -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -SH y -S-alquilo C₁₋₄; R^{3a} es H y R^{3b} se selecciona del grupo que consiste en:

- (a) -OH,
 (b) -heteroarilo,
 (c) O-heteroarilo,
 (d) -heterociclo,
 (e) -arilo y
 (f) -O-arilo;

en donde cada uno de los heteroarilos de las opciones (b) y (c), el heterociclo de la opción (d) y el arilo de las opciones (e) y (f) se sustituyen opcionalmente con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en:

- (i) -halógeno,
 (ii) -OH,
 (iii) -CR¹⁰R¹¹R¹²,
 (iv) -alquil C₀₋₃-NHSO₂-alquilo C₁₋₄,
 (v) -alquil C₀₋₃-SO₂-alquilo C₁₋₄,
 (vi) -alquil C₀₋₃-C(O)O-alquilo C₁₋₄ y
 (vii) -CN;

en los que el heterociclo de la opción (d) adicionalmente se sustituye opcionalmente con 1 a 2 grupos oxo, o R^{3a} y R^{3b} juntos representan oxo, R⁴ se selecciona del grupo que consiste en:

- (a) -alquilo C₁₋₄,
 (b) -haloalquilo C₁₋₄,
 (c) -OH,
 (d) -O-alquilo C₁₋₄,
 (e) -O-haloalquilo C₁₋₄ y
 (f) -halógeno;

R⁵ es -cicloalquilo C₃₋₁₂ sustituido opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en:

- (i) -alquilo C₁₋₄,
 (ii) -halógeno,
 (iii) -O-alquilo C₁₋₄,
 (iv) -S-alquilo C₁₋₄.

en donde cada uno de los grupos alquilo de las opciones (i), (iii) y (iv) se sustituye opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de -halógeno, -haloalquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -SH y -S-alquilo C₁₋₄, cada R⁷ y cada R⁸ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

- (a) -H,
 (b) -alquil C₁₋₆,
 (c) -alquil C₀₋₆-cicloalquilo C₃₋₁₂,
 (d) -alquil C₀₋₆-heterociclilo,
 (e) -alquil C₀₋₆-heteroarilo,
 (f) -alquil C₀₋₆-arilo,
 (g) -alquenilo C₂₋₆ y
 (h) -alquinilo C₂₋₆,

en los que el grupo alquilo de las opciones (b) a (f), el grupo alquenilo de la opción (g), el grupo cicloalquilo de la opción (c) y el grupo alquinilo de la opción (h) se sustituyen opcionalmente con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de:

- (i) -halógeno,
 (ii) -alquilo C₁₋₄,

- (iii) -C(O)-alquilo C₁₋₄,
- (iv) -OH,
- (v) -O-alquilo C₁₋₄,
- (vi) -SH,
- (vii) -S-alquilo C₁₋₄,
- (viii) -NH₂,
- (ix) -NH(alquilo C₁₋₄) y
- (x) -N(alquil C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄); o

R⁷, R⁸ y el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos juntos forman un heterociclo monocíclico de 3 a 7 elementos o un heterociclo bicíclico de 6 a 11 elementos que presentan opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S(O)_p y NR⁹, y en los que dicho heterociclo se sustituye opcionalmente con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de halógeno;

R⁹ se selecciona del grupo que consiste en:

- (a) -H,
- (b) -alquil C₁₋₄,
- (c) -C(O)-alquilo C₁₋₄,
- (d) -C(O)NH₂,
- (e) -C(O)-NH(alquilo C₁₋₄),
- (f) -C(O)-N(alquilo C₁₋₄)₂ y
- (g) -C(O)O-alquilo C₁₋₄,

R¹⁰, R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, halógeno, -OH y -alquilo C₁₋₆ o

R¹⁰, R¹¹ y el átomo de carbono al que se encuentran unidos forman juntos un cicloalquilo C₃₋₁₂ o un grupo heterociclilo,

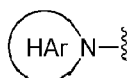
k es 0, 1, 2, 3 o 4;

n y m se seleccionan independientemente de 0, 1, 2 y 3, con la condición de que n+m sea 0, 1, 2, 3 o 4,

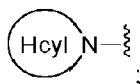
p es 0, 1 o 2.

En una duodécima realización, para un compuesto de la undécima realización que presenta la fórmula (Ia), R^{3b} se selecciona del grupo que consiste en:

- (a) -OH,
- (b)



- (c) -O-heteroarilo y
- (d)



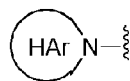
en los que HAr es heteroarilo y Hcyl es heterociclo, y HAr, heteroarilo de la opción (c), y Hcyl se sustituyen, cada uno opcionalmente, con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en:

- (i) -halógeno,
- (ii) -OH,
- (iii) -CR¹⁰R¹¹R¹²,
- (iv) -alquil C₀₋₃-NHSO₂-alquilo C₁₋₄,
- (v) -alquil C₀₋₃-SO₂-alquilo C₁₋₄,
- (vi) -alquil C₀₋₃-C(O)O-alquilo C₁₋₄ y
- (vii) -CN;

en el que Hcyl adicionalmente se sustituye opcionalmente con 1 a 2 grupos oxo.

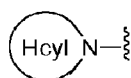
En una decimotercera realización, para un compuesto que presenta la fórmula (Ia) de cualquiera de las realizaciones anteriores, R^{3b} se selecciona del grupo que consiste en:

(a)



5 y

(b)



10 en los que HAr es heteroarilo y Hcyl es heterociclo, y HAr y Hcyl se sustituyen, cada uno opcionalmente, con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en:

- 15 (i) -halógeno,
 (ii) -OH,
 (iii) -CR¹⁰R¹¹R¹²,
 (iv) -alquil C₀₋₃-NHSO₂-alquilo C₁₋₄,
 (v) -alquil C₀₋₃-SO₂-alquilo C₁₋₄,
 (vi) -alquil C₀₋₃-C(O)O-alquilo C₁₋₄ y
 (vii) -CN;

20 en los que Hcyl se sustituye adicionalmente con 1 a 2 grupos oxo.

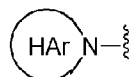
25 En una decimocuarta realización, para un compuesto que presenta la fórmula (Ia) de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, W es -C(O)C(O)NH₂.

En una decimoquinta realización, para un compuesto que presenta la fórmula (Ia) de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, Y es -C(O)-.

30 En una decimosexta realización, para un compuesto que presenta la fórmula (Ia) de cualquiera de las reivindicaciones anteriores,

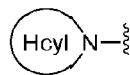
35 W es -C(O)C(O)NH₂;
 Y es -C(O)- y
 R^{3b} se selecciona del grupo que consiste en:

(a)



40 y

(b)

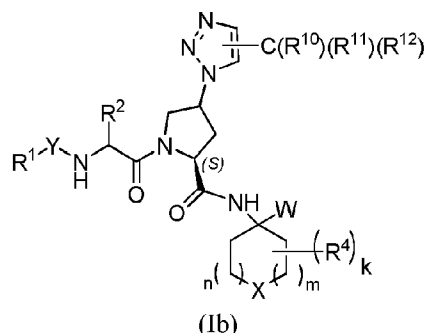


45 en el que HAr es heteroarilo y Hcyl es heterociclo, y cada heteroarilo y heterociclo se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en:

- 50 (i) -halógeno,
 (ii) -OH,
 (iii) -CR¹⁰R¹¹R¹²,
 (iv) -alquil C₀₋₃-NHSO₂-alquilo C₁₋₄,
 (v) -alquil C₀₋₃-SO₂-alquilo C₁₋₄,
 (vi) -alquil C₀₋₃-C(O)O-alquilo C₁₋₄ y
 55 (vii) -CN;

en el que el heterociclo se sustituye adicionalmente con 1 a 2 grupos oxo.

En una decimoséptima realización, el compuesto de la primera realización es un compuesto que presenta la fórmula (Ib):



o una sal, solvato o solvato de la sal farmacéuticamente aceptable, en donde:

W se selecciona del grupo que consiste en: $-B(OH)_2$ y $-C(O)C(O)NR^7R^8$;

X se selecciona del grupo que consiste en: $-O-$, $-S(O)_p$ y $-N(C(O)OR^6)-$;

Y se selecciona del grupo que consiste en: $-C(O)-$, $-SO_2-$ y $-NHC(O)-$;

R^1 se selecciona del grupo que consiste en:

(a) -arilo,

(b) -heteroarilo,

en donde cada uno de arilo y heteroarilo de las opciones (a) y (b) se sustituye opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en:

(i) -halógeno,

(ii) $-CN$,

(iii) -alquilo C_{1-6} ,

(iv) -alquil $C_{0-6}-R^5$,

(v) -alquenilo C_{2-6} ,

(vi) -alquinilo C_{2-6} ,

(vii) $-C(O)R^7$,

(viii) $-CO_2R^7$,

(ix) $-CONR^7R^8$,

(x) $-OH$,

(xi) -O-alquilo C_{1-6} ,

(xii) -O-alquil $C_{0-6}-R^5$,

(xiii) $-SH$,

(xiv) $-S(O)_p$ alquilo C_{1-6} ,

(xv) $-S(O)_p$ alquil $C_{0-6}-R^5$,

(xvi) $-S(O)_2NR^7R^8$,

(xvii) $-NO_2$,

(xviii) $-NR^7R^8$,

(xix) $-NHC(O)R^7$,

(xx) $-NHC(O)OR^7$,

(xxi) $-NHC(O)NR^7R^8$,

(xxii) $-NHSO_2$ alquilo C_{1-6} y

(xxiii) $-NHSO_2$ alquil $C_{0-6}-R^5$,

en donde cada uno de los grupos alquilo de las opciones (iii), (iv), (xi), (xii), (xiv), (xv), (xxii) y (xxiii) se sustituye opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de -halógeno-haloalquilo C_{1-4} , $-COR^7$, $-CO_2R^7$, $-CONR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-OH$, -O-alquilo C_{1-4} , $-SH$ y $-S$ -alquilo C_{1-4} ;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en:

(a) -alquilo C_{3-8} y

(b) -alquil $C_{0-6}-R^5$,

en donde cada uno de los grupos alquilo de las opciones (a) y (b) se sustituye opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de:

(i) -halógeno,

(ii) -haloalquilo C_{1-4} ,

- (iii) $-\text{NR}^7\text{R}^8$,
- (iv) $-\text{OH}$,
- (v) $-\text{O}$ -alquilo C_{1-4} ,
- (vi) $-\text{SH}$,
- (vii) $-\text{S}$ -alquilo C_{1-4} ;
- (viii) $-\text{NR}^7\text{SO}_2$ alquilo C_{1-4} y
- (ix) $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$,

R^4 se selecciona del grupo que consiste en:

- (a) -alquilo C_{1-4} ,
- (b) -haloalquilo C_{1-4} ,
- (c) $-\text{OH}$,
- (d) $-\text{O}$ -alquilo C_{1-4} ,
- (e) $-\text{O}$ -haloalquilo C_{1-4} y
- (f) -halógeno;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en:

- (a) -cicloalquilo C_{3-12} ,
- (b) -arilo,
- (c) -heteroarilo y
- (d) -heterociclilo,

en donde cada uno de las opciones (a) a (d) se sustituye opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en:

- (i) -alquilo C_{1-4} ,
- (ii) -halógeno,
- (iii) $-\text{NR}^7\text{R}^8$,
- (iv) $-\text{OH}$,
- (v) $-\text{O}$ -alquilo C_{1-4} ,
- (vi) $-\text{SH}$ y
- (vii) $-\text{S}$ -alquilo C_{1-4} ;

en donde cada uno de los grupos alquilo de las opciones (i), (v) y (vii) se sustituye opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de -halógeno, -haloalquilo C_{1-4} , $-\text{OH}$, $-\text{O}$ -alquilo C_{1-4} , $-\text{SH}$ y $-\text{S}$ -alquilo C_{1-4} ;

R^6 se selecciona del grupo que consiste en:

- (a) -alquilo C_{1-6} y
- (b) -alquil C_{0-6} -arilo,

cada R^7 y cada R^8 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

- (a) $-\text{H}$,
- (b) -alquil C_{1-6} ,
- (c) -alquil C_{0-6} -cicloalquilo C_{3-12} ,
- (d) -alquil C_{0-6} -heterociclilo,
- (e) -alquil C_{0-6} -heteroarilo,
- (f) -alquil C_{0-6} -arilo,
- (g) -alquenilo C_{2-6} y
- (h) -alquinilo C_{2-6} ,

en los que el grupo alquilo de las opciones (b) a (f), el grupo alquenilo de la opción (g), el grupo cicloalquilo de la opción (c) y el grupo alquinilo de la opción (h) se sustituyen opcionalmente con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de:

- (i) -halógeno,
- (ii) -alquilo C_{1-4} ,
- (iii) $-\text{C}(\text{O})$ -alquilo C_{1-4} ,
- (iv) $-\text{OH}$,
- (v) $-\text{O}$ -alquilo C_{1-4} ,
- (vi) $-\text{SH}$,
- (vii) $-\text{S}$ -alquilo C_{1-4} ,
- (viii) $-\text{NH}_2$,

- (ix) -NH(alquilo C₁₋₄) y
 (x) -N(alquil C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄); o

R⁷, R⁸ y el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos juntos forman un heterociclo monocíclico de 3 a 7 elementos o un heterociclo bicíclico de 6 a 11 elementos que presentan opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S(O)_p y NR⁹, y en los que dicho heterociclo se sustituye opcionalmente con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de halógeno;
 R⁹ se selecciona del grupo que consiste en:

- (a) -H,
 (b) -alquil C₁₋₄,
 (c) -C(O)-alquilo C₁₋₄,
 (d) -C(O)NH₂,
 (e) -C(O)-NH(alquilo C₁₋₄),
 (f) -C(O)-N(alquilo C₁₋₄)₂ y
 (g) -C(O)O-alquilo C₁₋₄,

R¹⁰, R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, halógeno, -OH y -alquilo C₁₋

⁶ O
 R¹⁰, R¹¹ y el átomo de carbono al que se encuentran unidos forman juntos un cicloalquilo C₃₋₁₂ o un grupo heterociclilo,
 k es 0, 1, 2, 3 o 4;
 n y m se seleccionan independientemente de 0, 1, 2 y 3, con la condición de que n+m sea 0, 1, 2, 3 o 4,
 p es 0, 1 o 2.

En una decimoctava realización, para un compuesto de la decimoséptima realización,

R² es -alquilo C₁₋₃-R⁵ y
 R⁵ es -cicloalquilo C₃₋₁₂ sustituido opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en:

- (i) -alquilo C₁₋₄,
 (ii) -halógeno,
 (iii) -O-alquilo C₁₋₄,
 (iv) -S-alquilo C₁₋₄.

en donde cada uno de los grupos alquilo de las opciones (i), (iii) y (iv) se sustituye opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de -halógeno, -haloalquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -SH y -S-alquilo C₁₋₄.

En una decimonovena realización, para un compuesto que presenta la fórmula (Ib) de cualquiera de las reivindicaciones anteriores,

W es -C(O)C(O)NH₂;
 X es -O- o -S(O)_p-, y
 Y es -C(O)-.

En una vigésima realización, para un compuesto de cualquiera de las realizaciones anteriores, R¹ se selecciona del grupo que consiste en:

- (a) fenilo,
 (b) naftilo,
 (c) anillo heteroarilo de 5 o 6 elementos, en donde dicho anillo presenta un heteroátomo seleccionado de entre N, O y S, y opcionalmente 1, 2 o 3 átomos de N adicionales, y
 (d) anillo heteroarilo bicíclico fusionado de 8, 9 o 10 elementos, en donde dicho anillo presenta un heteroátomo seleccionado de entre N, O y S, y opcionalmente 1, 2 o 3 átomos de N adicionales,

en donde cada uno de las opciones (a) a (d) se sustituye opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en:

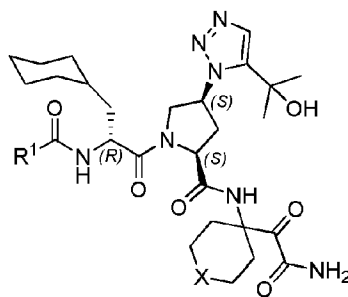
- (i) -halógeno,
 (ii) -CONR⁷R⁸,
 (iii) -S(O)_p-alquilo C₁₋₆,
 (iv) -S(O)_p-alquil C₀₋₆-R⁵,
 (v) -S(O)₂NR⁷R⁸,

en donde cada uno de los grupos alquilo de las opciones (iii) y (iv) se sustituye opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de -halógeno, haloalquilo C₁₋₄, -COR⁷, -CO₂R⁷, -CONR⁷R⁸, -NR⁷R⁸, -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -SH y -S-alquilo C₁₋₄.

5 En una vigésimoprimera realización, para un compuesto de cualquiera de las realizaciones anteriores, n y m son, cada uno, 1, y k es 0.

En una vigésimosegunda realización, el compuesto de la primera realización es un compuesto que presenta la fórmula (Ic):

10



(Ic)

o una sal, solvato o solvato de la sal farmacéuticamente aceptable, en donde:

X es -O- o S(O)_m;

15 R¹ se selecciona del grupo que consiste en:

- (a) fenilo,
- (b) naftilo,
- (c) anillo heteroarilo de 5 o 6 elementos, en donde dicho anillo presenta un heteroátomo seleccionado de entre N, O y S, y opcionalmente 1, 2 o 3 átomos de N adicionales, y
- (d) anillo heteroarilo bicíclico fusionado de 8, 9 o 10 elementos, en donde dicho anillo presenta un heteroátomo seleccionado de entre N, O y S, y opcionalmente 1, 2 o 3 átomos de N adicionales,

20

en donde cada uno de las opciones (a) a (d) se sustituye opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en:

25

- (i) -halógeno,
- (ii) -CONR⁷R⁸,
- (iii) -S(O)_p-alquilo C₁₋₆,
- (iv) -S(O)_p-alquil C₀₋₆-R⁵,
- (v) -S(O)₂NR⁷R⁸,

30

en donde cada uno de los grupos alquilo de las opciones (iii) y (iv) se sustituye opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de -halógeno, haloalquilo C₁₋₄, -COR⁷, -CO₂R⁷, -CONR⁷R⁸, -NR⁷R⁸, -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -SH y -S-alquilo C₁₋₄.

35

En una vigésimotercera realización, para un compuesto de la vigésimosegunda realización, R¹ se selecciona de entre naftilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, quinolinilo, indazolilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzofuranilo, indolilo, bencimidazolilo e isoquinolinona.

40

En una vigésimocuarta realización, para un compuesto de la vigésimosegunda realización, R¹ es fenilo sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en:

- (i) -halógeno,
- (ii) -CONR⁷R⁸,
- (iii) -S(O)_p-alquilo C₁₋₆,
- (iv) -S(O)_p-alquil C₀₋₆-R⁵,
- (v) -S(O)₂NR⁷R⁸,

45

en donde cada uno de los grupos alquilo de las opciones (iii) y (iv) se sustituye opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de -halógeno, haloalquilo C₁₋₄, -COR⁷, -CO₂R⁷, -CONR⁷R⁸, -NR⁷R⁸, -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -SH y -S-alquilo C₁₋₄.

50

En una vigésimoquinta realización, el compuesto de la primera realización se selecciona del grupo que consiste en:

[illegible]

[illegible]

- (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-2-(3-(3-cloro-4-fluorofenil)ureido)-3-ciclohexilpropanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(3-ciclohexilureido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- 5 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(3-(naftalén-1-il)ureido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(3-(4-feniltetrahidro-2H-pirán-4-il)ureido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(3-(4-cianofenil)ureido)-3-ciclohexilpropanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- 10 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(3-(4-metilsulfonil)fenil)ureido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- 15 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(naftalén-2-sulfonamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(3,4-difluorofenilsulfonamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(difluorometoxi)fenilsulfonainido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- 20 (2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-(3-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidrofuran-3-il)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- (2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)oxepán-4-il)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- 25 (2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-((R)-4-(2-amino-2-oxoacetil)oxepán-4-il)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- (2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-((S)-4-(2-amino-2-oxoacetil)oxepán-4-il)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- 30 (2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-((difluorometil)sulfonil)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- 35 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(metilsulfonil)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- N-((R)-1-((2S,4S)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-tiopirán-4-il)carbamoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)picolinamida;
- (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(etilsulfonil)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- 40 N-(R)-1-((2S,4S)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-tiopirán-4-il)carbamoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)imidazo[1,2-a]piridín-6-carboxamida;
- N-((R)-1-((2S,4S)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-tiopirán-4-il)carbamoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolín-3-carboxamida;
- 45 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(ciclopropilsulfonil)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(N-ciclopropilsulfamoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- 50 N-((R)-1-((2S,4S)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-tiopirán-4-il)carbamoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)-2-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxamida;
- N-((R)-1-((2S,4S)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-tiopirán-4-il)carbamoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-carboxamida;
- 55 N-((R)-1-((2S,4S)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-tiopirán-4-il)carbamoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxamida;
- (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-((2-metoxietil)sulfonil)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- N-((R)-1-((2S,4S)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-tiopirán-4-il)carbamoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxamida;
- 60 N-((R)-1-((2S,4S)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-tiopirán-4-il)carbamoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)tereftalamida;
- (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-2-benzamido-3-ciclohexilpropanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- 65 N-((R)-1-((2S,4S)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-tiopirán-4-il)carbamoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)isonicotinamida;

(2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(N-(prop-2-yn-1-il)sulfamoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxipropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pírrolidín-2-carboxamida;
5
(2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(N(oxetan-3-il)sulfamoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxipropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pírrolidín-2-carboxamida;
(2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(morfolinosulfonil)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxipropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pírrolidín-2-carboxamida;
10
(2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(N-metilsulfamoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxipropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pírrolidín-2-carboxamida;
(2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(N,N-dimetilsulfamoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxipropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pírrolidín-2-carboxamida;
(2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(N-etilsulfamoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxipropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pírrolidín-2-carboxamida;
15
(2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(isopropilsulfonil)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxipropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pírrolidín-2-carboxamida;
(2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(ciclopropilmetil)sulfonil)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxipropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pírrolidín-2-carboxamida;
20
(2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(N(2,2-difluoroetil)sulfamoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxipropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pírrolidín-2-carboxamida;
(2S,4S)-1-((R)-2-(4-((4-acetilpiperazín-1-il)sulfonil)benzamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-4-(5-(2-hidroxipropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pírrolidín-2-carboxamida;
25
(2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(pirrolidín-1-carbonil)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxipropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pírrolidín-2-carboxamida;
(2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-2-(4-(clobutillsulfonil)benzamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-4-(5-(2-hidroxipropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pírrolidín-2-carboxamida;
30
 N^1 -((R)-1-((2S,4S)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-tiopirán-4-il)carbamoíl)-4-(5-(2-hidroxipropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pírrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)- N^4 , N^4 -dimetiltireftalamida;
(2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(N(1-metilciclopropil)sulfamoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxipropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pírrolidín-2-carboxamida;
35
(2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-((4-metilpiperazín-1-il)sulfonil)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxipropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pírrolidín-2-carboxamida;
(2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-2-(4-(azetidín-1-ilsulfonil)benzamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-4-(5-(2-hidroxipropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pírrolidín-2-carboxamida;
(2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(pirrolidín-1-ilsulfonil)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxipropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pírrolidín-2-carboxamida;
40
(2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(N(ciclopropilmetil)sulfamoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxipropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pírrolidín-2-carboxamida;
(2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-2-(4-(N(clobutillsulfamoíl)benzamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-4-(5-(2-hidroxipropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pírrolidín-2-carboxamida;
45
(2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(N(2,2,2-trifluoroetil)sulfamoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxipropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pírrolidín-2-carboxamida;
(2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(N(tetrahidro-2H-tiopirán-4-il)sulfamoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxipropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pírrolidín-2-carboxamida;
50
(2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-((3,3-difluoroazetidín-1-il)sulfonil)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxipropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pírrolidín-2-carboxamida;
(2S,4S)-1-((R)-2-(4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptán-6-ilsulfonil)benzamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-4-(5-(2-hidroxipropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pírrolidín-2-carboxamida;
55
(2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(N(3,3-dimetil-2-oxobutil)sulfamoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxipropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pírrolidín-2-carboxamida;
(2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(pirrolidín-1-ilsulfonil)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxipropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pírrolidín-2-carboxamida;
(2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2H-thiopirán-4-il)-4-(5-(2-hidroxipropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pírrolidín-2-carboxamida;
60
(2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(metilsulfonil)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxipropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pírrolidín-2-carboxamida;
(2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-((difluorometil)sulfonil)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxipropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pírrolidín-2-carboxamida;

N((*R*)-1-((2*S*,4*S*)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopirán-4-il)carbamoíl)-4-(5-(2-hidroxi-
 5 hidroxi-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)quinolín-3-carboxamida;
N((*R*)-1-((2*S*,4*S*)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopirán-4-il)carbamoíl)-4-(5-(2-
 hidroxi-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)-1*H*-indazol-7-carboxamida;
 (2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-thiopirán-4-il)-1-((*R*)-2-(4-cianobenzamido)-3-
 ciclohexilpropanoíl)-4-(5-(2-hidroxi-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
N((*R*)-1-((2*S*,4*S*)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopirán-4-il)carbamoíl)-4-(5-(2-
 hidroxi-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)-1*H*-indazol-6-carboxamida;
 10 *N*'-((*R*)-1-((2*S*,4*S*)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopirán-4-il)carbamoíl)-4-(5-(2-
 hidroxi-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)tereftalamida;
 (2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopirán-4-il)-1-((*R*)-3-ciclohexil-2-(4-
 nitrobenzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxi-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
 (2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-thiopirán-4-il)-1-((*R*)-2-(4-bromobenzamido)-3-
 ciclohexilpropanoíl)-4-(5-(2-hidroxi-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
 15 (2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-thiopirán-4-il)-1-((*R*)-2-(4-cloro-2,5-
 difluorobenzamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-4-(5-(2-hidroxi-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
 (2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopirán-4-il)-1-((*R*)-3-ciclohexil-2-(3,4-
 diclorobenzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxi-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
 20 *N*((*R*)-1-((2*S*,4*S*)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopirán-4-il)carbamoíl)-4-(5-(2-
 hidroxi-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)-6-hidroxicotinamida;
N((*R*)-1-((2*S*,4*S*)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopirán-4-il)carbamoíl)-4-(5-(2-
 hidroxi-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)-1-hidroxiisoquinolín-3-
 carboxamida;
 25 *N*((*R*)-1-((2*S*,4*S*)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopirán-4-il)carbamoíl)-4-(5-(2-
 hidroxi-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)-7-fluoroquinolín-3-
 carboxamida;
N((*R*)-1-((2*S*,4*S*)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopirán-4-il)carbamoíl)-4-(5-(2-
 hidroxi-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)-7-cloroquinolín-3-
 carboxamida;
 30 (2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopirán-4-il)-1-((*R*)-3-ciclohexil-2-(4-(*N*-
 ciclopropilsulfamoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxi-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-
 carboxamida;
 (2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopirán-4-il)-1-((*R*)-2-(4-(*N*-
 ciclobutilsulfamoíl)benzamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-4-(5-(2-hidroxi-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-
 35 carboxamida;
 (2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopirán-4-il)-1-((*R*)-3-ciclohexil-2-(4-(*N*-
 (spiro[3.3]heptán-2-il)sulfamoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxi-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-
 carboxamida;
 40 (2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopirán-4-il)-1-((*R*)-3-ciclohexil-2-(4-(*N*-(2,2-
 difluoroetil)sulfamoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxi-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-
 carboxamida;
 (2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopirán-4-il)-1-((*R*)-3-ciclohexil-2-(4-(piperidín-1
 -ilsulfonil)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxi-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
 45 (2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopirán-4-il)-1-((*R*)-2-(4-(*N*-(*tert*-
 butil)sulfamoíl)benzamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-4-(5-(2-hidroxi-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-
 carboxamida;
 (2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopirán-4-il)-1-((*R*)-3-ciclohexil-2-(4-(*N*-
 fenilsulfamoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxi-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
 50 (2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopirán-4-il)-1-((*R*)-3-ciclohexil-2-(4-(*N*-ciclopropil-*N*-
 metilsulfamoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxi-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
 (2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopirán-4-il)-1-((*R*)-3-ciclohexil-2-(4-(*N*-ciclopropil-*N*-
 etilsulfamoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxi-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
 55 (2*S*,4*R*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopirán-4-il)-1-((*R*)-3-ciclohexil-2-(4-(*N*-
 ciclopentilsulfamoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxi-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-
 carboxamida;
 (2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopirán-4-il)-1-((*R*)-3-ciclohexil-2-(4-(*N*,*N*-
 diciclopropilsulfamoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxi-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-
 carboxamida;
 60 (2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopirán-4-il)-1-((*R*)-3-ciclohexil-2-(naftalén-2-
 sulfonamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxi-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
 (2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopirán-4-il)-1-((*R*)-3-ciclohexil-2-(3-(naftalén-2-
 il)ureido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxi-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
 (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1-oxidotetrahidro-2*H*-tiopirán-4-
 il)-4-(5-(2-hidroxi-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;

(2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1-oxidotetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-
 ((difluorometil)sulfonil)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-
 carboxamida;
 (2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-(3-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidrotiofén-3-il)-4-(5-(2-
 5 hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
 (2S,4R)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-(3-(2-amino-2-oxoacetil)-1-oxidotetrahidrotiofén-3-il)-4-(5-
 (2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
 (2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-(3-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidrotiofén-3-il)-
 4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
 10 (2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-(3-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopirán-
 3-il)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
 (2S,4S)-N-((R)-4-((2-amino-2-oxoacetil)oxepán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-
 ((difluorometil)sulfonil)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-
 carboxamida;
 15 (2S,4S)-N-((S)-4-((2-amino-2-oxoacetil)oxepán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-
 ((difluorometil)sulfonil)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-
 carboxamida;
 (2S,4S)-N-((R)-4-(2-amino-2-oxoacetil)oxepán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-
 (ciclopropilsulfonil)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
 20 (2S,4S)-N-((S)-4-(2-amino-2-oxoacetil)oxepán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-
 (ciclopropilsulfonil)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
 (2S,4S)-N-((R)-4-(2-amino-2-oxoacetil)oxepán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(N-
 ciclopropilsulfamoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-
 carboxamida;
 25 (2S,4S)-N-((S)-4-(2-amino-2-oxoacetil)oxepán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(N-
 ciclopropilsulfamoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-
 carboxamida;
 (2S,4R)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-4-
 hidroxipirrolidín-2-carboxamida;
 30 (S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-4-
 oxopirrolidín-2-carboxamida;
 (2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-4-(2-
 oxopiridín-1(2H)-il)pirrolidín-2-carboxamida y
 (2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-4-(2-
 35 oxopiridín-1(2H)-il)pirrolidín-2-carboxamida y
 (2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-4-(3-oxo-
 [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridín-2(3H)-il)pirrolidín-2-carboxamida;
 (2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-4-(2-
 oxopiridín-1(2H)-il)pirrolidín-2-carboxamida y
 40 (2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-4-((5-
 metilisoxazol-3-il)oxi)pirrolidín-2-carboxamida;
 (2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-4-(2-
 oxopiridín-1(2H)-il)pirrolidín-2-carboxamida y
 (2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-4-(2-
 45 oxopiridín-1(2H)-il)pirrolidín-2-carboxamida y
 ácido (4-((2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-
 il)pirrolidín-2-carboxamido)tetrahidro-2H-pirán-4-il)borónico;
 o una sal, solvato o sal del solvato, farmacéuticamente aceptable.

En una vigesimosexta realización, la presente exposición proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de la primera a la vigésimoquinta realización, y un portador farmacéuticamente aceptable.

En una vigesimoséptima realización, la presente exposición proporciona un método de prevención o tratamiento de una enfermedad ocular seleccionada de entre DMAE seca, DMAE húmeda, atrofia geográfica, retinopatía diabética, retinopatía de la prematuridad, vasculopatía coroidea polipoide y generación de células retinianas o fotorreceptoras, que comprende: administrar en el sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de la primera a las vigésimoquinta realizaciones, o una sal, solvato o solvato de la sal de la misma farmacéuticamente aceptable, o la composición farmacéutica de la vigesimosexta realización.

En una vigesimooctava realización, para el método de la vigesimoséptima realización, se selecciona el método de prevención de entre el retraso de la aparición de la enfermedad y la reducción del riesgo de desarrollar una enfermedad ocular, en donde la enfermedad ocular se selecciona de entre DMAE seca, DMAE húmeda, atrofia geográfica, retinopatía diabética, retinopatía de la prematuridad, vasculopatía coroidea polipoide y degeneración de células retinianas o fotorreceptoras.

En una vigesimonovena realización, para el método de la vigesimoséptima realización, se selecciona el método de

tratamiento de una enfermedad ocular de entre el control, alivio y retraso de la progresión, en donde la enfermedad se selecciona de entre DMAE seca, DMAE húmeda, atrofia geográfica, retinopatía diabética, retinopatía de la prematuridad, vasculopatía coroidea polipoide y degeneración de células retinianas o fotorreceptoras.

- 5 En una trigésima realización, para el método de cualquiera de la vigesimoséptima a vigesimonovena realizaciones, la enfermedad es la atrofia geográfica.

En una trigésimoprimera realización, la presente exposición proporciona un método de inhibición de la actividad de HtrA1 proteasa en un ojo, que comprende administrar en el sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos de la primera a vigesimoquinta realizaciones o una sal, solvato o solvato de la sal de los mismos farmacéuticamente aceptables, o la composición farmacéutica de la vigesimosexta realización.

Cualquiera de las características de una realización es aplicable a todas las realizaciones identificadas en la presente memoria. Además, cualquiera de las características de una realización es combinable independientemente, parcial o totalmente con otras realizaciones descritas en la presente memoria de cualquier modo, p. ej., una, dos o tres o más realizaciones pueden ser combinables en su totalidad o en parte. Además, cualquiera de las características de una realización puede hacerse opcional para otras realizaciones. Cualquier realización de un método puede comprender otra realización de un compuesto, y cualquier realización de un compuesto puede configurarse para llevar a cabo un método de otra realización.

Definiciones

A menos que se indique lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria presentan los mismos significados entendidos comúnmente por el experto ordinario en la materia. Todas las patentes, solicitudes, solicitudes publicadas y otras publicadas referenciadas en la presente memoria se incorporan como referencia en su totalidad, a menos que se indique lo contrario. En el caso de que haya una pluralidad de definiciones para un término en la presente memoria, las contenidas en el presente apartado prevalecerán sobre las demás, a menos que se indique lo contrario.

El término "paciente" incluye mamíferos, tales como ratones, ratas, vacas, ovejas, cerdos, conejos, cabras, caballos, monos, perros, gatos y seres humanos.

El término "halo" o "halógeno" se refiere a cualquier radical de flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo saturado que puede ser una cadena lineal o ramificada, que contiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C₁₋₆ indica que el grupo puede contener entre 1 y 6 (ambos inclusive) átomos de carbono. En algunas realizaciones, un alquilo es un alquilo C₁₋₆ que representa un radical hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que presenta 1 a 6 átomos de carbono. Entre los ejemplos de alquilo se incluyen, aunque sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo. La notación "alquilo C_{0-n}" indica la ausencia de una fracción alquilo, o la presencia de una fracción alquilo con 1 a n átomos de carbono. De esta manera, por ejemplo, el término "alquilo C₀₋₆-R⁵" indica que el grupo R⁵ está unido directamente a la fracción parental, o que hay un grupo alquilo intermedio de 1 a 6 átomos de carbono entre R⁵ y la fracción parental; dicho grupo intermedio puede ser, por ejemplo, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH(CH₃)- y -C(CH₃)₂-.

El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que por lo menos un átomo de hidrógeno se ha sustituido por un halógeno. En algunas realizaciones, se ha sustituido más de un átomo de hidrógeno (p. ej., 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14) por un halógeno. En dichas realizaciones, cada uno de los átomos de hidrógeno puede sustituirse por el mismo halógeno (p. ej., flúor) o los átomos de hidrógeno pueden sustituirse por una combinación de diferentes halógenos (p. ej., flúor y cloro). El término "haloalquilo" también incluye fracciones alquilo en las que la totalidad de los hidrógenos ha sido sustituida por halógenos (en ocasiones denominados en la presente memoria, perhaloalquilos, p. ej., perfluoroalquilo, tal como trifluorometilo).

Tal como se indica en la presente memoria, el término "alcoxi" se refiere a un grupo de fórmula -O-(alquilo). Alcoxi puede ser, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentoxi, 2-pentoxi, 3-pentoxi o hexiloxi. De manera similar, el término "tioalcoxi" se refiere a un grupo de fórmula -S-(alquilo). Los términos "haloalcoxi" y "tiohaloalcoxi" se refieren a -O-(haloalquilo) y -S-(haloalquilo), respectivamente. El término "sulfhidrido" se refiere a -SH.

El término "aralquilo" se refiere a una fracción alquilo en la que se sustituye un átomo de hidrógeno de alquilo por un grupo de arilo. Uno de los carbonos de la fracción alquilo sirve de punto de unión del grupo aralquilo a otra fracción. Entre los ejemplos no limitativos de "aralquilo" se incluyen los grupos bencilo, 2-feniletilo y 3-fenilpropilo.

El término "alquenilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene el número indicado de átomos de carbono y que presenta uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Entre los grupos alquenilo pueden incluirse, p. ej., vinilo, alilo, 1-butenilo y 2-hexenilo. En algunas realizaciones, un alquenilo es un alquenilo C₂₋₆.

El término "alquinilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene el número indicado de átomos de carbono y que presenta uno o más triples enlaces carbono-carbono. Entre los grupos alquinilo pueden incluirse, p. ej., etinilo, propargilo, 1-butinilo y 2-hexinilo. En algunas realizaciones, un alquinilo es un alquinilo C₂₋₆.

El término "heterociclo", "heterociclilo" o "heterocíclico" tal como se utiliza en la presente memoria excepto en donde se indique, representa un sistema de anillos heterocíclico monocíclico de 4, 5, 6 o 7 elementos o bicíclico estable de 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 elementos, que comprende por lo menos un anillo no aromático (es decir, saturado o parcialmente insaturado) que consiste en átomos de carbono y entre uno y cuatro, preferentemente tres, heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, en el que los átomos de nitrógeno y azufre pueden opcionalmente oxidarse en forma de N-óxido, sulfóxido o sulfona, y en el que los átomos de nitrógeno opcionalmente pueden estar cuaternizados. Un heterociclo puede unirse mediante un átomo de carbono anular o, si está disponible, mediante un átomo de nitrógeno anular. Los sistemas anulares heterocíclicos bicíclicos pueden ser uno o más sistemas de anillos heterocíclicos bicíclicos espiro. En algunas realizaciones, heterociclilo es monocíclico con 4 a 7, preferentemente 4 a 6, átomos anulares, de los cuales 1 o 2 son heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S. En algunas realizaciones, un grupo heterociclilo es bicíclico, y en este caso, el segundo anillo puede ser un anillo aromático o no aromático que consiste en átomos de carbono y entre uno y cuatro, preferentemente hasta tres, heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S, o el segundo anillo puede ser un anillo de benceno, o un "cicloalquilo" o un "cicloalquenilo", tal como se define en la presente memoria. Entre los ejemplos de dichos grupos heterocíclicos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, azetidina, cromán, dihidrofurano, dihidropirano, dioxano, dioxolano, hexahidroazepina, imidazolidina, imidazolina, indolina, isocromán, isoindolina, isotiazolina, isotiazolidina, isoxazolina, isoxazolidina, morfolina, oxazolina, oxazolidina, oxetano, piperazina, piperidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, dihidropiridazina, pirano, pirazolidina, pirazolina, pirrolidina, pirrolina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, tiamorfolina, tetrahidrotiofeno, tiazolina, tiazolidina, tiomorfolina, tietano, tiolano, sulfolano, 1,3-dioxolano, 1,3-oxazolidina, 1,3-tiazolidina, tetrahidrotiopirano, tetrahidrotriazina, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, hexahidrotriazina, tetrahidrooxazina, tetrahidropirimidina, perhidroazepina, perhidro-1,4-diazepina, perhidro-1,4-oxazepina, 7-azabicyclo[2.2.1]heptano, 3-azabicyclo[3.2.0]heptano, 7-azabicyclo[4.1.0]heptano, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, tropano, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano, dihidrobenzofurano, dihidrobenzimidazolilo, dihidrobenzoxazol y dihidrobenzotiazolilo, y N-óxidos o sulfonas o sulfóxidos de los mismos.

El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo monocíclico, bicíclico, tricíclico u otro policíclico saturado que presenta el número indicado de átomos anulares de carbono. Los cicloalquilos multicíclicos pueden ser sistemas de anillos fusionados, puenteados o espiro. Entre los grupos de cicloalquilo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, norbornilo (bicyclo[2.1.1]heptilo), decalinilo, adamantilo, espiropentilo, bicyclo[2.1.0]pentilo, bicyclo[3.1.0]hexilo, espiro[2.4]heptilo, espiro[2.5]octilo, bicyclo[5.1.0]octilo, espiro[2.6]nonilo, bicyclo[2.2.0]hexilo, espiro[3.3]heptilo, bicyclo[4.2.0]octilo, bicyclo[2.2.2]octilo y espiro[3.5]nonilo. En algunas realizaciones, el cicloalquilo es un cicloalquilo C₃₋₈ monocíclico. En otras realizaciones, el cicloalquilo es un cicloalquilo C₅₋₁₂ bicíclico o tricíclico. En otras realizaciones, el cicloalquilo es un cicloalquilo C₅₋₁₂ espirocíclico.

El término "cicloalquenilo" se refiere a grupos de hidrocarburo monocíclico, bicíclico, tricíclico u otros policíclicos, parcialmente insaturados. Un carbono anular (p. ej., saturado o insaturado) es el punto de unión del sustituyente cicloalquenilo. Entre las fracciones de cicloalquenilo pueden incluirse, p. ej., ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo o norbornenilo. En algunas realizaciones, un cicloalquenilo es un cicloalquenilo C₄₋₁₀. En otras realizaciones, un cicloalquenilo es un cicloalquenilo C₄₋₆. En algunas realizaciones, un cicloalquenilo es monocíclico. En algunas realizaciones, un cicloalquenilo es bicíclico.

El término "arilo" tal como se utiliza en la presente memoria pretende referirse a cualquier anillo de carbonos monocíclico o bicíclico estable de hasta 6 elementos en cada anillo, en el que por lo menos un anillo es aromático. Entre los ejemplos de arilo se incluyen fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo o bifenilo.

El término "heteroarilo", tal como se utiliza en la presente memoria excepto en donde se indique, representa un sistema de anillos monocíclico de 5, 6 o 7 elementos o bicíclico fusionado de 9 o 10 elementos estable, que comprende por lo menos un anillo no aromático que consiste en átomos de carbono y entre uno y cuatro, preferentemente hasta tres, heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, en el que los átomos de nitrógeno y azufre pueden opcionalmente estar oxidados, y en el que el heteroátomo de nitrógeno opcionalmente puede estar cuaternizado. En el caso de un "heteroarilo" que sea un grupo bicíclico, el segundo anillo no es necesario que sea aromático y no es necesario que comprenda un heteroátomo. De acuerdo con lo anterior, "heteroarilo" bicíclico incluye, por ejemplo, un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 elementos estable que consiste en átomos de carbono y entre uno y cuatro, preferentemente hasta tres, heteroátomos, tal como se ha definido inmediatamente antes, fusionado con un anillo de benceno, o un segundo "heteroarilo" monocíclico, o un "heterociclilo", un "cicloalquilo" o un "cicloalquenilo", tal como se ha definido anteriormente. Entre los ejemplos de grupos heteroarilo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, bencimidazol, benzopirazol, bencisotiazol, bencisoxazol, benzofurano, isobenzofurano, benzotiazol, benzotiofeno, benzotriazol, benzoxazol, cinolina, furano, furazano, imidazol, indazol, indol, indolizina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, ftalazina, pteridina, purina, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol,

quinazolina, quinolina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazina, triazol, bencimidazol, benzotiadiazol, isoindol, pirrolopiridinas, imidazopiridinas, tales como imidazo[1,2-a]piridina, pirazolopiridina, pirrolopirimidina y N-óxidos de los mismos.

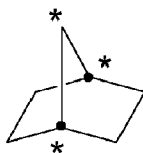
- 5 El término "acilo", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a aquellos grupos derivados de un ácido orgánico mediante la eliminación de la parte hidroxil del ácido. De acuerdo con lo anterior, acilo pretende incluir, por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, decanoilo, pivaloilo, benzoilo y similares.

- 10 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "fusionado" se refiere a la conectividad entre dos anillos en la que dos átomos contiguos que comparten por lo menos un enlace (saturado o insaturado) son comunes a los anillos. Por ejemplo, en la estructura siguiente, los anillos A y B están fusionados.

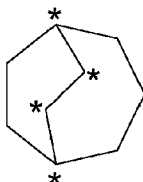


- 15 Entre los ejemplos de estructuras de anillos fusionados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, decahidronaftaleno, 1H-indol, quinolona, cromano, biciclo[2.1.0]pentano y 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno.

- 20 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "puenteado" se refiere a la conectividad en la que se comparten tres o más átomos entre dos anillos. Las estructuras siguientes:

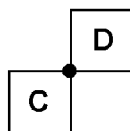


y



- 25 son ejemplos de anillos "puenteados" debido a que los átomos indicados están compartidos entre por lo menos dos anillos. Entre los ejemplos de estructuras de anillos puenteados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, biciclo[1.1.1]pentano, 2-oxabicyclo[1.1.1]pentano, 5-azabicyclo[2.1.1]hexano, 6-azabicyclo[3.1.1]heptano, adamantano y norbornano.

- 30 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "espiro" se refiere a la conectividad entre dos anillos en la que los anillos solo presentan un anillo en común. Por ejemplo, en la estructura:



- 35 los anillos C y D están unidos mediante una conexión espiro. Entre los ejemplos de estructuras de anillos conectadas mediante espiro se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, espiro[3.3]heptano, 2,6-diazaspiro[3.3]heptano, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano, espiro[4.5]decano y 2,6-dioxaspiro[3.3]heptano.

- 40 Para cada uno de los radicales orgánicos definidos anteriormente, puede sustituirse opcionalmente cualquier átomo, p. ej., con uno o más sustituyentes.

- 45 A menos que se indique lo contrario, en donde se ilustra un enlace en una estructura química con , pretende hacerse referencia a que el enlace está situado en un estereocentro en el que la estructura puede presentar la configuración S o R, tal como se entiende en el sistema de Cahn-Ingold de denominación de enantiómeros. Por ejemplo, la notación puede indicar que el enlace en la posición dada puede ser un

o un . La presencia de  no limita el compuesto ejemplificado a solo un racemato, sino que puede incluir todas las posibles estereoisomerías." data-bbox="113 128 908 155"/>

Se entiende que en las fórmulas estructurales que contienen la variable Y en la que Y puede ser -NHC(O)-, se pretende que el grupo sea unidireccional, es decir, el carbonilo está unido al nitrógeno para formar un grupo urea.

El término "tratando", "tratar" o "tratamiento" se refiere de manera general a controlar, aliviar, mejorar o ralentizar el progreso o la eliminación de una afección nombrada una vez que se ha establecido la afección. Además de su significado habitual, el término "prevenir", "previniendo" o "prevención" también se refiere a retrasar la aparición o reducir el riesgo de desarrollar una afección nombrada o de un proceso que puede llevar a la afección, o la recurrencia de síntomas de una afección.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" es una cantidad suficiente para producir resultados clínicos beneficiosos o deseados. Puede administrarse una cantidad eficaz en una o más administraciones. Una cantidad eficaz normalmente resulta suficiente para paliar, mejorar, estabilizar, revertir, ralentizar o retrasar la progresión del estado de enfermedad.

Formas de compuesto y sales.

Los compuestos de la presente exposición pueden contener uno o más centros asimétricos y, de esta manera, ocurren como racematos y mezclas racémicas, mezclas enantioméricamente enriquecidas, enantiómeros individuales, diastereómeros individuales y mezclas diastereoméricas. Los compuestos de la presente exposición pueden estar presentes, por su propia naturaleza de centros asimétricos o por restricción del giro, en la forma de isómeros (p. ej., enantiómeros o diastereómeros).

También se apreciará que, en presencia de dos o más centros asimétricos en los compuestos de la exposición, con frecuencia serán posibles varios diastereómeros y enantiómeros de las estructuras ejemplificadas, y que los diastereómeros puros y los enantiómeros puros representan realizaciones preferentes. Se pretende que los estereoisómeros puros, los diastereómeros puros, los enantiómeros puros y las mezclas de los mismos se encuentren comprendidos dentro del alcance de la exposición.

Todos los isómeros, estén separados, sean puros, parcialmente puros o estén en mezcla racémica, de los compuestos de la presente exposición, se encuentren comprendidos dentro del alcance de la presente exposición. La purificación de dichos isómeros y la separación de dichas mezclas isoméricas puede llevarse a cabo mediante técnicas estándares conocidas de la técnica. Por ejemplo, pueden separarse mezclas diastereoméricas en isómeros individuales mediante procedimientos cromatográficos o cristalización, y pueden separarse los racematos en los enantiómeros respectivos mediante procedimientos cromatográficos en fases quirales o mediante resolución.

Entre los compuestos de la presente exposición se incluyen los isómeros todo cis, trans, syn, anti, entgegen (E) y zusammen (Z), así como las mezclas de los mismos. Los compuestos de la presente exposición también pueden representarse en múltiples formas tautoméricas; en tales casos, la presente exposición incluye explícitamente todas las formas tautoméricas de los compuestos indicados en la presente memoria, aunque podría representarse únicamente una sola forma tautomérica. Además, en donde un término utilizado en la presente exposición comprenda un grupo que pueda tautomerizarse, se encuentran explícitamente incluidas todas las formas tautoméricas en el mismo. Por ejemplo, un heteroarilo sustituido con hidroxilo incluye 2-hidroxipiridina, así como 2-piridona, 1-hidroxiisquinolina, así como 1-oxo-1,2-dihidroisquinolina, y similares. La totalidad de dichas formas isoméricas de dichos compuestos se encuentra expresamente incluida en la presente exposición.

Entre los compuestos de la presente exposición se incluyen los compuestos mismos, así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales, en su caso. Las sales para los fines de la presente exposición preferentemente son sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos según la presente exposición. Las sales que no son ellas mismas adecuadas para usos farmacéuticos pero que pueden utilizarse, por ejemplo, para el aislamiento o la purificación de los compuestos según la exposición también se encuentran incluidas. Puede formarse una sal, por ejemplo, entre un anión y un sustituyente cargado positivamente (p. ej., un amino) en un compuesto indicado en la presente memoria. Entre los aniones adecuados se incluyen cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato, citrato, metanosulfonato, trifluoroacetato y acetato. De manera similar, también puede formarse una sal entre un catión y un sustituyente cargado negativamente (p. ej., carboxilato) en un compuesto indicado en la presente memoria. Entre los cationes adecuados se incluyen ion sodio, ion potasio, ion magnesio, ion calcio y un catión amonio, tal como ion tetrametilamonio.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados en los que se modifica el compuesto parental mediante la preparación de sales de ácido o base del mismo. Entre los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, sales minerales o de ácido orgánico de residuos básicos, tales como aminas; sales de álcali u orgánicas de residuos ácidos, tales como ácidos carboxílicos, y similares. En el caso de que el compuesto de la presente exposición sea básica, entre las sales farmacéuticamente aceptables se incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del

compuesto parental formado, por ejemplo a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, entre dichas sales no tóxicas convencionales se incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos, tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfónico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares, y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como los ácidos acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pámico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, bencenosulfónico, toluenosulfónico, naftalenodisulfónico, metanosulfónico, etanosulfónico, etanodisulfónico, canforsulfónico, glucónico, mandélico, mícico, pantoténico, oxálico, isetiónico y similares.

En el caso de que el compuesto de la presente exposición sea ácido, pueden prepararse sales a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases inorgánicas y orgánicas. Entre dichas sales que pueden prepararse se incluyen sal de litio, sal sódica, sal potásica, sal de magnesio, sal cálcica, sal dicitclohexilamina, sal N-metil-D-glucamina, sal tris(hidroximetil)metilamina, sal arginina, sal lisina y similares.

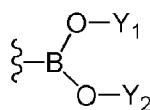
Pueden encontrarse listas de sales adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, página 1418; S. M. Berge et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19; and "Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use. A Handbook"; Wermuth, C. G. y Stahl, P. H. (eds.) Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002 [ISBN 3-906390-26-8].

Los solvatos en el contexto de la presente exposición se designan como aquellas formas de los compuestos según la presente exposición que forman un complejo en el estado sólido o líquido mediante coordinación estequiométrica con moléculas de solvente. Los hidratos son una forma específica de solvatos, en la que la coordinación tiene lugar con agua. Los hidratos son solvatos preferentes en el contexto de la presente exposición. La formación de solvatos se describe en mayor detalle en: "Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry"; Reichardt, C. and Welton T.; John Wiley & Sons, 2011 [ISBN: 978, 3-527 (32473)]. El experto ordinario en la materia reconocería los solvatos de la presente exposición.

La presente exposición comprende, además, todas las variantes isotópicas adecuadas de los compuestos según la presente exposición, sean radioactivos o no. Una variante isotópica de un compuesto según la presente exposición se entiende que se refiere a un compuesto en el que por lo menos un átomo dentro del compuesto según la presente exposición se ha intercambiado por otro átomo del mismo número atómico, aunque con una masa atómica diferente que la masa atómica que habitual o predominantemente ocurre naturalmente. Son ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en un compuesto según la presente exposición, los de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor, cloro, bromo y yodo, tales como ^2H (deuterio), ^3H (tritio), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{129}I y ^{131}I . Las variantes isotópicas particulares de un compuesto según la presente exposición, especialmente aquellas en las que se ha incorporado uno o más isótopos radioactivos, pueden resultar beneficiosas, por ejemplo, para el examen del mecanismo de acción o la distribución del compuesto activo en el cuerpo. Debido a la preparabilidad y detectabilidad comparativamente sencilla, resultan adecuados para este propósito especialmente los compuestos marcados con los isótopos ^3H , ^{14}C y/o ^{18}F . Además, la incorporación de isótopos, por ejemplo de deuterio, puede conllevar beneficios terapéuticos particulares como consecuencia de la mayor estabilidad metabólica del compuesto, por ejemplo, una extensión de la semivida en el cuerpo o una reducción de la dosis de activo requerida. Por lo tanto, dichas modificaciones de los compuestos según la presente exposición también pueden constituir una realización preferente de la presente exposición. En algunas realizaciones, los átomos de hidrógeno de los compuestos indicados en la presente memoria pueden sustituirse por átomos de deuterio. Pueden prepararse variantes isotópicas de los compuestos según la presente exposición mediante procedimientos conocidos por el experto en la materia, por ejemplo mediante los métodos descritos posteriormente y los métodos descritos en los ejemplos de trabajo, mediante la utilización de las modificaciones isotópicas correspondientes de los reactivos particulares y/o compuestos de partida de los mismos.

Los profármacos de los compuestos de fórmula I generalmente son precursores de fármacos que, tras la administración en un sujeto, se convierten en una especie activa, o más activa, mediante algún proceso, tal como la conversión mediante hidrólisis química o una ruta metabólica. De esta manera, en los métodos de tratamiento, los términos "administración de" o "administrando un" compuesto comprenderán el tratamiento de las diversas afecciones descritas con el compuesto dado a conocer específicamente o con un compuesto que podría no darse a conocer específicamente pero que resulta convertido en el compuesto especificado in vivo tras la administración en el paciente. Se describen procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármaco adecuados en, por ejemplo, "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985 (Amsterdam, NL). Entre los ejemplos de profármacos se incluyen ésteres de alquilo C_{1-6} de grupos de ácido carboxílico y ésteres de ácidos borónicos, que, tras la administración en el sujeto, son capaces de proporcionar compuestos activos.

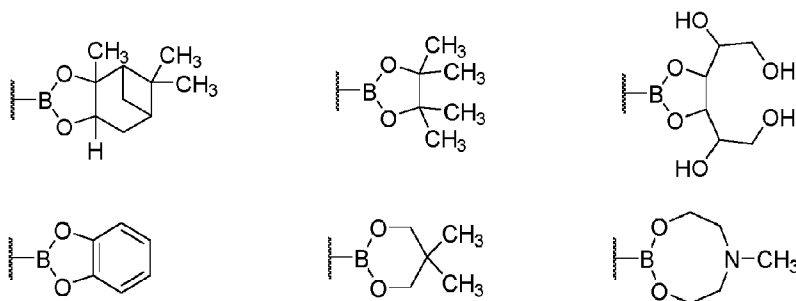
Los ésteres de ácidos borónicos se ilustran mediante la fórmula II:



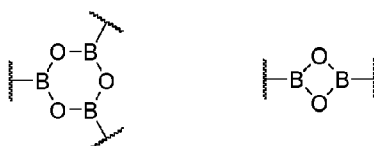
II

en la que:

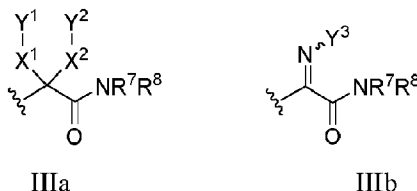
Y₁ e Y₂ se seleccionan, cada uno independientemente, de entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclo C₁₋₆, arilo y heteroarilo, o Y₁ y Y₂ se unen entre sí para formar el grupo $\xi-Y_1-Y_2-\xi$ que representa un alquilo C₂₋₆ sustituido opcionalmente en el que un átomo de carbono puede sustituirse por O, S o N-CH₃, cicloalquilo C₅₋₁₂ sustituido opcionalmente, heterociclo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente o heteroarilo sustituido opcionalmente. Entre los sustituyentes opcionales se incluyen, por ejemplo, hidroxilo, halógeno y alcoxi C₁₋₃. Tal como apreciará el experto en la materia, las líneas onduladas describen el punto en el que la fracción mostrada se une a la molécula parental. A modo de ilustración de los ésteres de ácido borónico:



Y₁ y Y₂ también pueden representar -B-O-B- para formar un trioxatriborinano de 6 elementos o -B- para formar un dioxadiboretano de 4 elementos.



En algunas realizaciones, en las que W de fórmula I es -C(O)C(O)NR⁷R⁸ (cetoamidas), pueden prepararse los compuestos de fórmula I en forma de profármacos. Entre los ejemplos de profármacos de cetona se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, ketimina, oxima, aminal, cetel, hemiaminal, hemiacetal, tiocetal, cetona hidratada, que, tras la administración en el sujeto, son capaces de proporcionar compuestos activos. Los derivados carbonilo de las cetoamidas se ilustran mediante las fórmulas IIIa y IIIb:



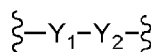
IIIa

IIIb

en las que:

X₁ y X₂ se seleccionan, cada uno independientemente, de entre O, N y S;

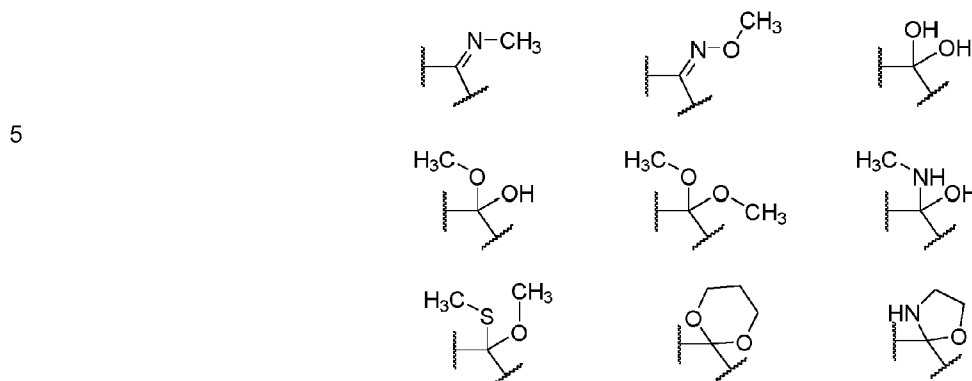
Y₁ y Y₂ se seleccionan, cada uno independientemente, de entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclo C₁₋₆, o Y₁ y Y₂ se unen entre sí para formar el grupo:



en el que Y₁ y Y₂ forman un alquilo C₂₋₆ sustituido opcionalmente, o un heterociclo sustituido opcionalmente. Entre los sustituyentes opcionales se incluyen, por ejemplo, hidroxilo, halógeno y alcoxi C₁₋₃.

Y₃ es H, alquilo C₁₋₄, OH o O-alquilo C₁₋₄.

A modo de ilustración de los profármacos cetonas:



10 *Composiciones farmacéuticas.*

La expresión "composición farmacéutica" tal como se utiliza en la presente memoria pretende comprender un producto que comprende uno o más ingredientes activos y el ingrediente o ingredientes inertes que constituyen el portador, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, acomplejamiento o agregación de dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. De acuerdo con lo anteriormente expuesto, las composiciones farmacéuticas de la presente exposición comprenden cualquier composición preparada mediante la mezcla de un compuesto de la presente exposición, o una sal, o solvato o solvato de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

La expresión "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a un portador o un adyuvante que puede administrarse en el paciente junto con un compuesto de la presente exposición, o una sal, solvato o sal del solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y que no destruye la actividad farmacológica del mismo y resulta no tóxica al administrarla en dosis suficientes para administrar una cantidad terapéutica del compuesto.

La cantidad administrada depende de la formulación del compuesto, la vía de administración, etc. y generalmente se determina empíricamente mediante ensayos rutinarios, y se producirán necesariamente variaciones según la diana, el huésped y la vía de administración, etc. Generalmente, la cantidad de compuesto activo en una dosis unitaria de preparación puede modificarse o ajustarse entre aproximadamente 1, 3, 10 o 30 y aproximadamente 30, 100, 300 o 1000 mg según la aplicación particular. Por comodidad la dosis diaria total puede dividirse y administrarse en partes durante el día, si se desea.

Las composiciones farmacéuticas de la presente exposición para inyección comprenden soluciones acuosas o no acuosas, dispersiones, suspensiones o emulsiones estériles farmacéuticamente aceptables, así como polvos estériles para la reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles inmediatamente antes del uso. Entre los ejemplos de portadores, diluyentes, solventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados se incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares) y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva), y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. Puede mantenerse la fluidez correcta, por ejemplo mediante la utilización de materiales de recubrimiento, tales como la lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, y mediante la utilización de surfactantes.

Dichas composiciones farmacéuticas pueden contener, además, adyuvantes, tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos puede garantizarse mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo parabeno, clorobutanol, ácido fenol-sorbico y similares. También puede resultar deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro sódico y similares. También puede conseguirse la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable mediante la inclusión de agentes que retrasan la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina. Si se desea, y para una distribución más eficaz, los compuestos pueden incorporarse en sistemas de administración de liberación lenta o dirigida, tales como matrices de polímeros, liposomas y microesferas.

Las composiciones farmacéuticas que son formulaciones inyectables pueden esterilizarse mediante, por ejemplo, filtración a través de un filtro de retención bacteriana o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de la utilización.

Entre las formas de administración sólidas de las composiciones farmacéuticas de la invención para la administración

oral se incluyen cápsulas, tabletas, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas de administración sólidas, el ingrediente activo se mezcla con por lo menos un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable inerte, tal como citrato sódico o fosfato dicálcico y/o a) agente de carga o extensores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) ligantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidina, sacarosa y acacia, c) humectantes, tales como glicerol, d) agentes desintegrantes, tales como agar agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato sódico, e) agentes de retardo de la solución, tales como parafina, f) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita, e i) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico y mezclas de los mismos. En el caso de las cápsulas, tabletas y píldoras, la forma de administración puede comprender además agentes tamponadores.

Las composiciones farmacéuticas sólidas de un tipo similar también pueden utilizarse como agentes de carga en cápsulas rellenas de gelatina blanda y dura utilizando excipientes tales como lactosa, o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Las formas de administración sólidas de las composiciones farmacéuticas de la invención de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cápsulas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificadores y también pueden ser de una formulación con la que liberan el ingrediente o ingredientes activos solo, o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente de manera retardada. Entre los ejemplos de composiciones farmacéuticas de inclusión que pueden utilizarse se incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Los compuestos activos también pueden encontrarse en forma microencapsulada, en caso apropiado, con uno o más de los excipientes anteriormente indicados.

Entre las formas de administración líquidas para las composiciones farmacéuticas para la administración oral se incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de administración líquidas pueden contener diluyentes inertes utilizados comúnmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizadores y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitán y mezclas de los mismos.

Aparte de los diluyentes inertes, las composiciones farmacéuticas orales también pueden incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes.

Las suspensiones de los compuestos de la invención, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión, tales como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilén-sorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar agar y tragacanto y mezclas de los mismos.

Las composiciones farmacéuticas para la administración rectal o vaginal preferentemente son supositorios que pueden prepararse mediante la mezcla de los compuestos con excipientes o portadores no irritantes adecuados, tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera supositoria que son sólidas a temperatura ambiente pero líquidas a temperatura corporal y, por lo tanto, se funden en el recto o cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

Entre las formas de dosis para la administración tópica de un compuesto o composición farmacéutica de la presente exposición se incluyen polvos, parches, esprays, pomadas e inhalantes. El compuesto activo puede mezclarse bajo condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable, y con cualesquiera conservantes, tampones o propelentes necesarios que puedan requerirse.

Entre las formas de dosis para la aplicación en el ojo se incluyen soluciones, suspensiones, pomadas, geles, emulsiones, tiras, insertos, tales como lentes de contacto, e implantes, que pueden administrarse por vía tópica, intravítrea, periocular y similares.

Usos.

La presente exposición se refiere a nuevos derivados heterocíclicos de prolinamida de fórmula I, y a sales, solvatos y sales de solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, que resultan útiles para la prevención (p. ej., el retraso de la aparición o la reducción del riesgo de desarrollar) y el tratamiento (p. ej., el control, alivio o ralentización de la progresión) de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) y enfermedades oculares relacionadas. Entre estas enfermedades se incluyen la DMAE seca, la DMAE húmeda, atrofia geográfica, retinopatía diabética, retinopatía

de la prematuridad, vasculopatía coroidea polipoide, edema macular diabético (EMD), otras retinopatías, tales como neovascularización coroidea (NVC), membrana neovascular coroidea (MNVC), edema macular cistoide (EMC), membrana epirretiniana (MER) y perforación macular; cambios hipertróficos del epitelio pigmentario retiniano (EPr), cambios atróficos del epitelio pigmentario retiniano, desprendimiento retiniano, oclusión de la vena coroidea, oclusión de la vena retiniana, angiogénesis corneal tras, por ejemplo, queratitis, trasplante de córnea o queratoplastia, angiogénesis corneal debido a la hipoxia (p. ej., inducido por el uso extensivo de lentes de contacto), pterigión de la conjuntiva, edema subretiniano, edema intrarretiniano, enfermedad de Stargardt y degeneración de células retinianas o fotorreceptoras. La presente exposición dada a conocer en la presente memoria se refiere además a métodos de prevención, ralentización del progreso y tratamiento de DMAE seca, DMAE húmeda, atrofia geográfica, retinopatía diabética, retinopatía de la prematuridad, vasculopatía coroidea polipoide, edema macular diabético (EMD), otras retinopatías, tales como neovascularización coroidea (NVC), membrana neovascular coroidea (MNVC), edema macular cistoide (EMC), membrana epirretiniana (MER) y perforación macular; cambios hipertróficos del epitelio pigmentario retiniano (EPr), cambios atróficos del epitelio pigmentario retiniano, desprendimiento retiniano, oclusión de la vena coroidea, oclusión de la vena retiniana, angiogénesis corneal tras, por ejemplo, queratitis, trasplante de córnea o queratoplastia, angiogénesis corneal debido a la hipoxia (p. ej., inducido por el uso extensivo de lentes de contacto), pterigión de la conjuntiva, edema subretiniano, edema intrarretiniano, enfermedad de Stargardt y degeneración de células retinianas o fotorreceptoras, que comprende: la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto de la presente exposición. Los compuestos de la presente exposición son inhibidores de HTRA1. De esta manera, los compuestos de la presente exposición resultan útiles para la prevención y el tratamiento de un amplio abanico de enfermedades mediadas (total o parcialmente) por HTRA1. Los compuestos de la presente exposición también resultan útiles para inhibir la actividad de la HTRA1 proteasa en el ojo y en otros sitios. En virtud de su perfil de actividad, los compuestos de la presente exposición resultan particularmente adecuados para el tratamiento y/o la prevención de trastornos oculares, tales como la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), tal como la DMAE húmeda o la DMAE seca, la atrofia geográfica, la retinopatía diabética, la enfermedad de Stargardt, la neovascularización coroidea (NVC) y el edema macular diabético (EMD).

Además, los compuestos de la presente exposición podrían resultar útiles en el tratamiento de otras enfermedades en las que podría participar HTRA1, incluyendo la proliferación angiomasosa retiniana, la proliferación foveomacular, las enfermedades músculoesqueléticas, incluyendo la osteoartritis, la artritis reumatoide con degeneración de los discos vertebrales, la distrofia muscular y la osteoporosis, y el tratamiento de los condrocitos autólogos previamente a la implantación intraarticular.

Administración.

Los compuestos y composiciones descritos en la presente memoria pueden administrarse, por ejemplo, por vía oral, parenteral (p. ej., subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional y mediante técnicas de inyección o infusión intracraneal), mediante spray de inhalación, mediante vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal, mediante un reservorio implantado, mediante inyección, por vía subdérmica, intraperitoneal, transmucosal o en una preparación oftálmica, con una dosis comprendida entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 1000 mg/kg (p. ej., de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 100 mg/kg, de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 100 mg/kg, de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 100 mg/kg, de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 mg/kg) cada 4 a 120 horas, o de acuerdo con los requisitos del fármaco, forma de dosis y/o vía de administración particulares. La interrelación de dosis para animales y seres humanos (en miligramos por metro cuadrado de superficie corporal) ha sido descrita por Freireich et al., Cancer Chemother. Rep. 50, 219-244 (1966). La superficie corporal puede determinarse aproximadamente a partir de la altura y peso del paciente. Ver, p. ej., Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, N.Y., 537 (1970). En determinadas realizaciones, las composiciones se administran por vía oral o mediante inyección. Los métodos en la presente memoria contemplan la administración de una cantidad eficaz de compuesto o composición de compuesto para alcanzar el efecto deseado o indicado. Habitualmente, las composiciones farmacéuticas de la presente exposición se administran entre aproximadamente 1 y aproximadamente 6 veces al día, o alternativamente, en forma de una infusión continua. Dicha administración puede utilizarse como terapia crónica o aguda.

Pueden resultar necesarias dosis más bajas o altas que las indicadas anteriormente. Los regímenes de dosis y tratamiento específicos para cualquier paciente particular dependerán de una diversidad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico utilizado, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo, la dieta, el momento de la administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad y el curso de la enfermedad, y la predisposición del paciente a la enfermedad y el criterio del médico responsable del tratamiento.

Entre las formas de administración se incluyen entre aproximadamente 0,001 miligramos y aproximadamente 2.000 miligramos (incluyendo, entre aproximadamente 0,001 miligramos y aproximadamente 1.000 miligramos, entre aproximadamente 0,001 miligramos y aproximadamente 500 miligramos, entre aproximadamente 0,01 miligramos y aproximadamente 250 miligramos, entre aproximadamente 0,01 miligramos y aproximadamente 100 miligramos, entre aproximadamente 0,05 miligramos y aproximadamente 50 miligramos, y entre aproximadamente 0,1 miligramos y aproximadamente 25 miligramos) de un compuesto de fórmula I (y/o un compuesto de cualquiera de las demás fórmulas indicadas en la presente memoria) o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo, tal

como se define a lo largo de la presente memoria. Entre las formas de administración pueden incluirse, además, un portador farmacéuticamente aceptable y/o un agente terapéutico adicional.

Con respecto a la preparación oftálmica, debido a que la DMAE y enfermedades relacionadas (incluyendo la DMAE seca, la DMAE húmeda, la atrofia geográfica, la retinopatía diabética, la retinopatía de la prematuridad, la vasculopatía coroidea polipoide y la degeneración de células retinianas o fotorreceptoras) afectan principalmente al fondo del ojo, la administración local, tal como la administración tópica, la administración transcleral de fármaco y la administración intravítrea, podrían resultar preferentes a la administración sistémica. La administración intravítrea puede dividirse adicionalmente en inyección intravítrea e implantes intravítreos. De ellos, aparentemente la inyección intravítrea es la más ampliamente utilizada. Entre los productos que utilizan la inyección intravítrea se incluyen Trivaris® (acetónido de triamcinolona), Triescence® (acetónido de triamcinolona, Alcon Fort Worth, TX), Macugen® (pegaptanib sódico, Bausch and Lomb, Rochester, NY), Lucentis® (inyección de ranibizumab, Genentech, South San Francisco, CA), Ozurdex® (dexametasona, Allergan, Inc., Irvine, CA) y Iluvien® (acetónido de flucinolona, Alimera Sciences, Alpharetta, GA). El intervalo de dosis preferente para la administración local en el fondo del ojo es de entre 0,001 mg y 100 mg (incluyendo entre aproximadamente 0,01 miligramos y aproximadamente 500 miligramos, entre aproximadamente 0,05 miligramos y aproximadamente 250 miligramos, entre aproximadamente 0,05 miligramos y aproximadamente 100 miligramos, entre aproximadamente 0,1 miligramos y aproximadamente 50 miligramos, entre aproximadamente 0,1 miligramos y aproximadamente 25 miligramos, y entre aproximadamente 0,1 miligramos y aproximadamente 10 miligramos). Entre las referencias sobre la cuestión de la administración oftálmica de fármaco se incluyen:

- Kompella U.B. et al., Recent Advances in Ophthalmic Drug Delivery, Ther. Deliv. 1(3), 2010. 435-456;
 Gaudana R. et al., Ocular Drug Delivery, AAPS Journal, vol. 12, n.º 3: 348-360 (2010);
 Haghjou N. et al., Sustained Release Intraocular Drug Delivery Devices for Treatment of Uveitis, J. Ophthalmic Vis. Res. 2011; 6 (4): 317-329;
 Kuno N. y Fujii S. Recent Advances in Ocular Drug Delivery Systems, Polymers (2011), 3:193-221;
 Patel A. et al., Ocular Drug Delivery Systems: An Overview, World J. Pharmacol. (2013) 2:47-64;
 Morrison P. W. J. y Khutoryanskiy V. V. Advances in Ophthalmic Drug Delivery, Ther. Deliv. (2014) 5:1297-1315;
 Chen H. Recent Developments in Ocular Drug Delivery, J. Drug Target (2015), 23:597-604.

Para el tratamiento y/o la prevención de los trastornos oculares, tal como se ha indicado anteriormente, la vía preferente para administrar los compuestos de la presente exposición es la vía tópica en el ojo o mediante un sistema de administración ocular de fármaco. Las inyecciones intraoculares son otro modo de administrar los compuestos de la presente exposición que resulta adecuado para dichos fines.

La administración en zonas internas del ojo puede llevarse a cabo mediante inyección, utilizando una cánula u otro dispositivo invasivo que se ha diseñado para introducir cantidades medidas con precisión de una formulación deseada en un compartimiento o tejido particular dentro del ojo (p. ej., la cámara posterior o la retina). La inyección intraocular puede llevarse a cabo en el humor vítreo (intravítrea), bajo la conjuntiva (subconjuntival), detrás del ojo (retrobulbar), en la esclerótida o bajo la cápsula de Tenon (subtenon) y puede encontrarse en forma de un depósito. Otras vías intraoculares de administración y sitios y formas de inyección también se encuentran contempladas y comprendidas dentro del alcance de la presente exposición.

Los compuestos según la presente exposición pueden formularse de una manera conocida por el experto en la materia a fin de proporcionar una administración adecuada en el fondo del ojo, que puede ser mediante administración periódica, tal como con gotas oculares, o mediante la utilización de un sistema de administración para proporcionar una liberación controlada, tal como una liberación lenta, de los compuestos según la presente exposición.

Entre las formulaciones oculares preferentes para los compuestos de la presente exposición se incluyen soluciones acuosas, suspensiones o geles de dichos compuestos en la forma de gotas de líquido, lavados líquidos, esprays, pomadas o geles, en una mezcla con excipientes adecuada para la fabricación y uso de dichas formas de aplicación. Alternativamente, los compuestos de la presente exposición pueden aplicarse en el ojo mediante liposomas u otros sistemas de administración ocular que son conocidos de la técnica.

Pueden determinarse niveles de dosis apropiados mediante cualquier método adecuado que conozca el experto en la materia del tratamiento de las enfermedades oculares. Preferentemente, la sustancia activa se administra a una frecuencia de 1 a 4 veces al día para la administración tópica, o con menor frecuencia en el caso de que se utilice un sistema de administración de fármaco. Normalmente, una formulación ocular destinada a la aplicación ocular contiene el ingrediente activo en un intervalo de concentración de entre aproximadamente 0,001 % y 10 %.

Sin embargo, los niveles reales de las dosis y curso temporal de la administración de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de la presente exposición pueden modificarse de manera que se obtenga una cantidad del ingrediente activo que resulte eficaz para conseguir la respuesta terapéutica deseada en un paciente, composición y modo de administración particulares, sin resultar tóxicos para el paciente. Por lo tanto, puede resultar necesario apartarse de las cantidades indicadas, en particular como una función de la edad, sexo, peso corporal, dieta y estado de salud general del paciente, vía de administración, respuesta individual al ingrediente activo, naturaleza de la preparación y tiempo o intervalo durante el que tiene lugar la administración. De esta manera, puede resultar

satisfactorio en algunos casos el uso de menos que la cantidad mínima anteriormente mencionada, mientras que, en otros casos, debe excederse el límite superior indicado. Puede resultar recomendable en el caso de que se administren cantidades más grandes, dividir las dosis en múltiples dosis individuales a lo largo del día.

- 5 En un aspecto, los compuestos de la presente exposición pueden coadministrarse con uno o más agentes adicionales. Entre los agentes adicionales se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, Acuvail® (solución oftálmica de ketorolaco trometamina), AK-Con-A®/OcuHist® (maleato de feniramina-HCl de nafazolina, solución oftálmica), Akten® (HCl de lidocaína y gel oftálmico), Alamast® (pemirolast potásico, solución oftálmica), Alphagan® (tartrato de brimonidina, solución oftálmica), Bepreve® (besilato de bepotastina solución oftálmica), Besivance® (besifloxacin suspensión oftálmica), Betaxon® (HCl de levobetaxolol suspensión oftálmica), Cosopt® (HCl de dorzolamida - maleato de timolol, solución oftálmica), Cystaran® (HCl de cisteamina, solución oftálmica), Durezol® (difluprednato, emulsión oftálmica), Eylea® (aflibercept, inyección intravítrea), Jetrea® (ocriplasmina, inyección intravítrea), Lotemax® (etabonato de loteprednol, suspensión oftálmica), Lucentis® (ranibizumab, inyección), Lumigan® (bimatoprost, solución oftálmica), Macugen® (pegaptanib, inyección intravítrea), Ocuflox® (ofloxacin, solución oftálmica), Omidria® (inyección de fenilefrina y ketorolac), Ozurdex® (implante intravítrea de dexametasona), Quixin® (levofloxacin, solución oftálmica), Rescula® (unoprostone isopropilo, solución oftálmica al 0,15 %), Restasis® (emulsión oftálmica de ciclosporina), Salagen® (tabletas de HCl de pilocarpina), Travatan® (travoprost, solución oftálmica), Valcyte® (tabletas y solución oral de HCl de valganciclovir), Vistide® (tabletas de cidofovir), Visudyne® (inyección de verteporfina), Vitrasert® (implante de ganciclovir), Vitravene® (inyección de fomivirsén), Zioptan® (tafluprost, solución oftálmica), Zirgan® (ganciclovir, gel oftálmico) y Zymaxid® (gatifloxacin, solución oftálmica). Además, los compuestos de la exposición pueden coadministrarse con uno o más inhibidores de angiogénesis mediada por VEGF, tales como, por ejemplo, ACTB-1003 (Edding Pharm, CN), apatinib, axitinib, bevacizumab, bevasiranib, BMS-690514 (Bristol-Myers Squibb (BMS), NY), brivanib, cediranib, CT-322 (Adnexus/BMS, MA), dovitinib, lenvatinib, foretinib, KH-902/conbercept (aprobado en CN para la degeneración macular exudativa), linifanib, MGCD-265 (Mirati Therapeutics, CA), motesanib, elpamótide, pazopanib, pegaptanib, ranibizumab, regorafenib, ruboxistaurina, sorafenib, SU-14813 (Pfizer, CT), sunitinib, telatinib, TG-100801, tivozanib, TSU-68 (Taiho Pharmaceuticals, JP), vandetanib, vargatef, vatalanib y Carbometyx® (tabletas de cabozantinib, Exelixis, CA), o con inhibidores de otras rutas de señalización, tales como disulfiram, fenretinide, mecamilamina, PF-04523655 (Pfizer, CT), sonenpcizumab, tandospirona y volociximab.
- 30 Entre los agentes adicionales que pueden utilizarse para la coadministración se incluyen: vitaminas y antioxidantes conocidos, tales como AREDS/AREDS2 (suplementos utilizados en Age-Related Eye Disease Study/Study 2, National Eye Institute, US), ácidos grasos omega-3, luteína, zeaxantina, vitamina A; moduladores del ciclo visual, tales como emixustat (ACU-4429, Acucela, WA); agentes antiinflamatorios, tales como Illuvien® (acetónido de fluocinolona), sirolimus, Triesence®/Trivaris® (acetónido de triamcinolona); moduladores del complemento, tales como
- 35 lampalizumab, Soliris® (eculizumab, Alexion, CT); moduladores del amiloide, tales como GSK933776 (GlaxosmithKline, PA), RN6G (PF-04382923, Pfizer, CT) y moduladores del factor de crecimiento derivados de plaquetas, tales como, por ejemplo, Fovista® (pegpleranib, Ophthotech, NY).
- 40 En determinadas realizaciones, los agentes adicionales pueden administrarse por separado (p. ej., secuencialmente en diferentes regímenes solapados), como parte de un régimen de dosis múltiples, de los compuestos de la presente exposición (p. ej., uno o más compuestos de fórmula (I) y/o un compuesto de cualquiera de las demás fórmulas, incluyendo cualquier subgénero o compuestos específicos de las mismas. En otras realizaciones, dichos agentes pueden ser parte de una única forma de administración, mezclados junto con los compuestos de la presente exposición en una única composición. En todavía otra realización, dichos agentes pueden administrarse en forma de una dosis
- 45 separada que se administra aproximadamente a la vez que uno o más compuestos de fórmula (I) (y/o un compuesto de cualquiera de las demás fórmulas, incluyendo cualesquiera subgéneros o compuestos específicos de las mismas) (p. ej., simultáneamente con la administración de uno o más compuestos de fórmula (I) (y/o un compuesto de cualquiera de las demás fórmulas, incluyendo cualesquiera subgéneros o compuestos específicos de las mismas)). En el caso de que las composiciones de la presente exposición incluyan una combinación de un compuesto de la
- 50 fórmula indicada en la presente memoria y uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales, tanto el compuesto como el agente adicional pueden estar presentes a niveles de dosis de entre aproximadamente 1 % y 100 %, y más preferentemente de entre aproximadamente 5 % y 95 % de la dosis administrada normalmente en un régimen de monoterapia.
- 55 Las composiciones de la presente exposición pueden contener cualesquiera portadores, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales. En algunos casos, el pH de la formulación puede ajustarse con ácidos, bases o tampones farmacéuticamente aceptables para potenciar la estabilidad del compuesto formulado o su forma de administración.
- 60 Las composiciones de la presente exposición pueden administrarse por vía oral en cualquier forma de dosis oralmente aceptable, incluyendo, aunque sin limitación, cápsulas, tabletas, emulsiones y suspensiones acuosas, dispersiones y soluciones. En el caso de las tabletas para la utilización oral, entre los portadores utilizados comúnmente se incluyen lactosa y almidón de maíz. También se añaden típicamente agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para la administración oral en una forma de cápsula, entre los diluyentes útiles se incluyen lactosa y almidón de maíz
- 65 seco. En el caso de que se administren por vía oral suspensiones y/o emulsiones acuosas, el ingrediente activo puede

suspenderse o disolverse en una fase aceitosa y después combinarse con agentes emulsionantes y/o de suspensión. Si se desea, pueden añadirse determinados agentes edulcorantes y/o saborizantes y/o colorantes.

Función biológica.

La utilidad de la presente exposición puede demostrarse mediante uno o más de los métodos siguientes u otros métodos conocidos de la técnica:

Ensayo de HTRA1 de longitud completa.

Se prepararon diluciones en serie (1/3) de 1000 μM y bajando hasta 0,051 μM de los compuestos de ensayo, en dimetilsulfóxido (DMSO). A continuación, se añadieron 2 μl de solución de cada dilución a 100 μl de His-HTRA1 humano de longitud completa 4 nM en tampón de ensayo (Tris 50 mM, pH 7,5, NaCl 200 mM y 3-[(3-colamidopropil)dimetilamino]-1-propanosulfonato (CHAPS) al 0,25 %) en placas de 96 pocillos sin ligantes blancas. Se mezclaron las soluciones de ensayo durante 5 segundos en una placa de agitación y se incubaron durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron a las soluciones de ensayo Mca-H₂OPT (Mca-Ile-Arg-Arg-Val-Ser-Tyr-Ser-Phe-Lys(Dnp)-Lys-OH sal trifluoroacetato) (Mca=ácido 7-metoxicoumarín-4-acético; Dnp=dinitrofenilo) (5 μM) en 100 μl de tampón de ensayo. La mezcla de reacción se sometió a agitación durante 5 segundos en una placa de agitación y se realizó un seguimiento del corte de Mca-H₂OPT mediante espectrofluorimetría (SpectraMax M3, de Molecular Devices, CA) durante 10 minutos (λ de exc.=330 nm; λ de emisión=420 nm). Se calculó el porcentaje de inhibición mediante el ajuste de los valores a un modelo matemático estándar para determinar la curva de dosis-respuesta.

Ejemplo	IC ₅₀ (nM) de HTRA1
1	0,34
2	0,014
3	0,070
4	0,016
5	0,095
6	0,10
7	0,051
8	0,076
9	0,066
10	0,044
11	0,062
12	0,014
13	0,038
14	0,006
15	0,005
16	0,017
17	0,086
18	0,033
19	0,036
20	0,23
21	0,50
22	0,10
23	0,063
24	0,010
25	0,014
26	0,074
27	0,25
28	0,042
29	0,025
30	0,014
31	0,029
32	0,13
33	0,045
34	0,10
35	0,081
36	0,019
37	0,037
38	0,051
39	0,008
40	0,039

(continuación)

Ejemplo	IC ₅₀ (nM) de HTRA1
41	0,042
42	0,025
43	0,038
44	0,023
45	0,016
46	0,12
47	0,18
48	0,031
49	0,017
50	0,023
51	0,018
52	0,018
53	0,045
54	0,020
55	0,025
56	0,017
57	0,32
58	0,050
59	0,081
60	0,17
61	0,075
62	0,47
63	0,095
64	0,22
65	0,29
66	0,21
67	0,51
68	0,091
69	0,25
70	0,12
71	0,23
72	0,013
73	0,010
74	0,009
75	0,004
76	0,005
77	0,009
78	0,056
79	0,007
80	0,011
81	0,007
82	0,007
83	0,005
84	0,019
85	0,016
86	0,019
87	0,009
88	0,004
89	0,008
90	0,012
91	0,009
92	0,005
93	0,004
94	0,009
95	0,005
96	0,006
97	0,006
98	0,005
99	0,005
100	0,006

(continuación)

Ejemplo	IC ₅₀ (nM) de HTRA1
101	0,006
102	0,006
103	0,004
104	0,009
105	0,009
106	0,006
107	0,004
108	0,007
109	0,008
110	0,004
111	0,003
112	0,004
113	0,004
114	0,004
115	0,008
116	0,004
117	0,009
118	0,005
119	0,015
120	0,010
121	0,007
122	0,012
123	0,020
124	0,009
125	0,017
126	0,014
127	0,008
128	0,017
129	0,009
130	0,038
131	0,010
132	0,008
133	0,008
134	0,009
135	0,008
136	0,005
137	0,012
138	0,006
139	0,009
140	0,006
141	0,009
142	0,009
143	0,011
144	0,008
145	0,033
146	0,014
147	0,020
148	0,057
149	0,028
150	0,78
151	0,028
152	0,086
153	0,030
154	0,030
155	0,020
156	0,03
157	0,023
158	0,13
159	0,055
160	0,071

(continuación)

Ejemplo	IC ₅₀ (nM) de HTRA1
161	0,039
162	0,11
163	0,068
164	0,032
165	0,207

Síntesis.

5 Los materiales de partida utilizados para la síntesis o bien se sintetizan o bien se obtienen de fuentes comerciales, tales como, aunque sin limitación, Sigma-Aldrich, Fluka, Acros Organics, Alfa Aesar, Enamine, PharmaBlock, VWR Scientific y similares. Las columnas de cromatografía de fase inversa y de fase normal se adquirieron de Teledyne ISCO, Inc. (NE), y los separadores de fase Isolute se adquirieron de Biotage (NC). Se llevó a cabo análisis de resonancia magnética nuclear (RMN) utilizando un espectrómetro Mercuri 300 MHz con un solvente deuterado apropiado. Se llevó a cabo el análisis de CL-EM utilizando un UPLC Aguas Acquity con un detector de EM QDA utilizando una columna Aguas C18 BEH 1,7 μ M, 2,1×50 mm, eluyendo con 95:5 a 0:100 H₂O:MeCN + ácido fórmico al 0,1 % a un caudal de 0,6 ml/min durante 3,5 minutos. Se configuró el detector de EM QDA para escanear iones tanto en modo positivo como en modo negativo de entre 100 y 1200 daltons. Los métodos generales para la preparación de compuestos pueden modificarse mediante la utilización de reactivos y condiciones adecuados para la introducción de las diversas fracciones en las estructuras tales como las proporcionadas en la presente memoria.

Abreviaturas.

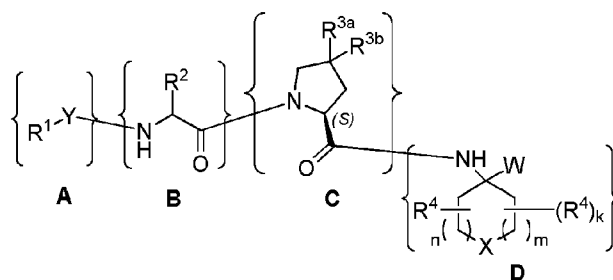
20	ACN	acetonitrilo
	aq.	acuoso
	Bn	bencilo
	BnNH ₂	bencilamina
	Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
25	Boc ₂ O	dicarbonato de di- <i>tert</i> -butilo
	C	Celsius
	conc.	concentrado
	Cp*RuCl(Ph ₃ P) ₂	cloro(pentametilciclopentadienil)bis(trifenilfosfina)rutenio (II)
	d	días
30	DCM	diclorometano o cloruro de metileno
	DEAD	azodicarboxilato de dietilo
	DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
	DMA	dimetilacetamida
	DMF	dimetilformamida
35	DMP	peryodinano de Dess-Martin
	DMSO	dimetilsulfóxido
	EDC	hidrocloruro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
	Et	etilo
	EtOAc	acetato de etilo
40	Et ₂ O	éter dietílico
	g	gramo
	h	horas
	HATU	hexafluorofosfato de 3-óxido de (1-[bis(dimetilamino)metilén]-1H-1,2,3-tiazolo[4,5-b]piridinio
	HOAt	1-hidroxi-7-azobenzotriazol
45	IBX	ácido 2-yodoxibenzoico
	L	litro
	LAH	hidruro de litio-aluminio
	CL-EM	cromatografía líquida-espectrometría de masas
	M	molar
50	<i>m</i> CPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperoxibenzoico
	MeOH	metanol
	Min	minutos
	mg	miligramo
	mmol	milimoles
55	Ms	metanosulfonilo
	MsCl	cloruro de metanosulfonilo
	MTBE	t-butiléter metílico
	N	normalidad
	PCy ₃ HBF ₄	tetrafluoroborato de triciclohexilfosfina

	Pd/C	paladio sobre carbono
	<i>i</i> Pr	isopropilo
	<i>i</i> Pr ₂ EtN o <i>i</i> Pr ₂ Net	diisopropiletilamina o base de Hunig
	<i>i</i> PrOH	isopropanol
5	PyAOP	hexafluorofosfato de (7-azabenzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio
	sat.	saturado
	TEA o Et ₃ N	triethylamina
	THF	tetrahidrofurano
	CCF	cromatografía de capa fina
10	μl	microlitro
	p	en peso
	X-Phos G2	cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II)

Esquemas sintéticos generales.

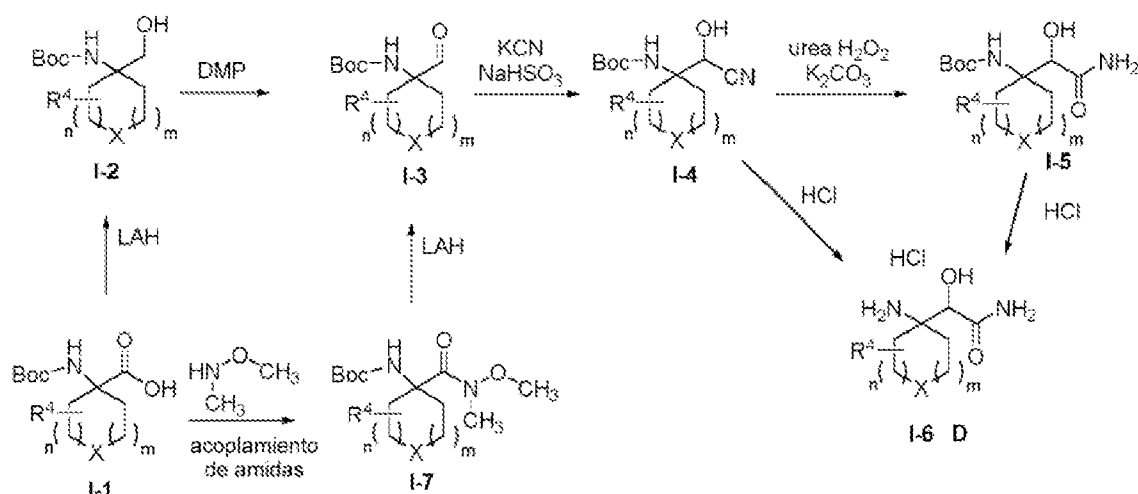
En algunas realizaciones, pueden prepararse los compuestos indicados en la presente memoria tal como se describe de manera general en los esquemas sintéticos generales siguientes. Estos compuestos pueden considerarse que consisten en cuatro unidades, tal como se muestra en la estructura general siguiente: A - el grupo R¹-Y, B - un grupo α-aminoacilo, C - el grupo prolilo y D - un grupo aminoheterocíclico, y se utilizó esta notación abreviada para referirse a dichas unidades y las diversas combinaciones de las mismas. Todas las variables en la estructura general y en los esquemas sintéticos son, a menos que se especifique lo contrario, tal como se definen en las reivindicaciones; el sustituyente triazol R es un sustituyente para el grupo heteroarilo, según se define en las reivindicaciones.

Estructura general.



Método I: síntesis de 2-hidroxiacetamidas aminoheterocíclicas (I-6 D).

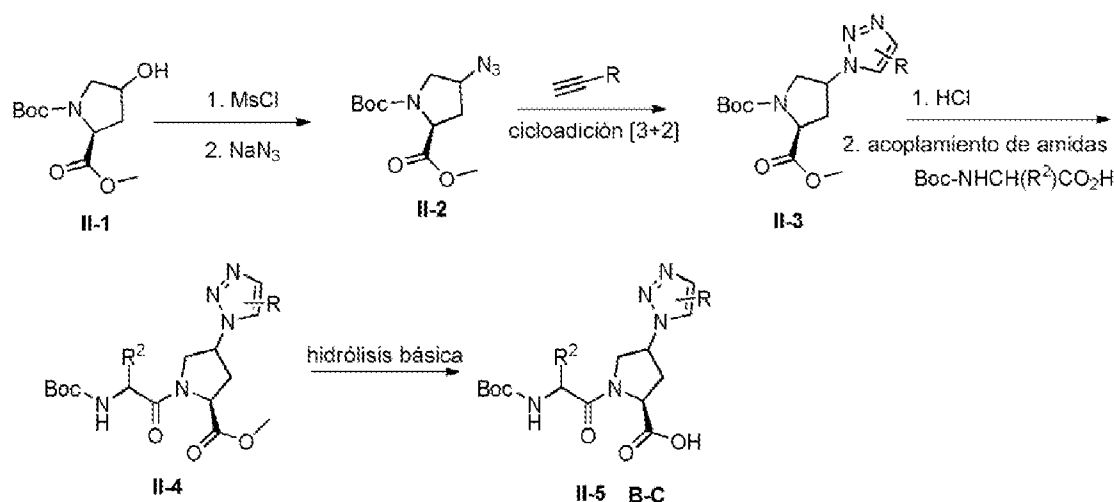
La reducción de un ácido carboxílico aminoheterocíclico convenientemente protegido (p. ej., protegido con Boc) (I-1) para formar el alcohol correspondiente (I-2) utilizando un agente reductor, tal como LAH, seguido de oxidación con, por ejemplo, DMP, proporciona el aldehído aminoheterocíclico (I-3). Alternativamente, el ácido carboxílico aminoheterocíclico protegido (I-1) se acopla con N,O-dimetilhidroxilamina y la N-metoxi-N-metilacetamida (I-7) resultante se reduce, utilizando, por ejemplo, LAH, para proporcionar el aldehído aminoheterocíclico correspondiente (I-3). El aldehído se trata con KCN y NaHSO₃, proporcionando la cianohidrina deseada (I-4), que a continuación puede hidrolizarse para formar la hidroxiacetamida protegida (I-5) utilizando condiciones básicas estándares, tales como K₂CO₃/H₂O₂ o hidrogenoperoxido de urea/K₂CO₃ (de manera similar al método en Li, Yun-Long, et al., solicitud de patente internacional PCT n.º 2015191677, dic.; 17, 2015). A continuación, se desprotege la hidroxiacetamida (I-5) (p. ej., utilizando HCl para Boc), proporcionando la 2-hidroxiacetamida aminoheterocíclica (I-6 D). Alternativamente, las cianohidrinas (I-4) pueden hidrolizarse utilizando HCl conc. para proporcionar la 2-hidroxiacetamida aminoheterocíclica (I-6) en una etapa.



Las amidas de hidroxilo que contienen éteres cíclicos, sulfonas cíclicas o amidas cíclicas se oxidan en las cetoamidas correspondientes utilizando varios reactivos oxidantes, tales como DMP o IBX. Las hidroxiamidas que contienen un tioéter requieren la protección del sulfuro (p. ej., mediante la adición de Pd/C o acetato de cobre (II) estequiométrico) para evitar la oxidación del tioéter en el sulfóxido correspondiente.

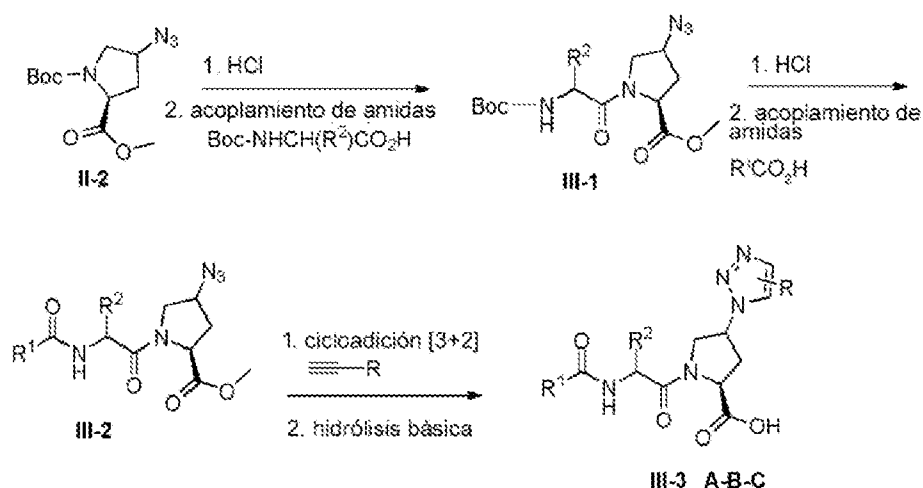
Método II: síntesis de intermediarios 4-triazoloprolina (II-5, B-C).

La fracción alcohol de un éster de 4-hidroxiprolina protegida (II-1) se convierte en un mesilato con MsCl y después se hace reaccionar con NaN_3 , proporcionando 4-azidoprolina (II-2). El intermediario azida se trata con acetilenos sustituidos en la presencia de catálisis metálica, proporcionando el aducto triazol (II-3; ver Boren, B. C., et al. J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 8923-8930 y Himo, F., et al. J. Am. Chem. Soc. 127, 210-216, 2005). La desprotección del nitrógeno anular de la prolina, seguido de acoplamiento con otro aminoácido convenientemente protegido utilizando condiciones de acoplamiento de amida estándares proporciona la triazoloprolina (II-4). La hidrólisis del éster bajo condiciones básicas estándares, tales como LiOH, proporciona el intermediario triazoloprolina (II-5, B-C).



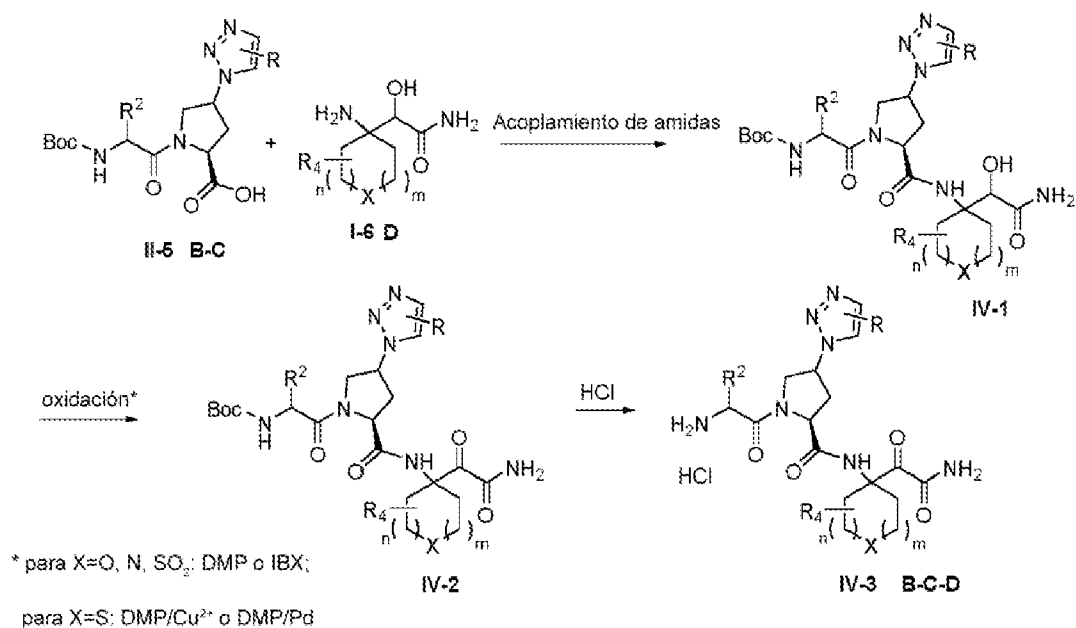
Método III: síntesis de intermediarios 4-triazoloprolina (III-3, A-B-C).

Alternativamente, el derivado azidoprolina (II-2) puede desprotegerse directamente con HCl y después acoplarse con un aminoácido convenientemente protegido utilizando condiciones de acoplamiento de amida estándares para formar el intermediario azidoprolina (III-1). La desprotección con HCl, seguido de la reacción con un ácido carboxílico (o equivalente) utilizando condiciones de acoplamiento de amida estándares proporciona el intermediario N-acilazidoprolina (III-2). Una cicloadición [3+2] de dicha azida con un acetileno sustituido utilizando una catálisis metálica, tal como en Boren, B.C., supra, o Himo, F., supra, seguido de hidrólisis bajo condiciones básicas estándares, tales como LiOH, proporciona el intermediario triazoloprolina correspondiente (III-3, A-B-C).



Método IV: síntesis de intermediarios cetoamidas heterocíclicas (IV-3, B-C-D).

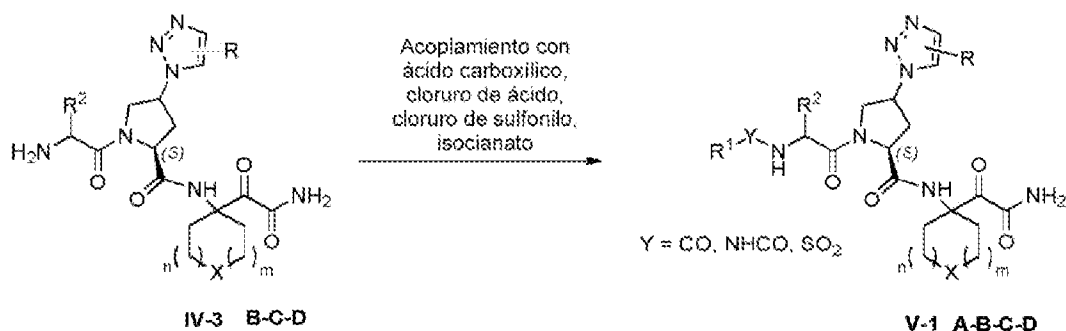
- 5 Se acopló ácido triazoloprolina B-C protegido (II-5) con 2-hidroxiopropanamida aminoheterocíclica (I-6, D) utilizando procedimientos de acoplamiento de amida estándares para proporcionar el intermediario hidroxiamida protegido (IV-1). La oxidación de la hidroxiamida (IV-1) proporciona la cetoamida correspondiente (IV-2). Las hidroxiamidas que contienen éteres cíclicos, sulfonas cíclicas o amidas cíclicas pueden oxidarse en las cetoamidas correspondientes utilizando un reactivo oxidante, tal como DMP o IBX. Para las hidroxiamidas que contienen un tioéter, se añade una cantidad estequiométrica de Pd/C o acetato de cobre (II) para evitar la oxidación del tioéter en el sulfóxido correspondiente. El grupo Boc puede desprotegerse utilizando HCl para proporcionar las aminocetoamidas (IV-3, B-C-D).
- 10



- 15 *Método V: síntesis de productos cetoamidas (V-1, B-C-D a A-B-C-D).*

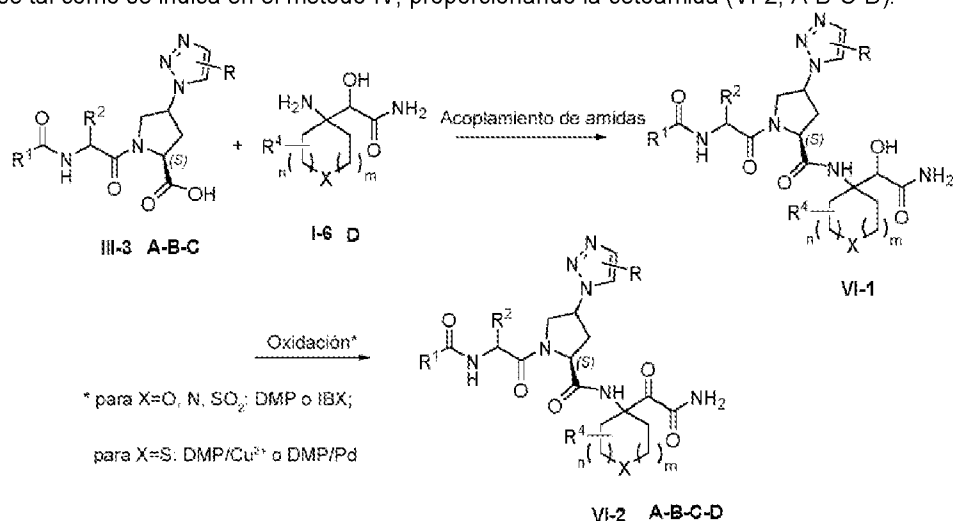
La aminocetoamida B-C-D (IV-3) puede acoplarse con ácido carboxílico, cloruro de ácido, cloruro de sulfonilo o isocianato utilizando procedimientos estándares para formar la cetoamida unida mediante amida, unidad mediante sulfonamida o unida mediante urea (V-1, A-B-C-D).

20



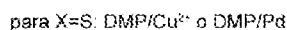
Método VI: síntesis de productos cetoamidas (VI-2, A-B-C a A-B-C-D).

- 5 El ácido carboxílico triazoloprolina (III-3, A-B-C) puede acoplarse con la aminohidroxiacetamida (I-6, D) utilizando condiciones de acoplamiento de amida estándares para proporcionar la hidroxiamida correspondiente (VI-1), que puede oxidarse tal como se indica en el método IV, proporcionando la cetoamida (VI-2, A-B-C-D).



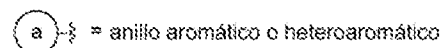
- 10 *Método VII: síntesis de hidroxiprolinas (VII-5, A-B-C-D).*

- 15 El metil-éster de 4-hidroxiprolina puede acoplarse con un aminoácido protegido utilizando procedimientos de acoplamiento de amida estándares para proporcionar el éster de hidroxiprolina protegido con Boc correspondiente (VII-1, B-C). El grupo protector puede escindirse utilizando métodos de desprotección estándares (p. ej., para un Boc, la desprotección puede llevarse a cabo con HCl) y el éster de amino resultante puede hacerse reaccionar con cloruro de ácido o ácido carboxílico aplicando condiciones estándares y proporcionando los ésteres de hidroxiprolina (VII-2, A-B-C). El éster se hidroliza utilizando protocolos básicos, tales como LiOH o NaOH en THF/MeOH para proporcionar el ácido carboxílico (VII-3), que seguidamente se acopla con 2-hidroxiacetamida aminoheterocíclica (I-6, D), proporcionando la hidroxiamida (VII-4). La oxidación de la hidroxiamida tal como se describe en el método IV proporciona la cetoamida de hidroxiprolina (VII-5, A-B-C-D).
- 20



Método VIII: síntesis de prolinas con sustitución heterocíclica (VIII-1 y VIII-2, A-B-C-D).

- 5 Las cetoamidas de hidroxiprolina (VII-5) pueden acoplarse con diversos heteroarómicos o hidroxilheteroarómicos mediante condiciones de Mitsunobu estándares, tales como DEAD/Ph₃P para proporcionar los derivados 4-heteroarómicos y éter-prolina heteroarómicos correspondientes (VIII-1) y (VIII-2), respectivamente (A-B-C-D).



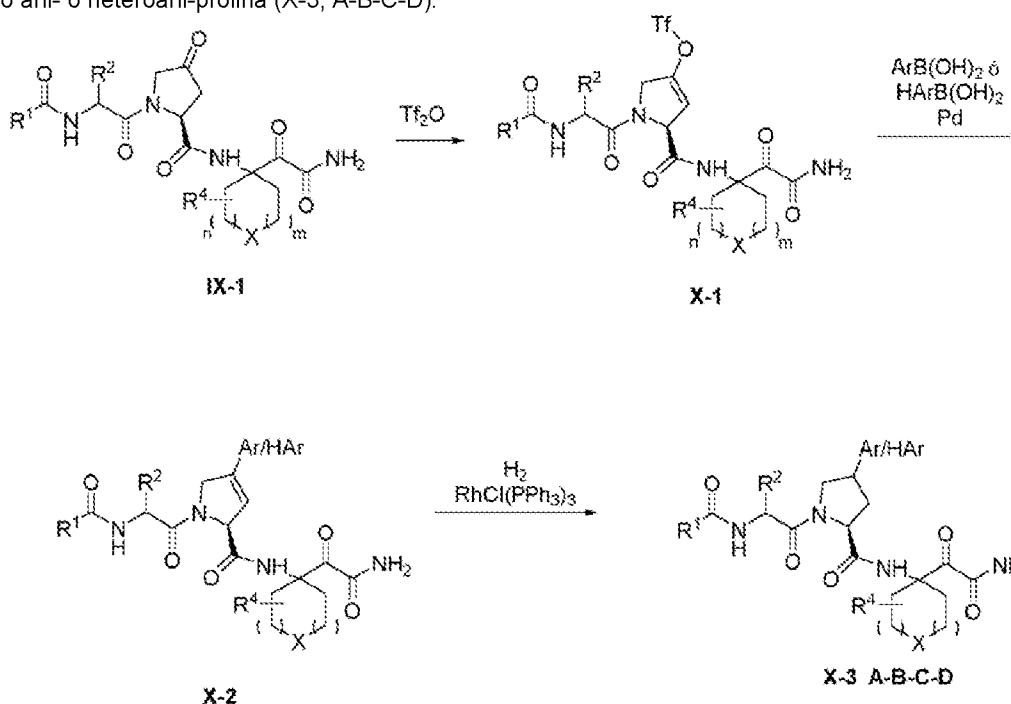
- 10 *Método IX: síntesis de prolinas cetoprolinas (IX-1, A-B-C-D).*

Las cetoamidas de hidroxiprolina (VII-5) pueden oxidarse utilizando procedimientos de oxidación estándares, tales como DMP, para proporcionar el derivado 4-ketoprolina correspondiente (IX-1, A-B-C-D).



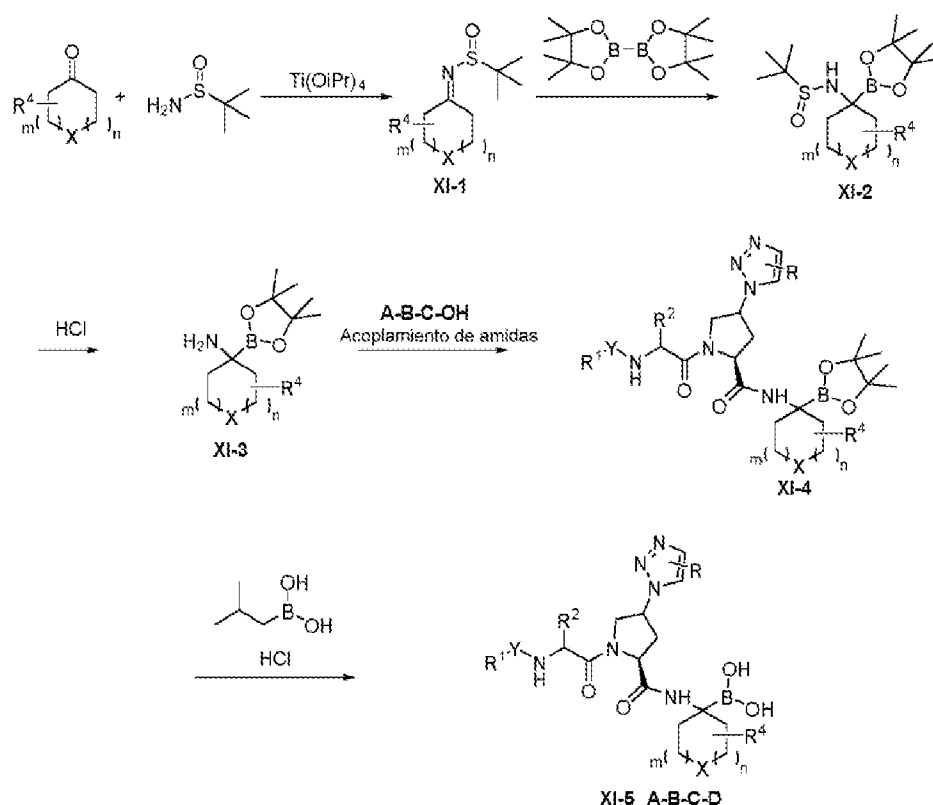
Método X: síntesis de aril/heteroarilprolinas (X-3, A-B-C-D).

- 5 Las cetoprolinas (IX-1) se convierten en el triflato de enol (X-1) utilizando anhídrido triflico en la presencia de base. El triflato de enol puede acoplarse para formar la aril- o heteroaril-prolina (X-2) utilizando condiciones de acoplamiento cruzado estándares, tales como la catálisis con paladio con el ácido aril- o heteroaril-borónico correspondiente. La olefina resultante puede reducirse selectivamente utilizando RhCl(PPh₃)₃ (catalizador de Wilkinson) para proporcionar el derivado aril- o heteroaril-prolina (X-3, A-B-C-D).



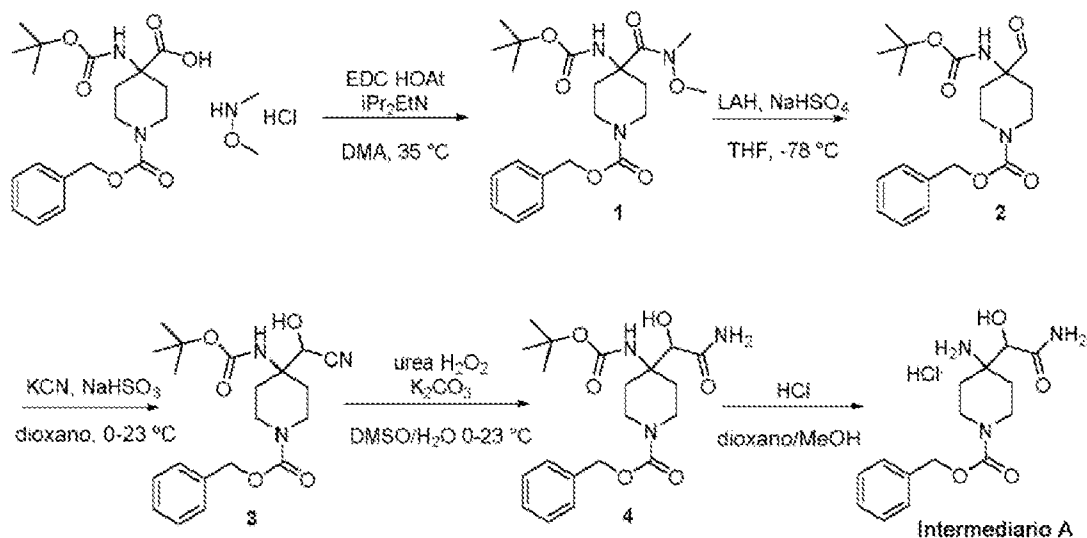
Método XI: síntesis de ácidos borónicos heterocíclicos (XI-5, A-B-C-D).

- 15 Las sulfonamidas (XI-1) pueden prepararse a partir de la cetona correspondiente utilizando el método de Nitta, A., et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008, 18, 5435. Dicha sulfonamida se convierte en el éster de boronato correspondiente (XI-2) utilizando el método de Ellman, J., et al. J. Org. Chem. 2014, 79, 3671. El grupo sulfonamida se desprotege utilizando procedimientos estándares, tales como HCl, para proporcionar el éster de aminoboronato (XI-3). El aminoboronato se acopla con un ácido carboxílico (A-B-C-OH) utilizando procedimientos de acoplamiento de amida estándares, proporcionando el éster de boronato totalmente elaborado (XI-4). La desprotección del éster de boronato
- 20 utilizando métodos ácidos estándares, tales como HCl/ácido isobutanoborónico proporciona el ácido borónico correspondiente (XI-5, A-B-C-D).



Preparación de intermediarios.

5 Intermediario A: hidrocloreto de 4-amino-4-(2-amino-1-hidroxi-2-oxoetil)piperidín-1-carboxilato de bencilo.



Etapa 1: preparación de 4-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(metoxi(metil)carbamóil)piperidín-1-carboxilato de bencilo (1).

A una solución de ácido 1-((benciloxi)carbonil)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)piperidín-4-carboxílico (AstaTech, PA, n.º de catálogo 66729) (4,5 g, 11,9 mmoles) en DMA (22 ml) se añadió EDC (3,4 g, 17,8 mmoles), HOAt (0,6 M en DMF, 3,96 ml, 2,38 mmoles), hidrocloreto de N,O-dimetil-hidroxilamina (2,32 g, 23,8 mmoles) y diisopropiletilamina (6,2 ml, 35,7 mmoles). La mezcla de reacción se sometió a agitación a 35 °C durante 3 horas, momento en que se añadieron cantidades adicionales de diisopropiletilamina (3,1 ml, 17,9 mmoles) y EDC (152 mg, 0,79 mmoles) y la mezcla se sometió a agitación a 35 °C durante 2 horas adicionales. A continuación, la mezcla se diluyó con agua (100 ml) y solución acuosa sat. de NH_4Cl (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2×200 ml). Los extractos agrupados se lavaron con solución acuosa sat. de NaHCO_3 (50 ml) y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó

mediante cromatografía de columna utilizando un cartucho RediSep (120 g de gel de sílice), eluyendo con 0 % a 60 % de EtOAc en un gradiente de hexanos. Se realizó un seguimiento de las fracciones mediante CCF utilizando EtOAc/DCM (3/7). Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título.

5

Etapas 2: preparación de 4-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-formilpiperidín-1-carboxilato de bencilo (2).

A un matraz de fondo redondo de 250 ml cargado con LAH (275 mg, 7,24 mmoles) se añadió THF (30 ml) y la suspensión se enfrió a -78 °C en un baño de hielo seco/acetona durante 5 minutos. Se trató dicha suspensión con una solución de compuesto 1 (3,05 g, 7,24 mmoles) en THF (60 ml) mediante un embudo de adición y la mezcla resultante se sometió a agitación a -78 °C. Tras 2 horas, la mezcla de reacción se desactivó con una solución acuosa de hidrato de NaHSO₄ al 10 % (22 ml) gota a gota durante un periodo de 10 minutos. Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se sometió a agitación a 223 °C. Tras 14 horas, se concentró la mezcla bajo presión reducida y la mezcla acuosa resultante se extrajo con Et₂O (2x100 ml). Los extractos agrupados se lavaron con HCl 0,1 N (100 ml) y después con solución acuosa sat. de NaHCO₃ (50 ml). Dicha solución se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna utilizando un cartucho RediSep (120 g de gel de sílice), eluyendo con 0 % a 100% de EtOAc en un gradiente de hexanos. Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título.

Etapas 3: preparación de 4-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(ciano(hidroxi)metil)piperidín-1-carboxilato de bencilo (3).

A una solución de compuesto 2 (2,31 g, 6,38 mmoles) en dioxano (24 ml) enfriada a 0 °C en un baño de hielo se añadió solución acuosa al 40 % de NaHSO₃ al 40 % (6,07 ml, 23,6 mmoles) durante un periodo de 10 minutos. Se continuó con la agitación durante 10 minutos adicionales y la mezcla resultante se trató con una solución de KCN (1,54 g, 23,6 mmoles) en agua (8,7 ml). Dicha mezcla se sometió a agitación durante 30 minutos adicionales y después se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se sometió a agitación a 23 °C. Tras 2 horas, la mezcla se extrajo con EtOAc (100 + 75 ml). Los extractos agrupados se lavaron con solución acuosa sat. de NaHCO₃, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título.

Etapas 4: preparación de 4-(2-amino-1-hidroxi-2-oxoetil)-4-(terc-butoxicarbonil)amino)piperidín-1-carboxilato de bencilo (4).

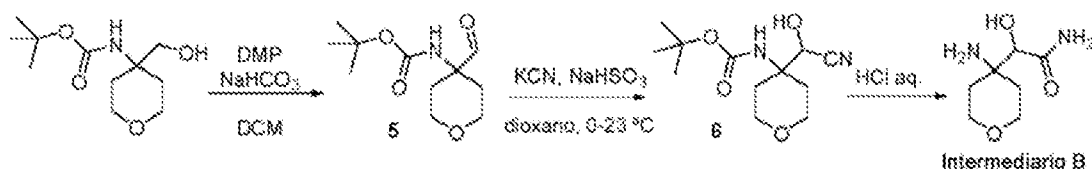
A una solución de compuesto 3 (1,0 g, 2,57 mmoles) en DMSO (8 ml) y agua (2,5 ml) enfriada a 0 °C en un baño de hielo se añadió K₂CO₃ (177 mg, 1,28 mmoles) y la mezcla se sometió a agitación durante 10 minutos. A dicha mezcla se añadió urea-peróxido de hidrógeno (1,21 g, 12,85 mmoles) en partes durante 15 minutos. Dicha mezcla se sometió a agitación a 0 °C durante 10 minutos adicionales y después se calentó a 23 °C. Tras 6 horas, la mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2x50 ml). Los extractos agrupados se lavaron con solución acuosa al 10 % de Na₂S₂O₃ (10 ml) y después con solución hipersalina (20 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Dicho aceite se purificó mediante cromatografía de columna utilizando un cartucho RediSep (400 g de gel de sílice), eluyendo con 0 % a 10% de MeOH en un gradiente de DCM. Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título.

Etapas 5: preparación de hidrocloreto de 4-amino-4-(2-amino-1-hidroxi-2-oxoetil)piperidín-1-carboxilato de bencilo.

A una solución de compuesto 4 (200 mg, 0,49 mmoles) en MeOH (2 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (2 ml, 8 mmoles) y la mezcla se dejó en reposo a 23 °C. Tras 1 hora, la mezcla se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título.

Intermediario B: 2-(4-aminotetrahydro-2H-pirán-4-il)-2-hidroxiacetamida.

50



Etapas 1: preparación de (4-formiltetrahydro-2H-pirán-4-il)carbamato de terc-butilo (5).

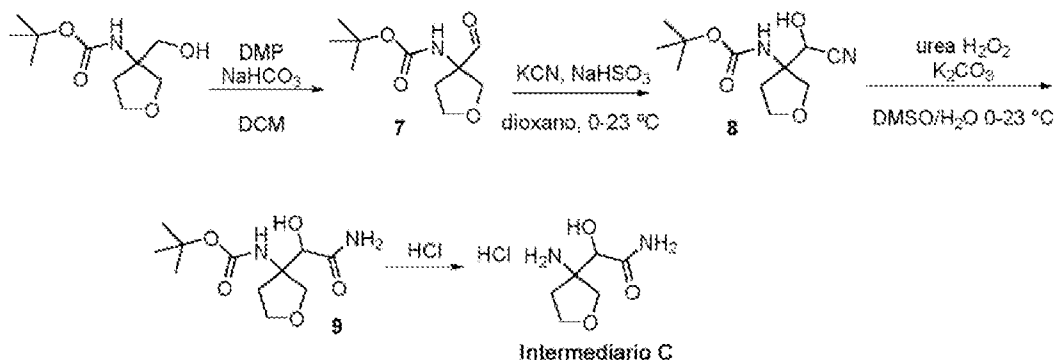
A una solución de (4-(hidroximetil)tetrahydro-2H-pirán-4-il)carbamato de terc-butilo (PharmaBlock, CN, n.º de catálogo PBU0380) (8,0 g, 34,6 mmoles) en DCM (100 ml) bajo nitrógeno y enfriada a 0 °C en un baño de hielo se añadió peryodinano de Dess-Martin (16,1 g, 38 mmoles) y NaHCO₃ (4,4 g, 51,9 mmoles). La suspensión blanca resultante se sometió a agitación a 0 °C. Se llevó a cabo un seguimiento de la reacción mediante CCF (hexanos/EtOAc 8:2) y tras 1,5 horas se desactivó con solución acuosa sat. de Na₂S₂O₃ (100 ml) y se sometió a agitación a 23 °C. Tras 1 hora, el sólido blanco se filtró a través de Celite y la almohadilla de filtración se lavó con DCM (2x50 ml). Se dividieron los filtrados y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título.

Etapas 2: preparación de (4-(ciano(hidroxi)metil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)carbamato de terc-butilo (6).

Una solución de compuesto 5 (34,6 mmoles) en dioxano (80 ml) se enfrió a 0 °C en un baño de hielo y se añadió KCN (4,5 g, 69 mmoles) seguido de solución acuosa al 40 % de NaHSO₃ (18 ml, 69 mmoles). Tras la agitación a 0 °C durante 1 hora, se retiró el baño de enfriamiento y la reacción se dejó bajo agitación a 23 °C. Tras 18 horas, la mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3×75 ml). Los extractos agrupados se lavaron con solución hipersalina (75 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Este residuo se purificó mediante cromatografía de columna utilizando un cartucho RediSep (120 g de gel de sílice), eluyendo con 5 % a 60 % de EtOAc en un gradiente de hexanos. Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

Etapas 3: preparación de 2-(4-aminotetrahidro-2H-pirán-4-il)-2-hidroxiacetamida.

A una solución de compuesto 6 (3,80 g, 17,8 mmoles) en dioxano (10 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (20 ml, 80 mmoles) y la mezcla de reacción se sometió a agitación a 23 °C. Tras 18 horas, la mezcla se concentró bajo presión reducida y se secó el residuo bajo alto vacío proporcionando el intermediario en bruto desprotegido de Boc. Este sólido amarillo se disolvió en HCl conc. (50 ml) y se sometió a agitación a 23 °C. Se realizó un seguimiento de la reacción mediante CL-EM. Tras 6 horas, la mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo además se destiló azeotrópicamente con MeOH para eliminar el agua y HCl residuales. Este residuo se disolvió en MeOH (10 ml) y se trató con solución acuosa 1 M de NaOH a pH>10. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna utilizando un cartucho RediSep (100 g, gel de sílice) eluyendo con MeOH al 0-25 % en gradiente de DCM que contenía TFA al 0,1 %. Se realizó un seguimiento de las fracciones mediante CCF utilizando MeOH:DCM (8:2) visualizadas mediante tinción de KMnO₄. Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma blanca.

Intermediario C: hidrocloreto de 2-(3-aminotetrahidrofuran-3-il)-2-hidroxiacetamida.*Etapas 1: preparación de (3-formiltetrahidrofuran-3-il)carbamato de terc-butilo (7).*

Se preparó el compuesto del título de manera similar al compuesto 5 utilizando (3-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-il)carbamato de terc-butilo (PharmaBlock n.º de catálogo PB05450).

Etapas 2: preparación de (3-(ciano(hidroxi)metil)tetrahidrofuran-3-il)carbamato de terc-butilo (8).

Se preparó el compuesto del título de manera similar a compuesto 6 utilizando el compuesto 7.

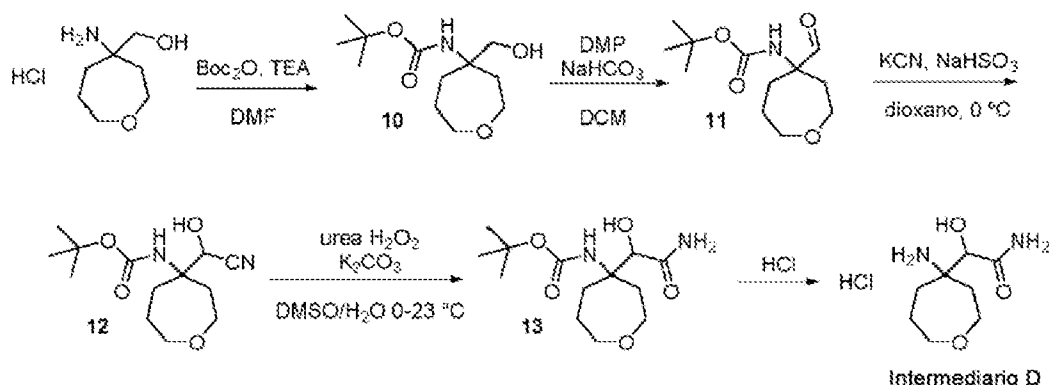
Etapas 3: preparación de (3-(2-amino-1-hidroxi-2-oxoetil)tetrahidrofuran-3-il)carbamato de terc-butilo (9).

Se preparó el compuesto del título de manera similar a compuesto 4 utilizando el compuesto 8.

Etapas 4: preparación de hidrocloreto de 2-(3-aminotetrahidrofuran-3-il)-2-hidroxiacetamida.

Se preparó el compuesto del título de manera similar al intermediario A utilizando el compuesto 9.

Intermediario D: hidrocloreto de 2-(4-aminooxepán-4-il)-2-hidroxiacetamida.



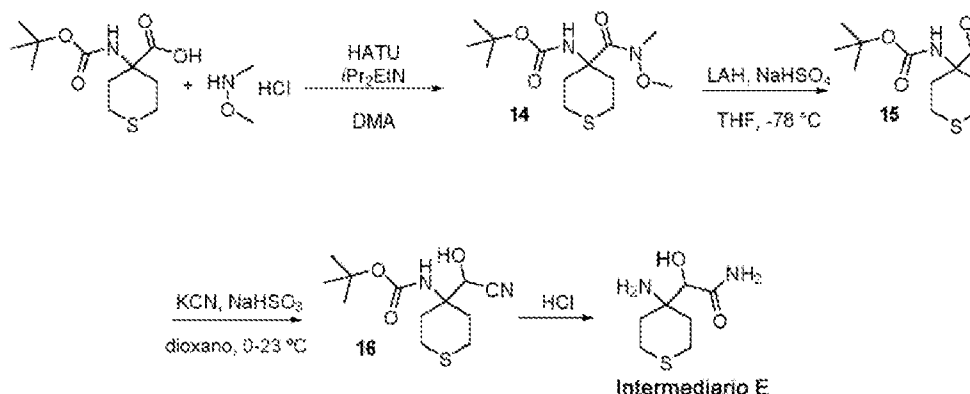
Etapas 1: preparación de (4-(hidroximetil)oxepán-4-il)carbamato de terc-butilo (10).

- 5 A una solución de hidrocloreto de (4-aminooxepán-4-il)metanol (Enamine n.º de catálogo 2015-0049381A) (1,1 g, 6,06 mmoles) en DMF (7 ml) se añadió Boc_2O (1,6 g, 7,27 mmoles) y TEA (1,7 ml, 12,1 mmoles) y la mezcla de reacción se sometió a agitación a 23 °C. Tras 2 horas, la mezcla se trató con imidazol (50 mg) para neutralizar el anhídrido residual y a continuación se dividió entre agua (20 ml) y EtOAc (20 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml). Los extractos orgánicos agrupados se lavaron con HCl 1 M (20 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título.

Etapas 2 a 5: preparación de hidrocloreto de 2-(4-aminooxepán-4-il)-2-hidroxiacetamida.

Se preparó el compuesto del título de una manera similar al intermediario C utilizando el compuesto 10.

Intermediario E: 2-(4-aminotetrahydro-2H-tiopirán-4-il)-2-hidroxiacetamida.



- 20 *Etapas 1: preparación de (4-(metoxi(metil)carbamoyl)tetrahydro-2H-tiopirán-4-il)carbamato de terc-butilo (14).*

- A una solución de ácido 4-((tert-butoxicarbonil)amino)tetrahydro-2H-tiopirán-4-carboxílico (Oakwood Products, SC, n.º de catálogo 300359) (20,5 g, 78,5 mmoles) en DMA (200 ml) se añadió HATU (35,8 g, 94,1 mmoles) y la mezcla de reacción se sometió a agitación a 23 °C. Tras 5 minutos, la mezcla se enfrió a 0 °C en un baño de hielo y se trató con $i\text{Pr}_2\text{EtN}$ (13,7 ml, 78,5 mmoles) y se sometió a agitación durante 5 minutos. Tras este tiempo, se añadió hidrocloreto de *N,O*-dimetilhidroxilamina (15,3 g, 157 mmoles) y $i\text{Pr}_2\text{EtN}$ adicional (27,3 ml, 157 mmoles) y la mezcla de reacción se sometió a agitación a 23 °C. Tras 20 horas, se añadió agua (500 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2×500 ml). Los extractos agrupados se lavaron con solución acuosa 1 M de HCl (100 ml) y a continuación solución acuosa sat. de NaHCO_3 (200 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Este residuo se purificó mediante cromatografía de columna utilizando un cartucho RediSep (330 g de gel de sílice), eluyendo con 0 % a 100% de EtOAc en un gradiente de hexanos. Se realizó un seguimiento de las fracciones mediante CCF (EtOAc:hexanos 1:1 visualizado mediante KMnO_4). Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

- 35 *Etapas 2: preparación de (4-formiltetrahydro-2H-tiopirán-4-il)carbamato de terc-butilo (15).*

- A una solución de compuesto 14 (3,05 g, 7,24 mmoles) en THF (200 ml) se enfrió a -78 °C en un baño de hielo seco/acetona se añadió LAH (1,41 g, 37,1 mmoles) en partes a lo largo de un periodo de 10 minutos. Tras completar la adición, se retiró el baño de hielo seco/acetona y la mezcla se sometió a agitación a 0 °C en un baño de hielo. Tras 30 minutos, la mezcla se enfrió a -78 °C en un baño de hielo seco/acetona y se añadió cuidadosamente una solución

de $\text{NaHSO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5,12 g, 37,1 mmoles) en agua (36,9 ml) a la velocidad adecuada para mantener una temperatura interna inferior a -50°C . Tras completar la adición, se intercambi6 el ba6o de hielo seco/acetona por un ba6o de hielo y la mezcla se sometió a agitación durante 20 minutos seguido de la retirada del ba6o de hielo y la agitación a 23°C durante 30 minutos. A esta suspensión se a6adi6 Et_2O (200 ml) y se continu6 la agitación. Tras 20 minutos, esta suspensión se filtr6 a trav6s de Celite y el tap6n se lav6 con EtOAc (200 ml). Los filtrados agrupados se lavaron con soluci6n hipersalina (50 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presi6n reducida. El residuo resultante se purific6 mediante cromatografía de columna utilizando un cartucho RediSep (120 g de gel de sílice), eluyendo con 0 % a 100 % de EtOAc en un gradiente de hexanos. Las fracciones deseadas se concentraron bajo presi6n reducida, proporcionando el compuesto del título.

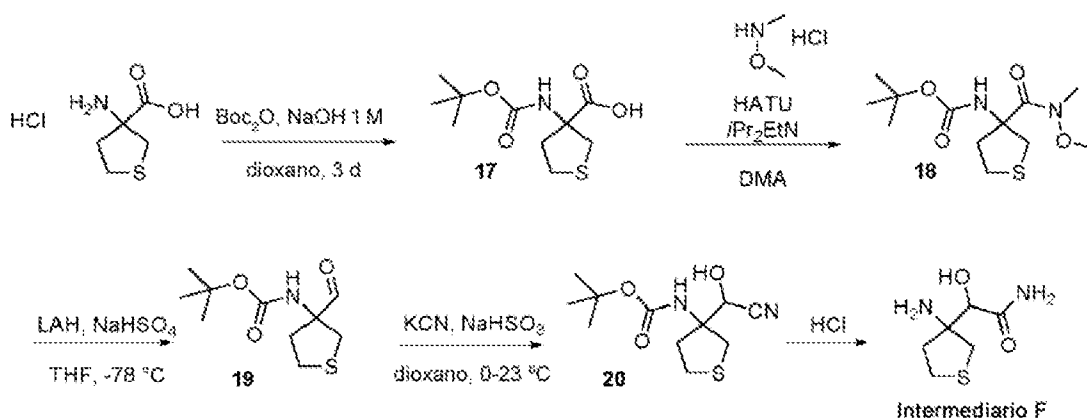
Etapas 3: preparaci6n de (4-(ciano(hidroxi)metil)tetrahidro-2H-tiopirán-4-il)carbamato de terc-butilo (16).

A una soluci6n de compuesto 15 (5,39 g, 22,0 mmoles) en dioxano (65 ml) se enfri6 a 0°C en un ba6o de hielo durante 3 minutos se a6adi6 una soluci6n acuosa al 40 % de $\text{NaHSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (22,6 ml, 87,9 mmoles) y la soluci6n se sometió a agitación durante 15 minutos. A esta mezcla se a6adi6 una soluci6n de KCN (5,7 g, 87,9 mmoles) en agua (33 ml) y la mezcla se sometió a agitación a 0°C durante 10 minutos y despu6s a 23°C durante 18 horas. Esta soluci6n se dividi6 entre EtOAc (40 ml) and soluci6n hipersalina (40 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml). Los extractos agrupados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presi6n reducida, proporcionando el compuesto del título.

Etapas 4: preparaci6n de 2-(4-aminotetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-2-hidroxiacetamida.

Se prepar6 el compuesto del título de una manera similar al intermediario B, etapa 3, utilizando el compuesto 16 (6,79 g, 22 mmoles), y se obtuvo en forma de un s6lido blanco.

Intermediario F: 2-(3-aminotetrahidroti6fen-3-il)-2-hidroxiacetamida.



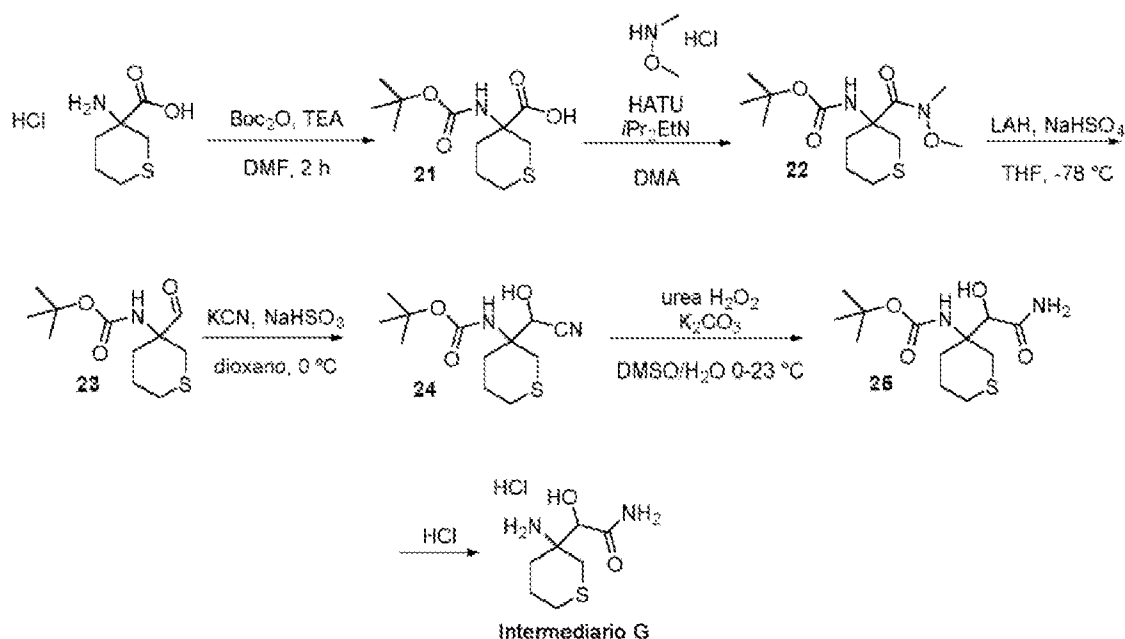
Etapas 1: preparaci6n de 3-((terc-butoxicarbonil)amino)tetrahidroti6fen-3-carboxílico (17).

A una soluci6n de hidrocloreuro de 3-aminotetrahidroti6fen-3-carboxílico (J&W PharmLab, PA, n.º de cat6logo 78301265) (3,0 g, 16,3 mmoles) en dioxano (150 ml) se a6adi6 soluci6n acuosa de NaOH 1 M (48,9 ml, 48,9 mmoles) y Boc_2O (7,13 g, 32,6 mmoles) y la mezcla de reacci6n se sometió a agitación a 23°C . Tras 3 días, la mezcla se acidific6 ($\text{pH}=1-2$) con soluci6n acuosa de HCl 1 M (50 ml, 50 mmoles) y se extrajo con EtOAc (2×100 ml). Los extractos agrupados se concentraron bajo presi6n reducida y se purificaron mediante cromatografía de columna utilizando un cartucho de RediSep (40 g, gel de sílice) y eluyendo con EtOAc al 20-100 % en un gradiente de hexanos. Las fracciones deseadas se concentraron bajo presi6n reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de un s6lido blanco.

Etapas 2 a 5: preparaci6n de 2-(3-aminotetrahidroti6fen-3-il)-2-hidroxiacetamida.

Se prepar6 el compuesto del título de una manera similar al intermediario E, etapas 1 a 4, partiendo del compuesto 17.

Intermediario G: hidrocloreuro de 2-(3-aminotetrahidro-2H-tiopirán-3-il)-2-hidroxiacetamida.



Etapa 1: preparación de ácido 3-((terc-butoxicarbonil)amino)tetrahidro-2H-tiopirán-3-carboxílico (21).

- 5 Se preparó el compuesto del título de una manera similar al compuesto 10 utilizando hidrocloreuro de ácido 3-aminotetrahidro-2H-tiopirán-3-carboxílico.

Etapa 2: preparación de (3-(metoxi(metil)carbamoil)tetrahidro-2H-tiopirán-3-il)carbamato de terc-butilo (22).

- 10 Se preparó el compuesto del título de una manera similar al compuesto 14 utilizando el compuesto 21.

Etapa 3: preparación de (3-formiltetrahidro-2H-tiopirán-3-il)carbamato de terc-butilo (23).

- 15 Se preparó el compuesto del título de una manera similar a compuesto 15 utilizando el compuesto 22.

Etapa 4: preparación de (3-(ciano(hidroxi)metil)tetrahidro-2H-tiopirán-3-il)carbamato de terc-butilo (24).

El compuesto se preparó de manera similar al compuesto 16 utilizando el compuesto 23.

- 20 *Etapa 5: preparación de (3-(2-amino-1-hidroxi-2-oxoetil)tetrahidro-2H-tiopirán-3-il)carbamato de terc-butilo (25).*

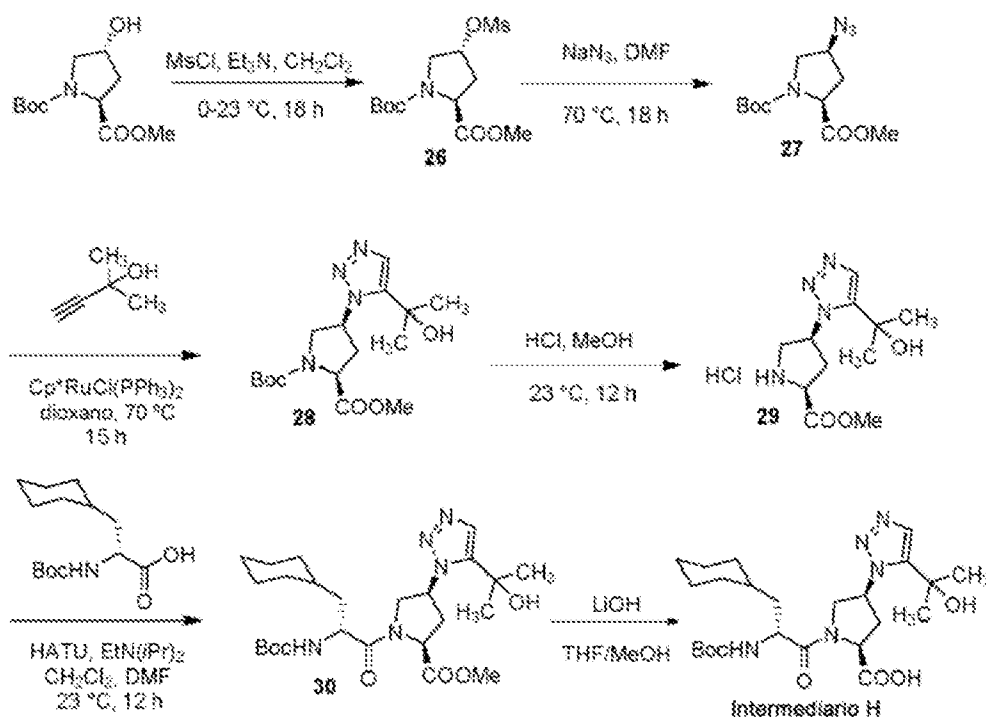
Se preparó el compuesto del título de una manera similar al compuesto 4 utilizando el compuesto 24.

Etapa 6: preparación de hidrocloreuro de 2-(3-aminotetrahidro-2H-tiopirán-3-il)-2-hidroxiacetamida.

- 25 Se preparó el compuesto del título de una manera similar al intermediario A, etapa 5, utilizando el compuesto 25.

Intermediario H: ácido (2S,4S)-1-((R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-ciclohexilpropanoíl)-4-(5-(2-hidroxi-propán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxílico.

30



Etapas 1: preparación de 2-metil (2S,4R)-4-((metilsulfonil)oxi) pirrolidín-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butilo) (26).

- 5 En un matraz de 2 litros de fondo redondo dotado de una barra de agitación grande and bajo nitrógeno se añadió 2-metil (2S,4R)-4-hidroxipirrolidín-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butilo) (100,0 g, 0,4 moles) y DCM (800 ml). La solución se enfrió a 0°C en un baño de hielo y se añadió trietilamina (182 g, 1,8 moles) de una sola vez, seguido de adición gota a gota de cloruro de metanosulfonilo (103 g, 0,9 moles). La mezcla resultante se sometió a agitación a 0°C durante 1 hora y después se calentó a 23°C y se sometió a agitación durante 18 horas. El análisis de CCF reveló la conversión completa del material de partida alcohol. Se desactivó la reacción mediante vertido de la mezcla en agua (2,0 l) y la mezcla se extrajo con DCM (3×1,0 l). Los extractos orgánicos agrupados se lavaron con solución acuosa sat. de NaHCO_3 (1,0 l), agua (1,0 l) y solución hipersalina (1,0 l), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título. Este aceite amarillo (130 g) se utilizó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapas 2: preparación de 2-metil (2S,4S)-4-azidopirrolidín-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butilo) (27).

- 20 En un matraz de 3 litros de fondo redondo dotado de una barra de agitación magnética y bajo nitrógeno se añadió compuesto 26 (143 g, 442 mmoles), azida sódica (53 g, 804 mmoles) y DMF (900 ml). La solución se calentó a 70°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 23°C y se vertió en agua (2,0 l) y se extrajo con MTBE (3×1 l). The extractos orgánicos agrupados se lavaron con agua (5×1,0 l), solución hipersalina (2×1,0 l), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite (98 g).

- 25 *Etapas 3: preparación de 2-metil (2S,4S)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butilo) (28).*

- 30 Una solución de compuesto 27 (43 ml, 440 mmoles, 2,0 equiv.), $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ (Strem n.º de catálogo 44-0117) (8,8 g, 11 mmoles, 0,05 equiv.) y 1,4-dioxano (500 ml) se cargó en un matraz de 1 litro de fondo redondo. La solución se burbujeó con un flujo constante de nitrógeno durante 1 hora y la mezcla de reacción cambió de color, de amarillo a marrón oscuro. La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 15 horas y después se enfrió a 23°C . La mezcla se concentró bajo presión reducida para eliminar la parte principal de dioxano y el aceite resultante se cargó directamente en una columna de gel de sílice (1 kg) y se purificó mediante cromatografía de columna, eluyendo con MeOH al 2 a 4 % en un gradiente de DCM , proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite marrón (67 g).

Etapas 4: preparación de hidrocloreto de (2S,4S)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxilato de metilo (29).

- 40 Se añadió compuesto 28 (98 g, 277 mmoles), MeOH (400 ml) y solución metanólica de HCl (aprox. 3,0 M, 800 ml) a un matraz de 3 litros de fondo redondo dotado de una barra de agitación magnética. La mezcla de reacción se sometió a agitación a 23°C durante 12 horas, punto en que el análisis de CCF reveló la conversión completa del material de

partida. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se secó bajo vacío para eliminar cualquier traza de metanol o residuos de HCl. El sólido marrón resultante se utilizó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional (90 g).

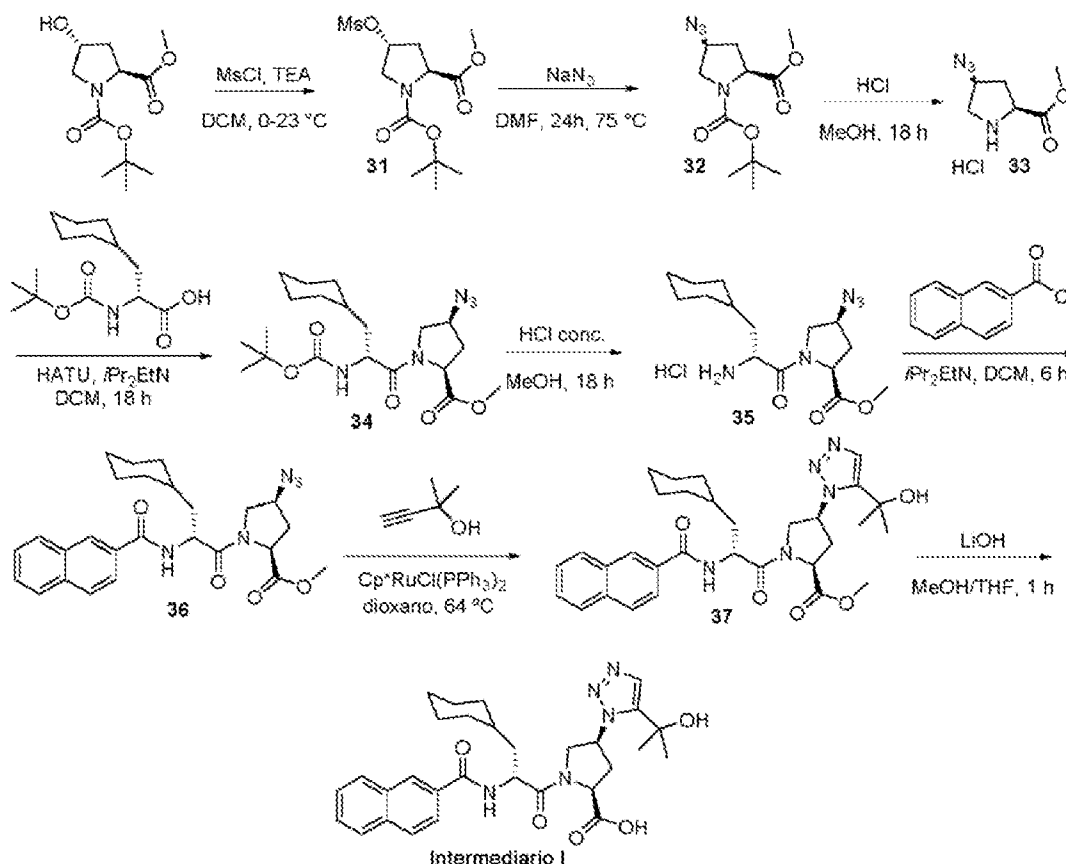
5 **Etapa 5: preparación de (2S,4S)-1-((R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-ciclohexilpropanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxilato de metilo (30).**

En un matraz de 3 litros de fondo redondo dotado de una barra de agitación magnética se añadió compuesto 29 (70 g, 241 mmoles), ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-ciclohexilpropanoico (70 g, 258 mmoles), HATU (110 g, 289 mmoles), DCM (600 ml) y DMF (400 ml). La mezcla de reacción se trató con *i*Pr₂EtN (126 g, 973 mmoles) gota a gota durante 30 minutos y la mezcla se sometió a agitación a 23 °C durante 12 horas, proporcionando una solución de color marrón oscuro. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (1,0 l) y se lavó con HCl aq. 1 M (3×400 ml), solución hipersalina (3×300 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida, proporcionando un aceite. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna a través de gel de sílice (1 kg), eluyendo con MeOH al 2-4 % en un gradiente de DCM, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido marrón pálido (77 g).

15 **Etapa 6: preparación de ácido (2S,4S)-1-((R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-ciclohexilpropanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxílico.**

20 A una mezcla de compuesto 30 (10,9 g, 21,5 mmoles) en THF (43 ml) and MeOH (23 ml) se añadió LiOH aq. 1 M (87 ml, 86 mmoles) y la mezcla de reacción se sometió a agitación a 23 °C durante 1,5 horas. Se trató esta mezcla con HCl aq. 1 M (86 ml) y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título.

25 **Intermediario I: ácido (2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxílico.**



30 **Etapa 1: preparación de 2-metil (2S,4R)-4-((metilsulfonil)oxi) pirrolidín-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butilo) (31).**

A una solución de 2-metil (2S,4R)-4-hidroxipirrolidín-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butilo) (13,2 g, 53,8 mmoles) en DCM (110 ml) enfriada a 0 °C en un baño de hielo se añadió TEA (17 ml, 236,8 mmoles) y MsCl (9,2 ml, 118,4 mmoles). Se dejó que se calentase la reacción a 23 °C y se sometió a agitación durante 18 horas. Tras este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con solución acuosa de NaHCO₃, agua and solución hipersalina. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título.

Etapas 2: preparación de 2-metil 4-azidopirrolidín-1,2-dicarboxilato de (2S,4S)-1-terc-butilo (32).

Una suspensión de compuesto 31 (20 g, 53,8 mmoles) y NaN_3 (7,0 g, 107,6 mmoles) en DMF (110 ml) se sometió a agitación a 75 °C. Tras 24 horas, la mezcla se dejó que se enfriase a 23 °C y se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x100 ml). Los extractos agrupados se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Este residuo se purificó mediante cromatografía de columna utilizando un cartucho RediSep (80 g de gel de sílice), eluyendo con EtOAc al 0 a 20 % de EtOAc en un gradiente de hexanos. Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título.

Etapas 3: preparación de hidrocloreto de (2S,4S)-4-azidopirrolidín-2-carboxilato de metilo (33).

A una solución de compuesto 32 (14,5 g, 53,8 mmoles) en MeOH (135 ml) se añadió HCl aq. al 36 % (19 ml, 188,3 mmoles) y la mezcla de reacción se sometió a agitación a 23 °C. Tras 18 horas, la mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se azeotropó con MeOH (3x50 ml), proporcionando el compuesto del título.

Etapas 4: preparación de (2S,4S)-4-azido-1-((R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-ciclohexilpropanoíl)pirrolidín-2-carboxilato de metilo (34).

Una suspensión de compuesto 33 (12,8 g, 47 mmoles) y HATU (17,9 g, 47 mmoles) en DCM (110 ml) se sometió a agitación durante 10 minutos y, a continuación, se añadió hidrocloreto de (2S,4S)-4-azidopirrolidín-2-carboxilato (9,73 g, 47 mmoles) y $i\text{Pr}_2\text{EtN}$ (20,5 ml, 118 mmoles) y la mezcla de reacción se sometió a agitación a 23 °C. Tras 18 horas, la mezcla se dividió con HCl aq. 1 M (200 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (3x100 ml). Los extractos orgánicos agrupados se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Este residuo se purificó mediante cromatografía de columna utilizando un cartucho RediSep (120 g de gel de sílice), eluyendo con EtOAc al 0 a 50 % en un gradiente de hexanos. Se realizó un seguimiento de las fracciones mediante CCF (EtOAc/hexanos (3/7) visualizadas mediante tinción con ninhidrina). Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título.

Etapas 5: preparación de hidrocloreto de (2S,4S)-1-((R)-2-amino-3-ciclohexilpropanoíl)-4-azidopirrolidín-2-carboxilato de metilo (35).

Se preparó el compuesto del título de una manera similar al compuesto 29 utilizando el compuesto 34.

Etapas 6: preparación de (2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-4-azidopirrolidín-2-carboxilato de metilo (36).

A una suspensión de compuesto 35 (10,4 g, 29 mmoles) y cloruro de 2-naftoíl (6,1 g, 31,9 mmoles) en DCM (150 ml) se añadió $i\text{Pr}_2\text{EtN}$ (12,6 ml, 72,5 mmoles) y la mezcla de reacción se sometió a agitación a 23 °C. Tras 6 horas, la mezcla se dividió entre HCl aq. 1 M (100 ml) y DCM (100 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2x100 ml). Los extractos agrupados se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Este residuo se purificó mediante cromatografía de columna utilizando un cartucho RediSep (330 g de gel de sílice), eluyendo con EtOAc al 0 a 50 % en un gradiente de hexanos. Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título.

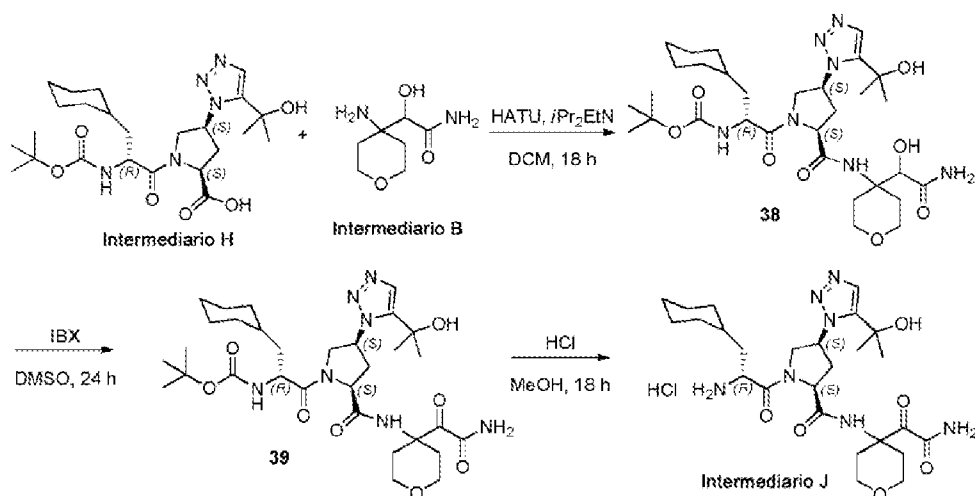
Etapas 7: preparación de (2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-4-(5-(2-hidroxipropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxilato de metilo (37).

A un vial de centelleo de 40 ml se añadió compuesto 36 (2,5 g, 5,2 mmoles), 2-metilbut-3-in-2-ol (1,74 g, 20,8 mmoles), cloruro de pentametilciclopentadienilbis(trifenilfosfina)rutenio (II) (199 mg, 0,26 mmoles) y dioxano (26 ml). Esta mezcla se sometió a agitación a 64 °C bajo nitrógeno durante 3 horas. Tras este tiempo, la mezcla se purificó mediante cromatografía de columna utilizando un cartucho de RediSep (40 g, gel de sílice) y eluyendo con EtOAc. Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título.

Etapas 8: preparación de ácido (2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-4-(5-(2-hidroxipropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxílico.

A una solución de compuesto 37 (2,9 g, 5,3 mmoles) en MeOH (25 ml) y THF (25 ml) se añadió LiOH aq. 1 M (26 ml, 26 mmoles) y la mezcla se sometió a agitación a 23 °C. Tras 1 hora, la mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se disolvió en THF (30 ml) y se acidificó a pH=1 con HCl aq. 1 M acuoso. Esta mezcla se diluyó adicionalmente con agua y se extrajo con EtOAc (3x20 ml). Los extractos agrupados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título.

Intermediario J: hidrocloreto de (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahydro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-2-amino-3-ciclohexilpropanoíl)-4-(5-(2-hidroxipropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida.



Etapa 1: preparación de ((2R)-1-((2S,4S)-2-((4-(2-amino-1-hidroxi-2-oxoetil)tetrahydro-2H-pirán-4-il)carbamoil)-4-(5-(2-hidroxi-propán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)carbamato de terc-butilo (38).

A una suspensión de ácido (2S,4S)-1-((R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-ciclohexilpropanoíl)-4-(5-(2-hidroxi-propán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxílico (intermediario H, 21,7 g, 44 mmoles) y HATU (20 g, 53 mmoles) en DCM (220 ml) se añadió intermediario B (10,2 g, 48,4 mmoles) y *i*Pr₂EtN (34,5 ml, 198 mmoles) y la solución amarilla se sometió a agitación a 23 °C. Tras 18 horas, se añadió solución acuosa sat. de NaHCO₃ y la capa acuosa se extrajo con DCM (4×100 ml). Los extractos agrupados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna utilizando un cartucho de RediSep (330 g, gel de sílice) y eluyendo con MeOH al 0-15 % en un gradiente de DCM. Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

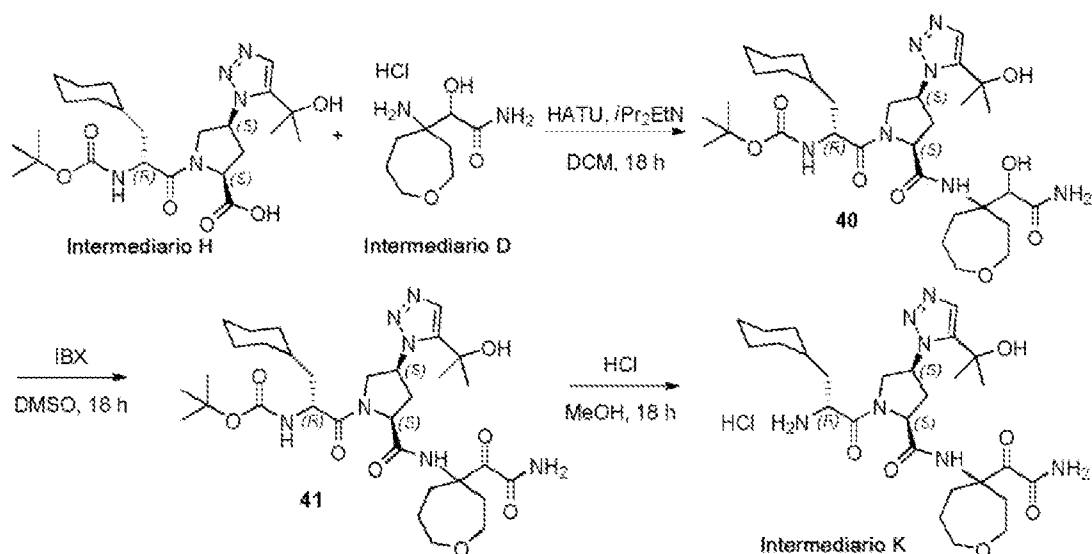
Etapa 2: preparación de ((R)-1-((2S,4S)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahydro-2H-pirán-4-il)carbamoil)-4-(5-(2-hidroxi-propán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)carbamato de terc-butilo (39).

A una solución de compuesto 38 (7,5 g, 11,6 mmoles) en DMSO (60 ml) se añadió IBX (al 45 % en peso, 14,4 g, 23,1 mmoles) y la mezcla de reacción se sometió a agitación a 23 °C. Tras 6 horas, se añadió IBX adicional (2,1 g, 3,4 mmoles) y la mezcla de reacción se sometió a agitación a 23 °C durante 18 horas adicionales. La mezcla se desactivó con solución acuosa de Na₂S₂O₃ al 10 % (65 ml, 17,4 mmoles) y se extrajo con EtOAc (3×50 ml). Los extractos agrupados se lavaron con solución acuosa sat. de NaHCO₃ y solución hipersalina (1x), se secaron, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Este residuo se purificó mediante cromatografía de columna utilizando un cartucho de RediSep (330 g, gel de sílice) y eluyendo con MeOH al 0 a 7,5 % en un gradiente de DCM. Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

Etapa 3: preparación de hidrocloreto de (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahydro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-2-amino-3-ciclohexilpropanoíl)-4-(5-(2-hidroxi-propán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida.

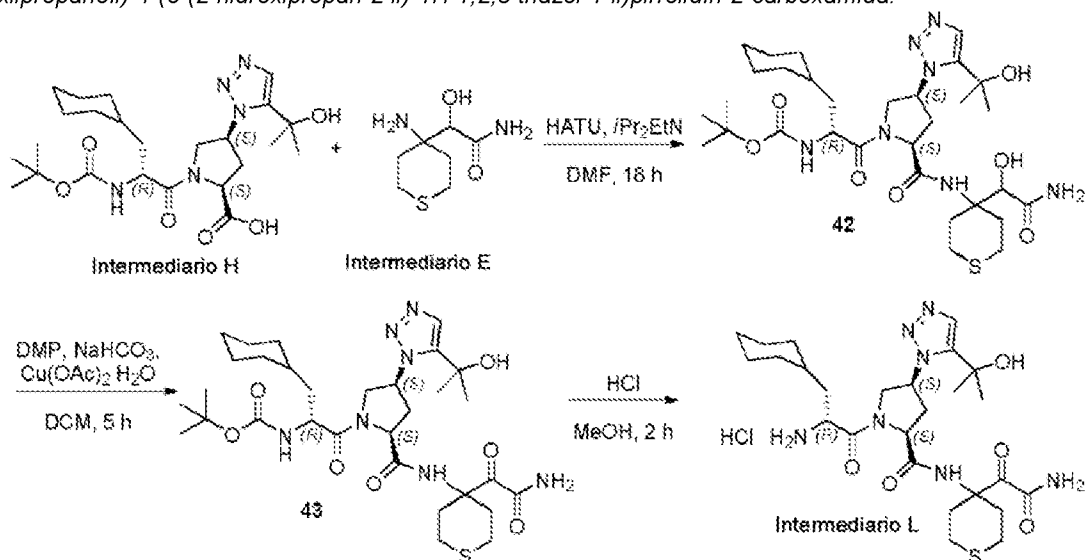
A una solución de compuesto 39 (3,45 g, 5,33 mmoles) en MeOH (27 ml) se añadió solución acuosa de HCl al 36 % (2,6 ml, 26,7 mmoles) y la mezcla se sometió a agitación a 23 °C. Tras 18 horas, la mezcla se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título.

Intermediario K: hidrocloreto de (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)oxepán-4-il)-1-((R)-2-amino-3-ciclohexilpropanoíl)-4-(5-(2-hidroxi-propán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida.



Se preparó el compuesto del título de una manera similar al intermediario J utilizando el intermediario D.

- 5 **Intermediario L:** hidrocloreto de (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahydro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-2-amino-3-ciclohexilpropanoil)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida.



- 10 **Step 1: preparación de ((2R)-1-((2S,4S)-2-((4-(2-amino-1-hidroxi-2-oxoetil)tetrahydro-2H-tiopirán-4-il)carbamoi)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)carbamato de terc-butilo (42).**

Se preparó el compuesto del título de una manera similar a compuesto 38 utilizando el intermediario E, en donde se utilizó DMF en lugar de DCM como el solvente.

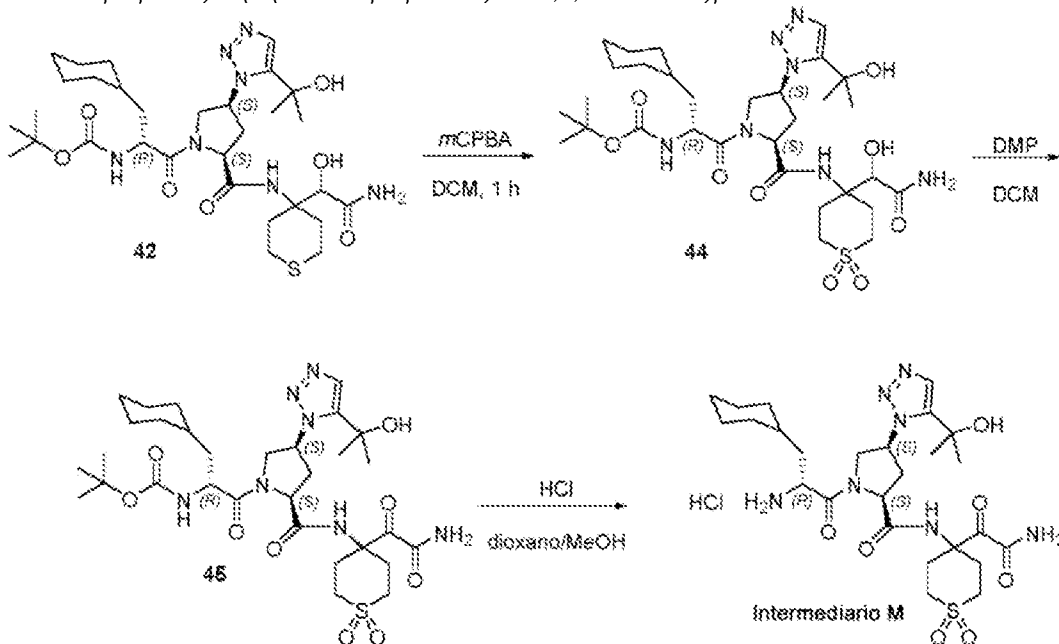
- 15 **Etapa 2: preparación de ((R)-1-((2S,4S)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahydro-2H-tiopirán-4-il)carbamoi)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)carbamato de terc-butilo (43).**

A una solución de compuesto 42 (5,0 g, 7,51 mmoles) en DCM (150 ml) se añadió hidrato de acetato de cobre (II) (0,75 g, 3,75 mmoles) y la mezcla de reacción se sometió a agitación a 23 °C durante 30 minutos. Se añadió DMP (3,82 g, 9,0 mmoles) y la mezcla de reacción se sometió a agitación a 23 °C. Se realizó un seguimiento de la reacción mediante CL-EM y se añadió DMP adicional (3,82 g, 9,0 mmoles) por partes. Tras 4 horas, la mezcla de reacción se lavó con solución acuosa de Na₂S₂O₃ al 10 % (3×30 ml). La capa orgánica resultante se lavó con EDTA disódico 1 M (2×20 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Este residuo se purificó mediante cromatografía de columna utilizando un cartucho de RediSep (120 g, gel de sílice) eluyendo con MeOH al 2,5 a 15 % en un gradiente de DCM. Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

Etapa 3: preparación de hidrocloreto de (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-2-amino-3-ciclohexilpropanoíl)-4-(5-(2-hidroxi-propán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida.

A una solución de compuesto 43 (2,37 g, 3,57 mmoles) en MeOH (7 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (7,1 ml, 28,5 mmoles) y la mezcla de reacción se sometió a agitación a 23 °C. Tras 2 horas, la mezcla se concentró bajo presión reducida. El sólido resultante se disolvió en THF y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título.

Intermediario M: hidrocloreto de (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-2-amino-3-ciclohexilpropanoíl)-4-(5-(2-hidroxi-propán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida.



Etapa 1: preparación de ((2R)-1-((2S,4S)-2-((4-(2-amino-1-hidroxi-2-oxoetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopirán-4-il)carbamoíl)-4-(5-(2-hidroxi-propán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)carbamoíl de terc-butilo (44).

A una solución de compuesto 42 (9,5 g, 14,3 mmoles) en DCM (250 ml) se añadió mCPBA (al 70 % en peso, 8,8 g, 35,7 mmoles) y la mezcla de reacción se sometió a agitación a 23 °C. Tras 1 hora, la mezcla se dividió entre solución acuosa de Na₂S₂O₃ al 10 % (10 ml), solución acuosa sat. de NaHCO₃ (100 ml) y DCM (300 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (400 ml). Los extractos agrupados se lavaron con agua (100 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Dicho residuo se purificó mediante cromatografía de columna utilizando un cartucho RediSep (330 g de gel de sílice) y eluyendo con MeOH al 0 a 15 % en un gradiente de DCM. Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título.

Etapa 2: preparación de ((R)-1-((2S,4S)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopirán-4-il)carbamoíl)-4-(5-(2-hidroxi-propán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)carbamoíl de terc-butilo (45).

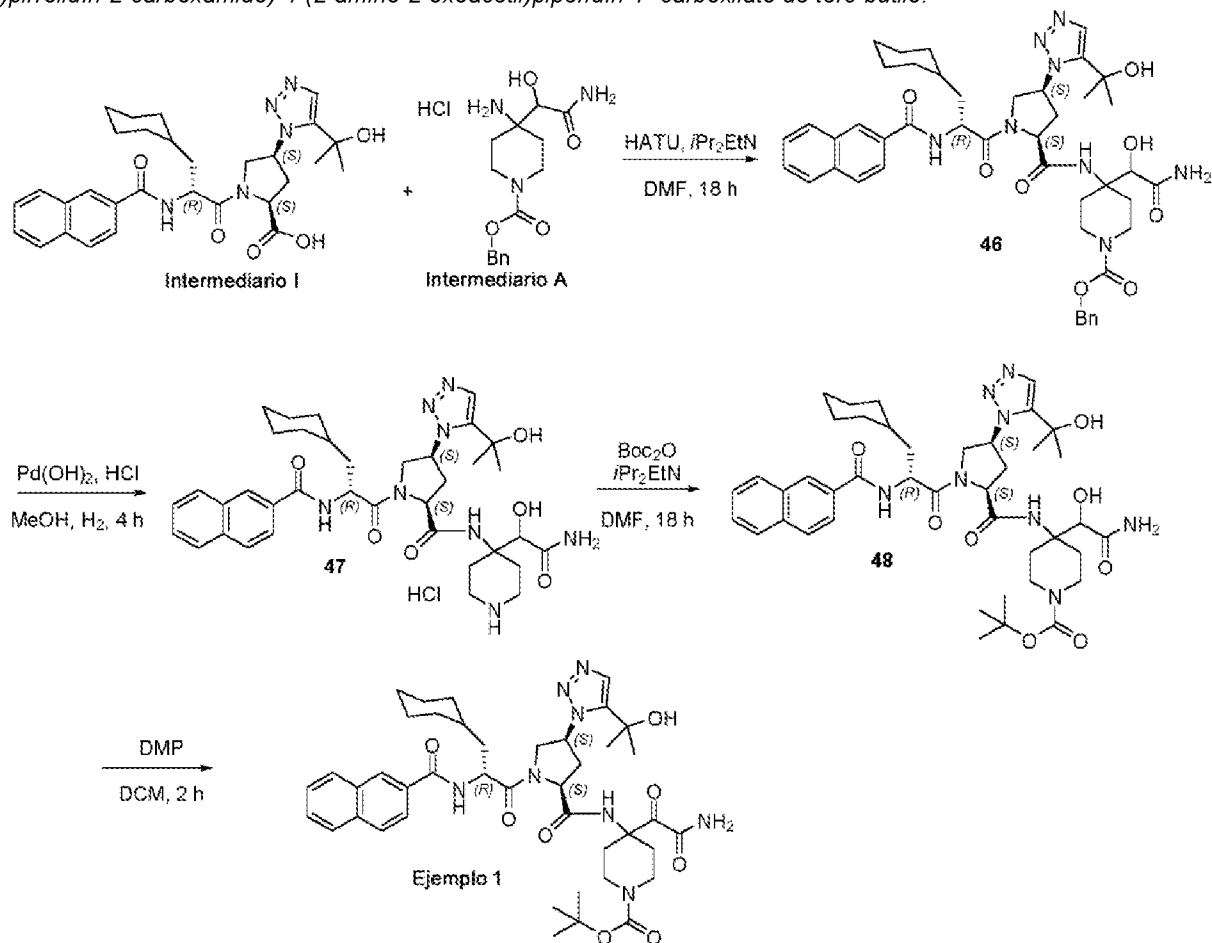
A una solución de compuesto 44 (6,97 g, 10 mmoles) en DCM (200 ml) se añadió NaHCO₃ (882 mg, 10,5 mmoles) y DMP (4,45 g, 10,5 mmoles) y la mezcla de reacción se sometió a agitación a 23 °C. Tras 2 horas, la mezcla se desactivó con solución acuosa de Na₂S₂O₃ al 10 % (5 ml), se diluyó con agua (75 ml) y se extrajo con DCM (2×300 ml). Los extractos agrupados se lavaron con solución acuosa sat. de NaHCO₃ (75 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Dicho residuo se purificó mediante cromatografía de columna utilizando un cartucho RediSep (330 g de gel de sílice) y eluyendo con MeOH al 0 a 15 % en un gradiente de DCM. Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título.

Etapa 3: preparación de hidrocloreto de (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-2-amino-3-ciclohexilpropanoíl)-4-(5-(2-hidroxi-propán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida.

Se preparó el compuesto del título de una manera similar al intermediario L utilizando el compuesto 45.

PREPARACIÓN DE EJEMPLOS.

Ejemplo 1: 4-((2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-4-(5-(2-hidroxi-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamido)-4-(2-amino-2-oxoacetil)piperidín-1-carboxilato de terc-butilo.



- 5 **Etapla 1:** preparación de 4-((2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-4-(5-(2-hidroxi-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamido)-4-(2-amino-1-hidroxi-2-oxoetil)piperidín-1-carboxilato de bencilo (46).

Se preparó el compuesto del título de una manera similar al intermediario J, etapa 1, utilizando el intermediario I y el intermediario A.

- 10 **Etapla 2:** preparación de hidrocioruro de (2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-(4-(2-amino-1-hidroxi-2-oxoetil)piperidín-4-il)-4-(5-(2-hidroxi-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida (47).

- 15 A una solución desgasificada de compuesto 46 (222 mg, 0,265 mmoles) y solución acuosa de HCl 1 M (260 µl, 0,260 mmoles) en MeOH (10 ml) se añadió Pd(OH)₂ (44 mg, 0,03 mmoles) y la mezcla se sometió a agitación bajo un balón de H₂ durante 4 horas. La suspensión se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título.

- 20 **Etapla 3:** preparación de 4-((2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-4-(5-(2-hidroxi-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamido)-4-(2-amino-1-hidroxi-2-oxoetil)piperidín-1-carboxilato de terc-butilo (48).

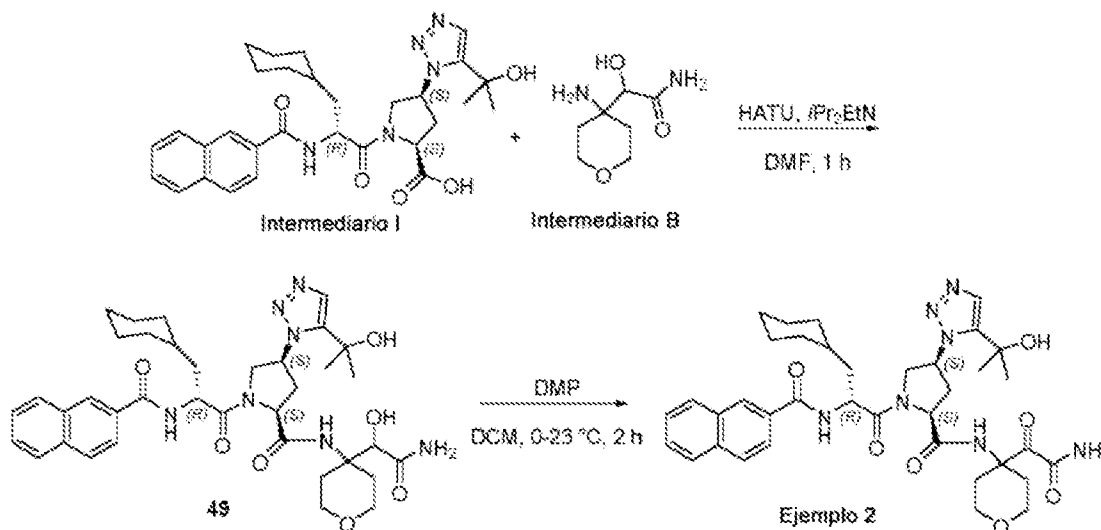
- 25 A una solución de compuesto 47 (128 mg, 0,173 mmoles) en DMF (0,5 ml) se añadió Boc₂O y *i*Pr₂EtN (60 µl, 0,346 mmoles) y la mezcla de reacción se dejó en reposo a 23 °C. Tras 18 horas, se añadió agua (3 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2×5 ml). Los extractos agrupados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Dicho residuo se purificó mediante cromatografía de columna utilizando un cartucho RediSep (4 g de gel de sílice), eluyendo con MeOH al 0 a 20 % en un gradiente de DCM. Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título.

- 30 **Etapla 4:** preparación de 4-((2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-4-(5-(2-hidroxi-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamido)-4-(2-amino-2-oxoacetil)piperidín-1-carboxilato de terc-butilo.

A una solución de compuesto 48 (93 mg, 0,116 mmoles) en DCM (2 ml) se añadió DMP (64 mg, 0,15 mmoles) y la mezcla de reacción se sometió a agitación a 23 °C. Tras 1 hora, se añadió DMP adicional (20 mg, 0,05 mmoles) y la

mezcla de reacción se sometió a agitación a 23 °C. Tras 1 hora, se añadió solución acuosa de Na₂S₂O₃ al 10 % (2 ml) y agua (2 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (2x5 ml). Los extractos orgánicos agrupados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Dicho residuo se purificó mediante cromatografía de columna utilizando un cartucho RediSep (4 g de gel de sílice) y eluyendo con MeOH al 0 a 20 % en un gradiente de DCM. Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco. EM (ESI⁺): 801 (M+1)⁺

Ejemplo 2: (2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahydro-2H-pirán-4-il)-4-(5-(2-hidroxi-propán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida.



Etapa 1: preparación de (2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-(4-(2-amino-1-hidroxi-2-oxoetil)tetrahydro-2H-pirán-4-il)-4-(5-(2-hidroxi-propán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida (49).

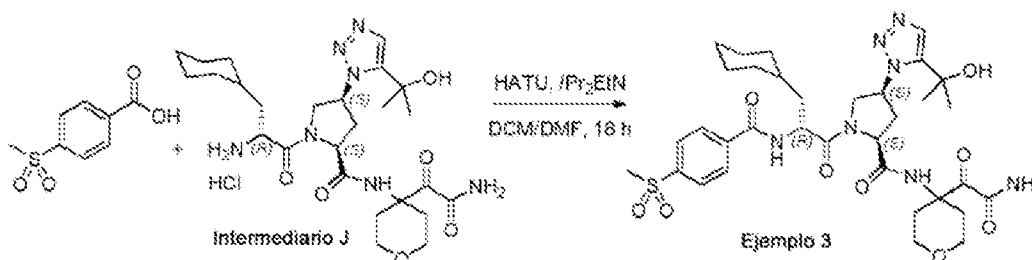
A una mezcla de intermediario I (868 mg, 1,58 mmoles), intermediario B (275 mg, 1,58 mmoles) y HATU (661 mg, 1,74 mmoles) en DMF (4 ml) se añadió *i*Pr₂EtN (550 µl, 3,16 mmoles) y la mezcla de reacción se sometió a agitación a 23 °C. Tras 1 hora, esta solución se dividió entre agua (20 ml) y EtOAc (2x50 ml). Los extractos agrupados se lavaron con solución acuosa de HCl 1 N (20 ml) y seguidamente solución acuosa sat. de NaHCO₃ (20 ml). Este extracto se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Dicho residuo se purificó mediante cromatografía de columna utilizando un cartucho RediSep (80 g de gel de sílice), eluyendo con MeOH al 0 a 15 % en un gradiente de DCM. Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título.

Etapa 2: preparación de (2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahydro-2H-pirán-4-il)-4-(5-(2-hidroxi-propán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida.

A una solución de compuesto 49 (450 mg, 0,64 mmoles) en DCM (6 ml) enfriada a 0 °C en un baño de hielo se añadió DMP (271 mg, 0,64 mmoles). Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se sometió a agitación a 23 °C durante 2 horas. A esta mezcla se añadió solución acuosa de Na₂S₂O₃ al 10 % (10 ml) y DCM (10 ml) y la mezcla de reacción se sometió a agitación durante 10 minutos. Las capas resultantes se separaron con un separador de fases Isolute y la capa acuosa se reextrajo con DCM (10 ml) y se separó. Los extractos agrupados se concentraron bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna utilizando un cartucho RediSep Gold (24 g, gel de sílice) y eluyendo con MeOH al 0 a 10 % en un gradiente de DCM. Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco. EM (ESI⁺): 702 (M+1)⁺; RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,24-8,18 (1H, m), 8,00-7,83 (4H, m), 7,66-7,51 (3H, m), 5,93-5,82 (1H, m), 5,04-4,96 (1H, m), 4,78-4,60 (1H, m), 4,34-4,25 (2H, m), 3,90-3,64 (4H, m), 2,90-2,65 (2H, m), 2,20-1,94 (4H, m), 1,68 (3H, s), 1,63 (3H, s), 1,80-1,60 (6H, m), 1,52-0,91 (7H, m) ppm.

Ejemplo

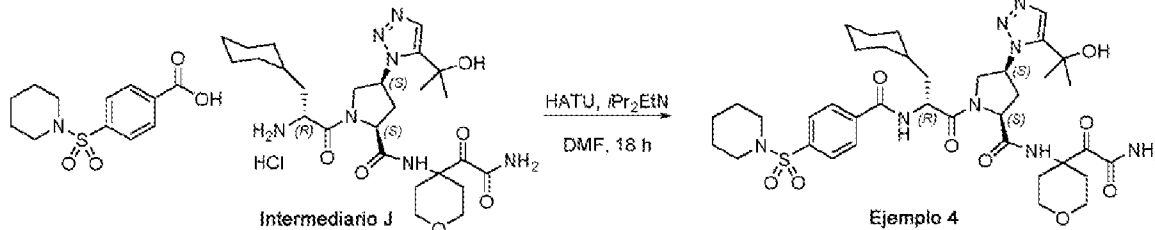
3: (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(metilsulfonil)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida.



A una mezcla de ácido 4-(metilsulfonil)benzoico (Combi-Blocks, CA, n.º de catálogo OR-0048) (659 mg, 3,29 mmoles), intermediario J (1,6 g, 2,74 mmoles) y HATU (1,46 g, 3,84 mmoles) en DMF (6 ml) y DCM (16 ml) se añadió *i*Pr₂EtN (52 µl, 0,3 mmoles) y la mezcla de reacción se sometió a agitación a 23 °C durante 18 horas. La mezcla se dividió entre EtOAc (100 ml) y solución acuosa sat. de NaHCO₃ (100 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x100 ml). Los extractos agrupados se lavaron con solución hipersalina (100 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Dicho residuo se purificó mediante cromatografía de columna utilizando un cartucho RediSep Gold (120 g de gel de sílice), eluyendo con MeOH al 0 a 12,5 % en un gradiente de DCM. Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco. EM (ESI⁺): 730 (M+1)⁺

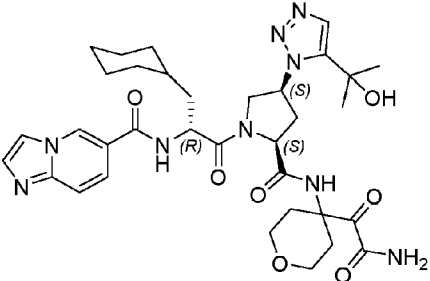
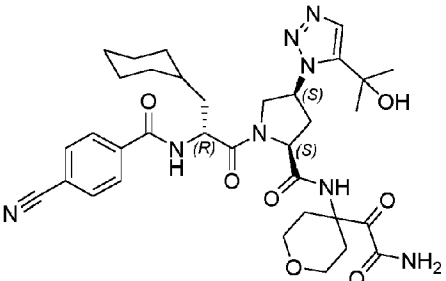
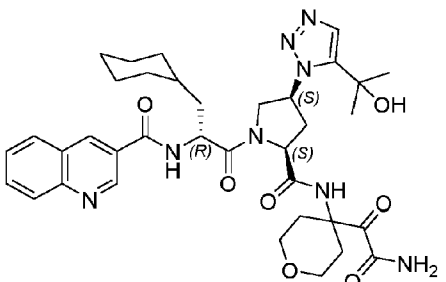
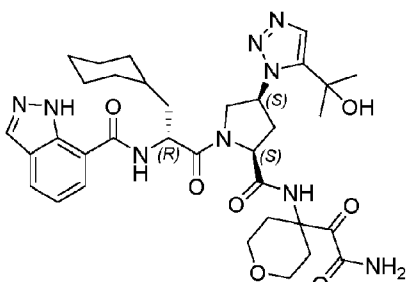
Ejemplo

4: (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(piperidín-1-ilsulfonil)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida.

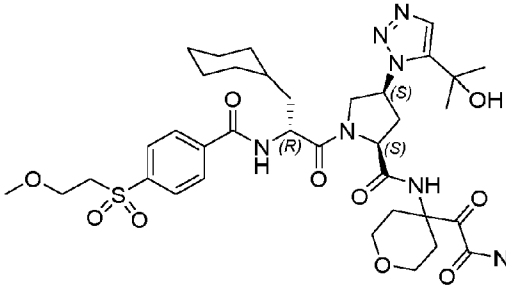
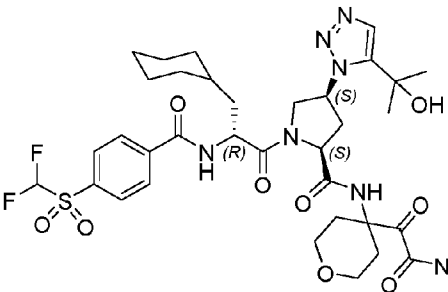
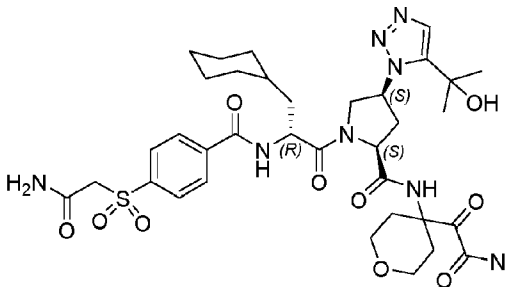
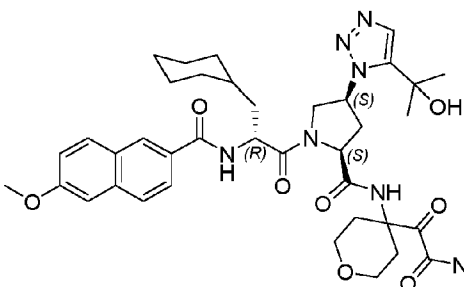


A una mezcla de ácido 4-(piperidín-1-ilsulfonil)benzoico (Enamine, NJ, n.º de catálogo EN300-00395) (554 mg, 2,06 mmoles), intermediario J (1,2 g, 2,06 mmoles) y HATU (783 mg, 2,06 mmoles) en DMF (8 ml) se añadió *i*Pr₂EtN (360 µl, 2,06 mmoles) y la mezcla de reacción se sometió a agitación a 23 °C durante 18 horas. Esta mezcla se dividió entre DCM (20 ml) y agua (30 ml) y se separó utilizando un separador de fases Isolute. La capa acuosa se extrajo con DCM (2x20 ml). Se agruparon los extractos orgánicos y se concentraron bajo presión reducida. Este residuo se purificó mediante cromatografía de columna utilizando un cartucho RediSep Gold (80 g + precartucho de 12 g, gel de sílice) eluyendo con MeOH al 0 a 10 % en un gradiente de DCM. Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco. EM (ESI⁺): 799 (M+1)⁺; RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,04 (2H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,83 (2H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,55 (1H, s), 5,88 (1H, m), 4,99 (1H, m), 4,53 (1H, t, *J* = 8,4 Hz), 4,34-4,29 (2H, m), 3,82-3,66 (4H, m), 2,99-2,96 (4H, m), 2,85 (1H, m), 2,73 (1H, m), 2,18-1,85 (4H, m), 1,78-1,71 (3H, m), 1,66 (3H, s), 1,64 (3H, s), 1,80-1,64 (6H, m), 1,44 (4H, m), 1,23-0,98 (6H, m) ppm.

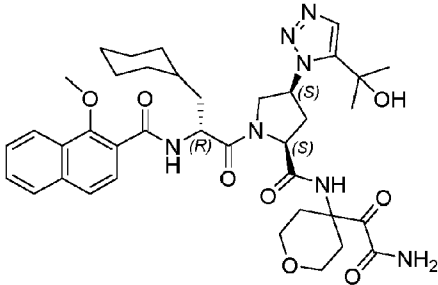
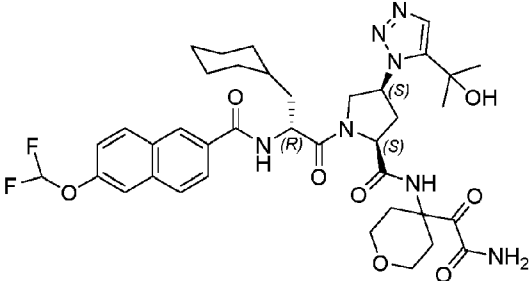
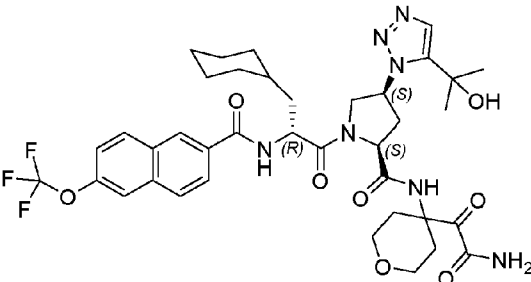
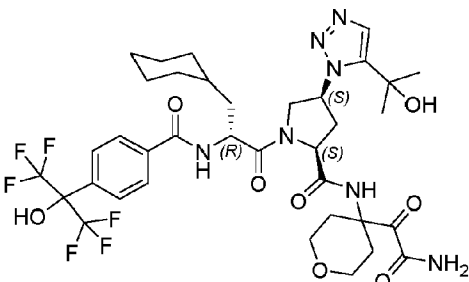
Se prepararon los compuestos siguientes de una manera similar a Ejemplo 3, sustituyendo el ácido 4-(metilsulfonil)benzoico por una serie de ácidos carboxílicos disponible comercialmente. El solvente de reacción era DMF o una mezcla de DMF/DCM. La mezcla se purificó tal como en el Ejemplo 3, mediante cromatografía de columna, utilizando un cartucho RediSep Gold de gel de sílice y eluyendo con MeOH al 0 a 12,5 % en un gradiente de DCM. Alternativamente, las mezclas en bruto en DMF se purificaron directamente mediante cromatografía de columna de fase inversa utilizando un cartucho C18 RediSep Gold y eluyendo con ACN al 0 a 60 % en un gradiente de agua que contenía ácido fórmico al 0,1 %. Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida, proporcionando los compuestos del título en forma de sólidos blancos.

Ejemplo	Estructura/Nombre	PM	EM (ESI ⁺):
Ejemplo 5	 <i>N</i>-((<i>R</i>)-1-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2<i>H</i>-pirán-4-il)carbamoil)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1<i>H</i>-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)imidazo[1,2-<i>a</i>]piridín-6-carboxamida	691,78	693 (<i>M</i> +1) [⊕]
Ejemplo 6	 (2<i>S</i>,4<i>S</i>)-<i>N</i>-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2<i>H</i>-pirán-4-il)-1-((<i>R</i>)-2-(4-cianobenzamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1<i>H</i>-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	676,76	677 (<i>M</i> +1) [⊕]
Ejemplo 7	 <i>N</i>-((<i>R</i>)-1-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2<i>H</i>-pirán-4-il)carbamoil)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1<i>H</i>-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)quinolín-3-carboxamida	702,8	703 (<i>M</i> +1) [⊕]
Ejemplo 8	 <i>N</i>-((<i>R</i>)-1-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2<i>H</i>-pirán-4-il)carbamoil)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1<i>H</i>-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)-1<i>H</i>-indazol-7-carboxamida	691,78	692 (<i>M</i> +1) [⊕]

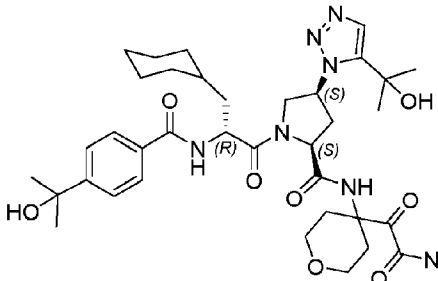
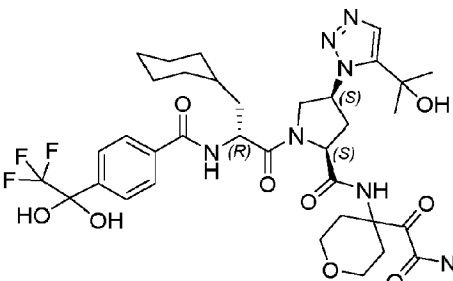
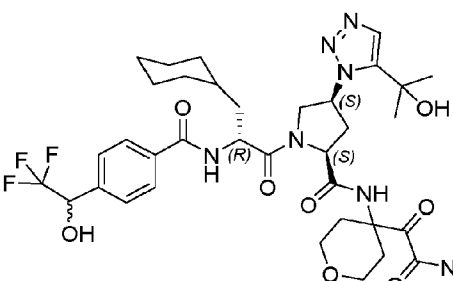
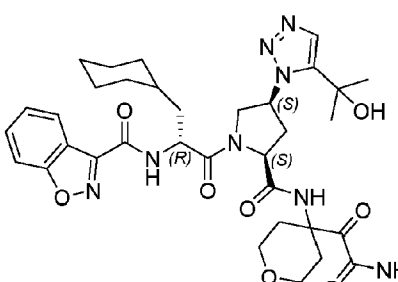
(continuación)

Ejemplo	Estructura/Nombre	PM	EM (ESI ⁺):
Ejemplo 9	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetyl)tetrahydro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-((2-metoxietil)sulfonyl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	773,9	774 (M+1) [⊕]
Ejemplo 10	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetyl)tetrahydro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-((difluorometil)sulfonyl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	765, 82	766 (M+1) [⊕]
Ejemplo 11	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetyl)tetrahydro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-2-(4-((2-amino-2-oxoetil)sulfonyl)benzamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	772,87	773 (M+1) [⊕]
Ejemplo 12	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetyl)tetrahydro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(6-metoxi-2-naftamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	731,84	732 (M+1) [⊕]

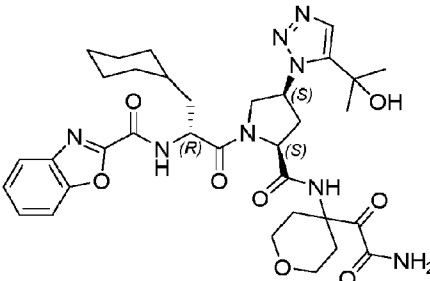
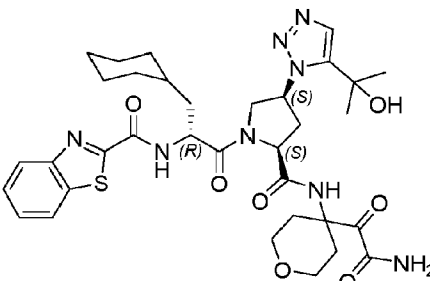
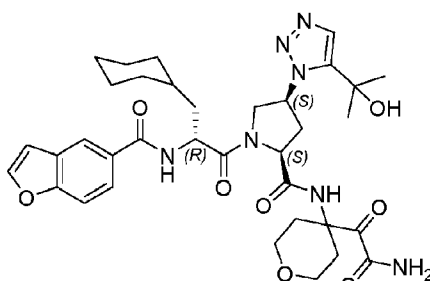
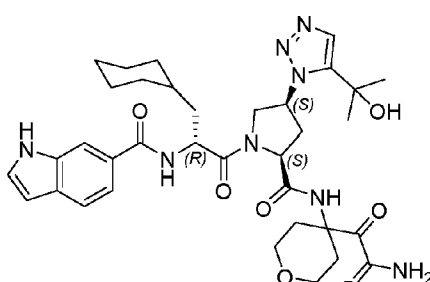
(continuación)

Ejemplo	Estructura/Nombre	PM	EM (ESI ⁺):
Ejemplo 13	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahydro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(1-metoxi-2-naftamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	731,84	732 (M+1) [⊕]
Ejemplo 14	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahydro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(6-(difluorometoxi)-2-naftamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	767, 82	768 (M+1) [⊕]
Ejemplo 15	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahydro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(6-(trifluorometoxi)-2-naftamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	785,81	768 (M+1) [⊕]
Ejemplo 16	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahydro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropán-2-il)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	817,78	818 (M+1) [⊕]

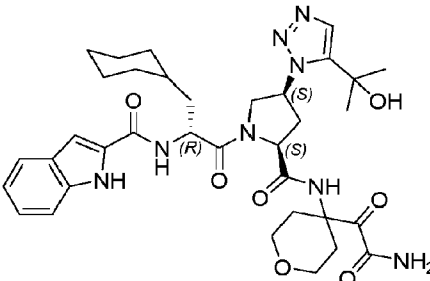
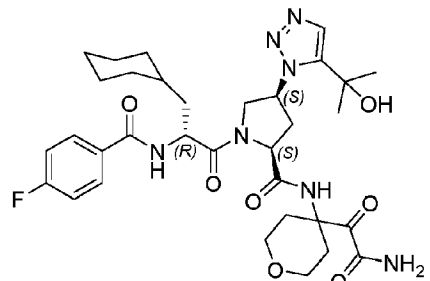
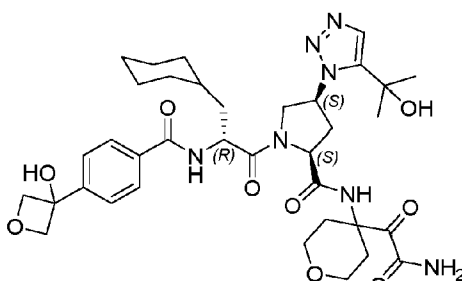
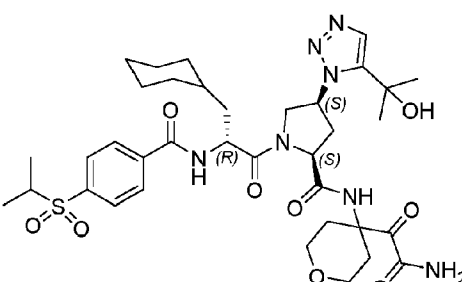
(continuación)

Ejemplo	Estructura/Nombre	PM	EM (ESI ⁺):
Ejemplo 17	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetyl)tetrahydro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(2-hidroxiopropán-2-il)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	709, 83	710 (M+1) [⊕]
Ejemplo 18	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetyl)tetrahydro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dihidroxietil)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	765, 78	766 (M+1) [⊕]
Ejemplo 19	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetyl)tetrahydro-2H-pirán-4-il)-1-((2R)-3-ciclohexil-2-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	749, 78	750 (M+1) [⊕]
Ejemplo 20	 N-((R)-1-((2S,4S)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetyl)tetrahydro-2H-pirán-4-il)carbamóil)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida	692, 76	693 (M+1) [⊕]

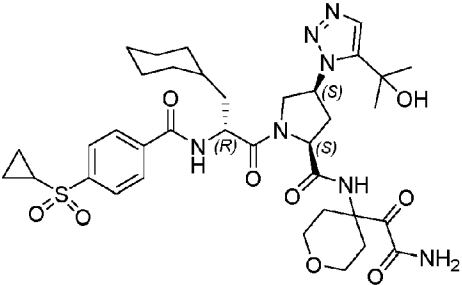
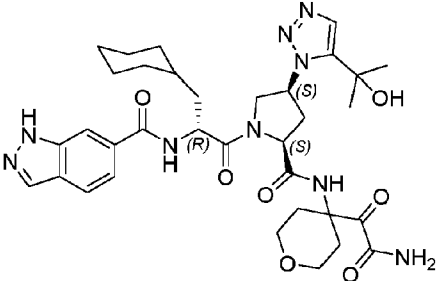
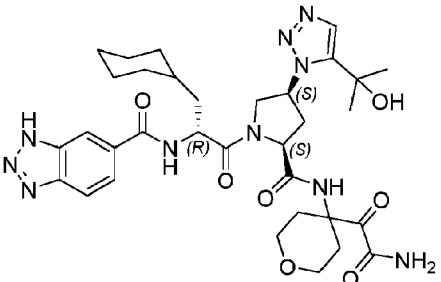
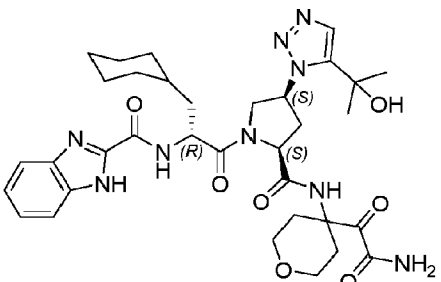
(continuación)

Ejemplo	Estructura/Nombre	PM	EM (ESI ⁺):
Ejemplo 21	 <i>N</i>-((<i>R</i>)-1-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahydro-2<i>H</i>-pirán-4-il)carbamoil)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1<i>H</i>-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)benzo[d]oxazol-2-carboxamida	692, 76	693 (<i>M</i> +1) [⊕]
Ejemplo 22	 <i>N</i>-((<i>R</i>)-1-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahydro-2<i>H</i>-pirán-4-il)carbamoil)-4-(5-(2-hidroxiopropán-1-il)-1<i>H</i>-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)benzo[d]tiazol-2-carboxamida	708, 83	709 (<i>M</i> +1) [⊕]
Ejemplo 23	 (2<i>S</i>,4<i>S</i>)-<i>N</i>-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahydro-2<i>H</i>-pirán-4-il)-1-((<i>R</i>)-2-(benzofurán-5-carboxamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1<i>H</i>-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	691,77	692 (<i>M</i> +1) [⊕]
Ejemplo 24	 <i>N</i>-((<i>R</i>)-1-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahydro-2<i>H</i>-pirán-4-il)carbamoil)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1<i>H</i>-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)-1<i>H</i>-indol-6-carboxamida	690,79	691 (<i>M</i> +1) [⊕]

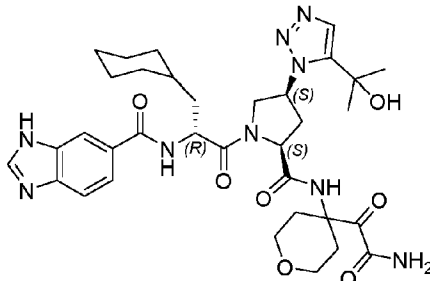
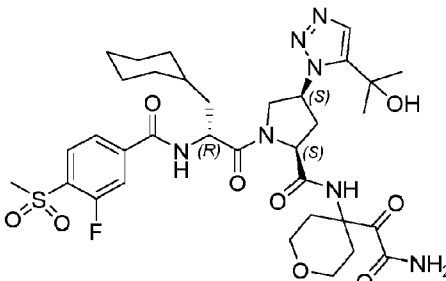
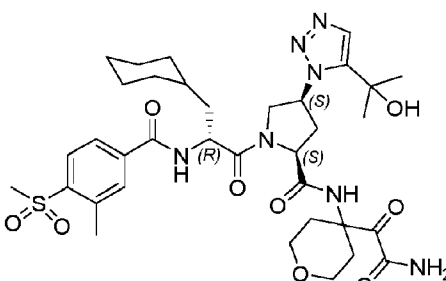
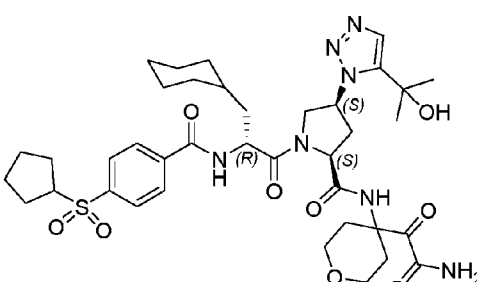
(continuación)

Ejemplo	Estructura/Nombre	PM	EM (ESI ⁺):
Ejemplo 25	 <i>N-((R)-1-((2S,4S)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetyl)tetrahydro-2H-pirán-4-il)carbamoyl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)-1H-indol-2-carboxamida</i>	690,79	691 (M+1) [⊕]
Ejemplo 26	 <i>(2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetyl)tetrahydro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-fluorobenzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida</i>	669, 74	670 (M+1) [⊕]
Ejemplo 27	 <i>(2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetyl)tetrahydro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(3-hidroxióxetán-3-il)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida</i>	723,82	724 (M+1) [⊕]
Ejemplo 28	 <i>(2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetyl)tetrahydro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(isopropilsulfonil)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida</i>	757,9	759 (M+1) [⊕]

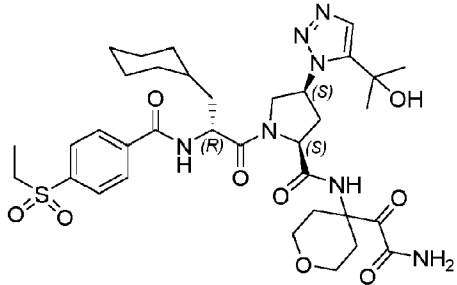
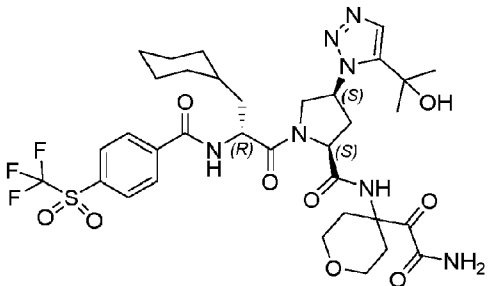
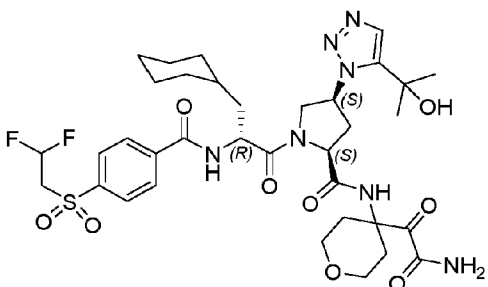
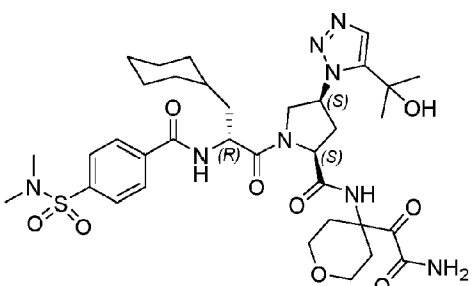
(continuación)

Ejemplo	Estructura/Nombre	PM	EM (ESI ⁺):
Ejemplo 29	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(ciclopropilsulfonyl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxipropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	755,88	756 (M+1) [⊕]
Ejemplo 30	 N-((R)-1-((2S,4S)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)carbamoíl)-4-(5-(2-hidroxipropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)-1H-indazol-6-carboxamida	691,78	692 (M+1) [⊕]
Ejemplo 31	 N-((R)-1-((2S,4S)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)carbamoíl)-4-(5-(2-hidroxipropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-carboxamida	692,77	693 (M+1) [⊕]
Ejemplo 32	 N-((R)-1-((2S,4S)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)carbamoíl)-4-(5-(2-hidroxipropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxamida	691,78	692 (M+1) [⊕]

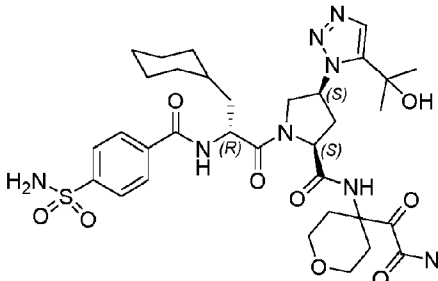
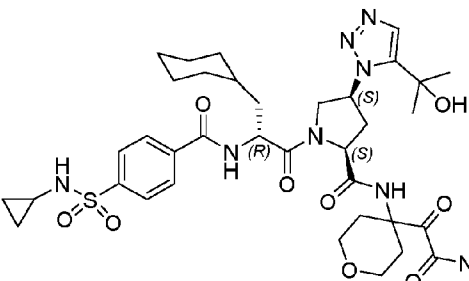
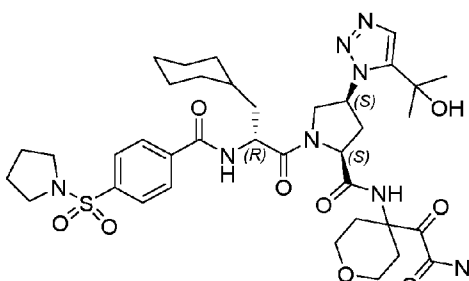
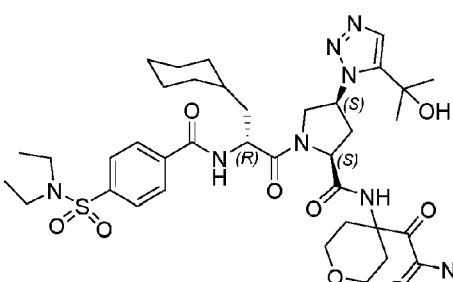
(continuación)

Ejemplo	Estructura/Nombre	PM	EM (ESI ⁺):
Ejemplo 33	 <i>N-((R)-1-((2S,4S)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)carbamoi)l)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxamida</i>	691,78	692 (M+1) [⊕]
Ejemplo 34	 <i>(2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(3-fluoro-4-(metilsulfonyl)benzamido)propanoí)l)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida</i>	747, 83	748 (M+1) [⊕]
Ejemplo 35	 <i>(2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(3-metil-4-(metilsulfonyl)benzamido)propanoí)l)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida</i>	743,87	744 (M+1) [⊕]
Ejemplo 36	 <i>(2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(ciclopentilsulfonyl)benzamido)propanoí)l)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida</i>	783,93	784 (M+1) [⊕]

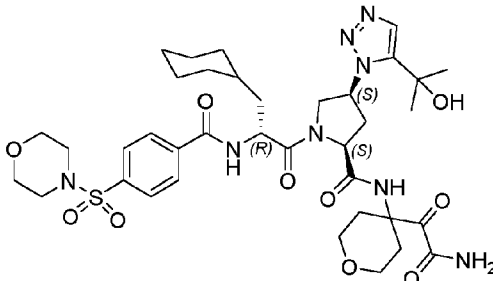
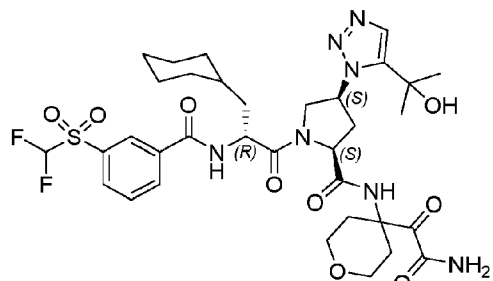
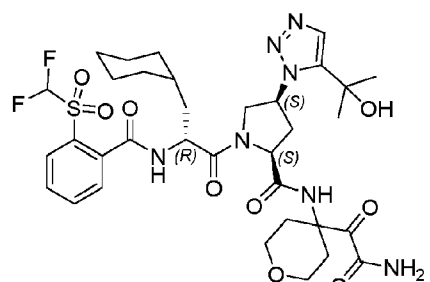
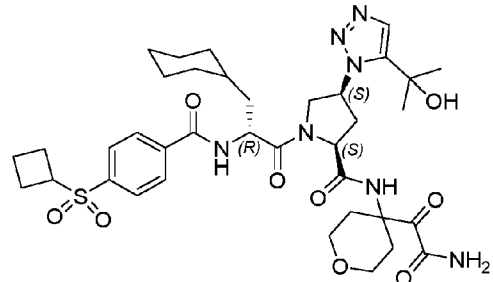
(continuación)

Ejemplo	Estructura/Nombre	PM	EM (ESI ⁺):
Ejemplo 37	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahydro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(etilsulfonyl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	743,87	744 (M+1) [⊕]
Ejemplo 38	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahydro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(trifluorometil)sulfonyl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	783,81	784 (M+1) [⊕]
Ejemplo 39	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahydro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(2,2-difluoroetil)sulfonyl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	779,85	780 (M+1) [⊕]
Ejemplo 40	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahydro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(N,N-dimetilsulfamoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	758,88	759 (M+1) [⊕]

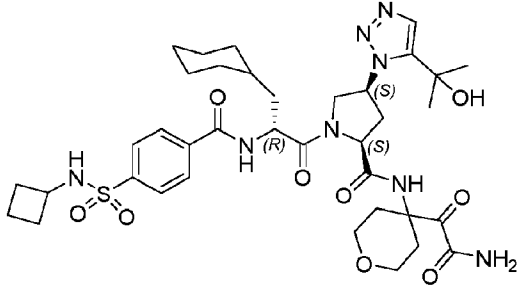
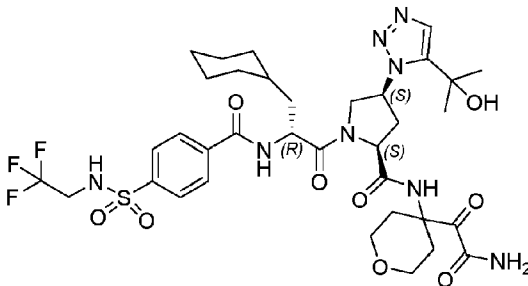
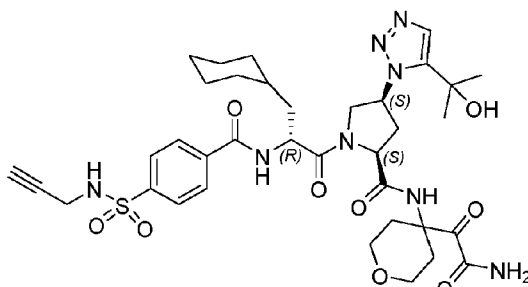
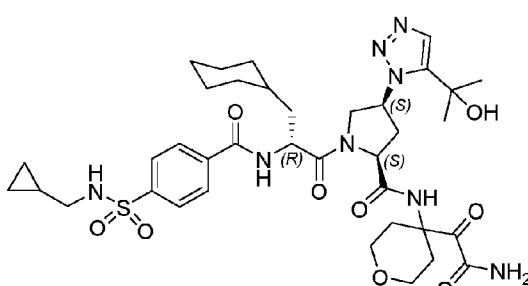
(continuación)

Ejemplo	Estructura/Nombre	PM	EM (ESI ⁺):
Ejemplo 41	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahydro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-sulfamoilbenzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	730,83	731 (M+1) [⊕]
Ejemplo 42	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahydro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(N-ciclopropilsulfamoil)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	770,9	771 (M+1) [⊕]
Ejemplo 43	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahydro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(pirrolidín-1-ilsulfonil)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	784,92	785 (M+1) [⊕]
Ejemplo 44	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahydro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(N,N-dietilsulfamoil)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	786,94	809 (M+Na) [⊕]

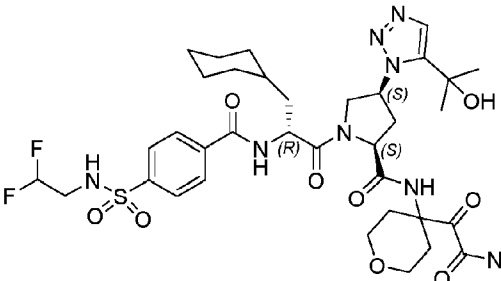
(continuación)

Ejemplo	Estructura/Nombre	PM	EM (ESI ⁺):
Ejemplo 45	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(morfolinosulfonyl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	800,92	801 (M+1) [⊕]
Ejemplo 46	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(3-((difluorometil)sulfonyl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	765, 82	766 (M+1) [⊕]
Ejemplo 47	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(2-((difluorometil)sulfonyl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	765, 82	766 (M+1) [⊕]
Ejemplo 48	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-2-(4-(ciclobutilsulfonyl)benzamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	769,91	770 (M+1) [⊕]

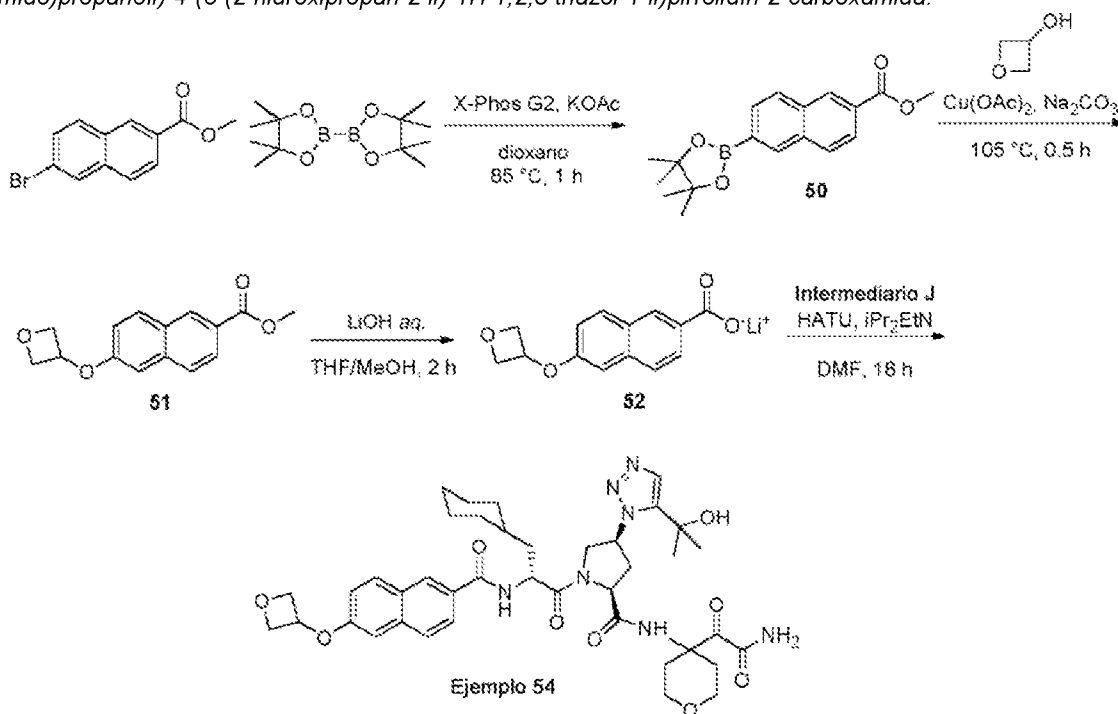
(continuación)

Ejemplo	Estructura/Nombre	PM	EM (ESI ⁺):
Ejemplo 49	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahydro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-2-(4-(N-ciclobutilsulfamoíl)benzamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-4-(5-(2-hidroxiropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	784,92	785 (M+1) [⊕]
Ejemplo 50	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahydro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(N-(2,2,2-trifluoroetil)sulfamoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	812,86	813 (M+1) [⊕]
Ejemplo 51	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahydro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(N-(prop-2-yn-1-il)sulfamoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	768,88	769 (M+1) [⊕]
Ejemplo 52	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahydro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(N-(ciclopropilmetil)sulfamoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	784,92	785 (M+1) [⊕]

(continuación)

Ejemplo	Estructura/Nombre	PM	EM (ESI ⁺):
Ejemplo 53	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetyl)tetrahydro-2H-pirán-4-yl)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(N-(2,2-difluoroetil)sulfamoil)benzamido)propanoil)-4-(5-(2-hidroxi-propán-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)pirrolidin-2-carboxamida	794,87	795 (M+1) [⊕]

5 **Ejemplo 54:** (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetyl)tetrahydro-2H-pirán-4-yl)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(6-(oxetán-3-iloxi)-2-naftamido)propanoil)-4-(5-(2-hidroxi-propán-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)pirrolidin-2-carboxamida.



Etap 1: preparación de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-yl)-2-naftoato de metilo (50).

10 Una mezcla de 6-bromo-2-naftoato de metilo (1,00 g, 3,77 mmoles), bis(pinacolato)diboro (1,15 g, 4,53 mmoles), X-Phos G2 (60 mg, 0,07 mmoles) y KOAc (1,11 g, 11,3 mmoles) se desgasificó con nitrógeno (3 repeticiones) y después se añadió dioxano (10 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C. Tras 1 hora, la mezcla se cargó directamente en un cartucho de RediSep (80 g, gel de sílice) y se eluyó con EtOAc al 0 a 30 % en un gradiente de hexano. Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color beige.

Etap 2: preparación de 6-(oxetán-3-iloxi)-2-naftoato de metilo (51).

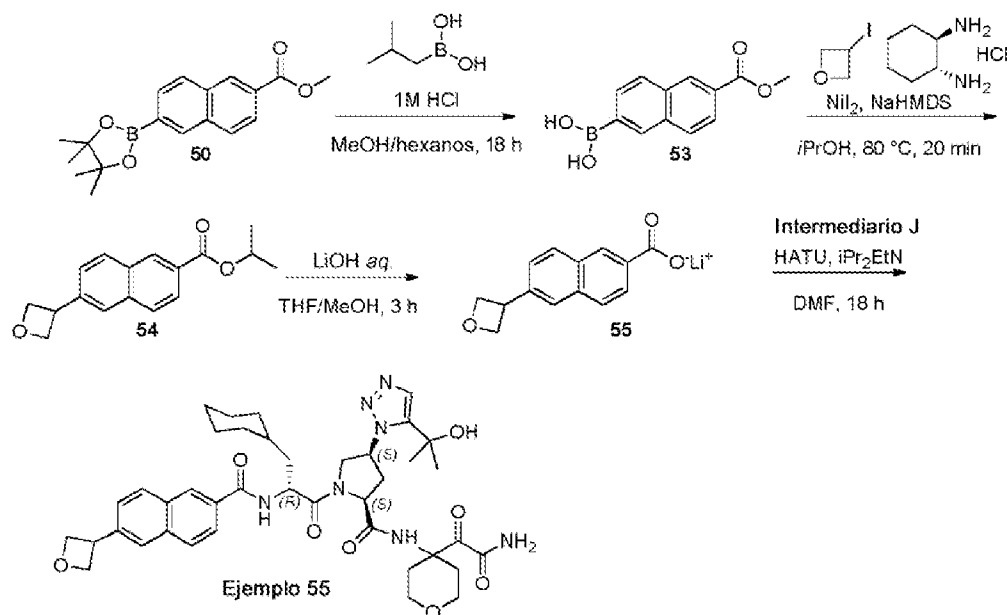
20 Una mezcla de compuesto 50 (100 mg, 0,32 mmoles), hidrato de acetato de cobre (II) (128 mg, 0,64 mmoles) y Na₂CO₃ (135 mg, 1,28 mmoles) se suspendió en oxetán-3-ol (1 ml) y la mezcla de reacción se sometió a agitación a 105 °C. Tras 30 minutos, la mezcla se cargó directamente en un precartucho C18 y se purificó a través de un cartucho de fase inversa C18 RediSep (40 g), eluyendo con ACN al 0 a 70 % en gradiente de agua que contenía ácido al 0,1 %. Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título.

Etapas 3: preparación de 6-(oxetán-3-iloxi)-2-naftoato de litio (52).

A compuesto 51 (42 mg, 0,16 mmoles) se añadió LiOH 0,33 M en THF/MeOH/H₂O (1:1:1) (0,96 ml, 0,32 mmoles) y la solución se sometió a agitación a 23 °C. Tras 2 horas, la mezcla se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título.

Etapas 4: preparación de (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahydro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(6-(oxetán-3-iloxi)-2-naftamido)propanoil)-4-(5-(2-hidroxi)propán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida.

Se preparó el compuesto del título de una manera similar a Ejemplo 3, utilizando el compuesto 52. EM (ESI⁺): 774 (M+1)⁺

Ejemplo 55: (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahydro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(6-(oxetán-3-il)-2-naftamido)propanoil)-4-(5-(2-hidroxi)propán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida.*Etapas 1: preparación de ácido (6-(metoxycarbonil)naftalén-2-il)borónico (53).*

A compuesto 50 (300 mg, 0,96 mmoles) y ácido isobutilborónico (490 mg, 4,81 mmoles) en MeOH/THF (1:1, 10 ml) se añadió solución acuosa de HCl 1 M (3,84 ml, 3,84 mmoles) y la mezcla de reacción se sometió a agitación a 23 °C. Tras 18 horas, se dividieron las capas resultantes y se extrajo adicionalmente la capa de hexanos con MeOH (2x20 ml). Los extractos de MeOH agrupados se lavaron con hexanos (2x20 ml) y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

Etapas 2: preparación de 6-(oxetán-3-il)-2-naftoato de isopropilo (54).

A una mezcla de compuesto 53 (147 mg, 0,64 mmoles), NaHMDS (117 mg, 0,64 mmoles), NiI₂ (5,9 mg, 0,019 mmoles) e hidrocloreto de (1R,2R)-ciclohexán-1,2-diamina (2,9 mg, 0,019 mmoles) en iPrOH (1,2 ml) enjuagada con nitrógeno se añadió una solución de 3-yodooxetano (59 mg, 0,32 mmoles) en iPrOH. Esta mezcla se selló, se sometió a agitación y se calentó en un reactor de microondas (Biotage) a 80 °C durante 20 minutos. Tras este tiempo, la mezcla resultante se cargó directamente en un precartucho y se purificó mediante cromatografía de columna utilizando un cartucho RediSep Gold (24 g, gel de sílice) eluyendo con EtOAc al 0 a 40 % en un gradiente de hexanos. Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de éster de isopropilo.

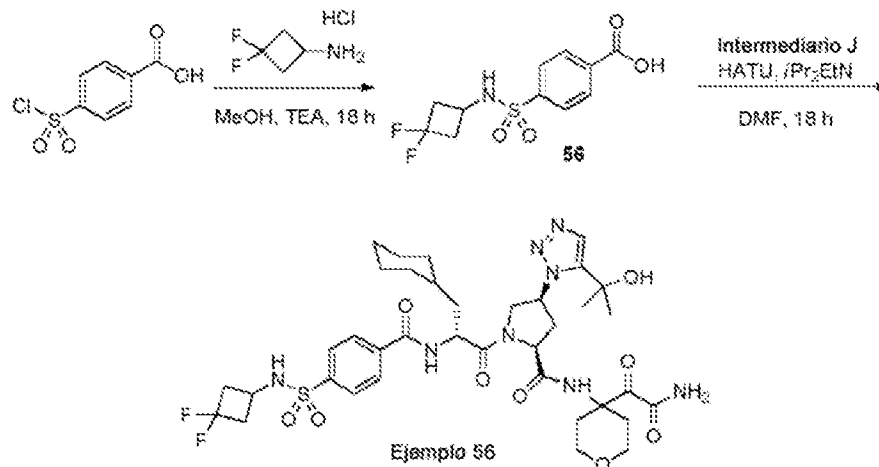
Etapas 3: preparación de 6-(oxetán-3-il)-2-naftoato de litio (55).

Se preparó el compuesto del título de una manera similar al compuesto 52 utilizando compuesto 54.

Etapas 4: preparación de (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahydro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(6-(oxetán-3-il)-2-naftamido)propanoil)-4-(5-(2-hidroxi)propán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida.

Se preparó el compuesto del título de una manera similar al Ejemplo 3 utilizando el compuesto 55. EM (ESI⁺): 758 (M+1)⁺

Ejemplo 56: (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(N-(3,3-difluorociclobutil)sulfamoil)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida.



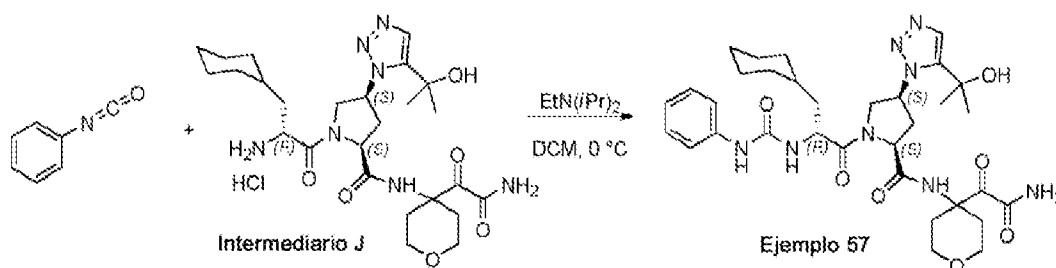
Etapla 1: preparación de ácido 4-(N-(3,3-difluorociclobutil)sulfamoil)benzoico (56).

A una solución de ácido 4-(clorosulfonil)benzoico (250 mg, 1,13 mmoles) en MeOH (5 ml) se añadió hidrocloreto de 3,3-difluorociclobutan-1-amina (Enamine, NJ, n.º de catálogo EN300-78062) (197,0 mg, 1,356 mmoles) y TEA (395 µl, 2,84 mmoles) y la mezcla de reacción se sometió a agitación a 23 °C. Tras 18 horas, la mezcla de reacción se desactivó con solución acuosa de HCl 1 M (4,5 ml) y la mezcla beige resultante se filtró, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color beige.

Etapla 2: preparación de (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(N-(3,3-difluorociclobutil)sulfamoil)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida.

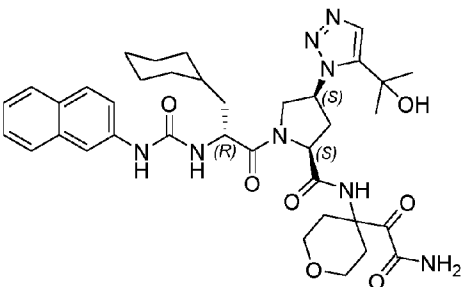
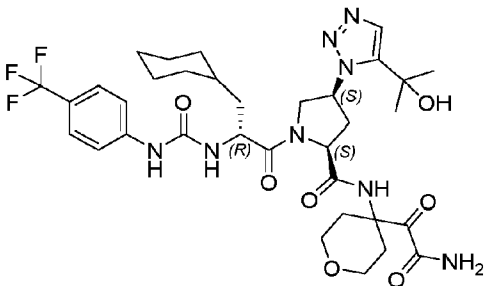
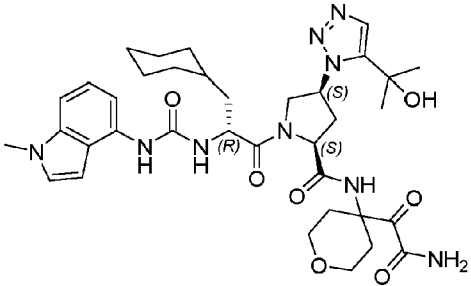
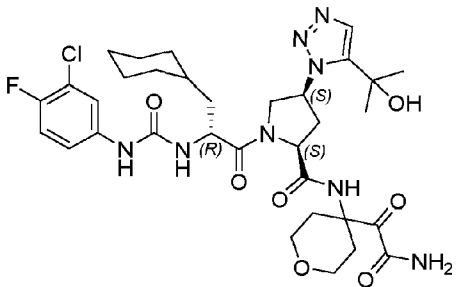
Se preparó el compuesto del título de una manera similar al Ejemplo 3 utilizando el compuesto 56. EM (ESI⁺): 821 (M+1)⁺

Ejemplo 57: (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(3-fenilureido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida.

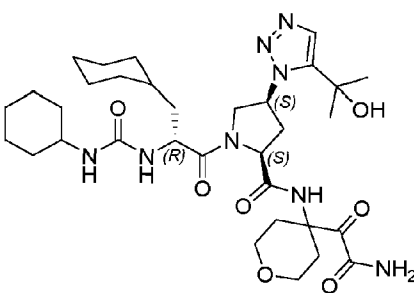
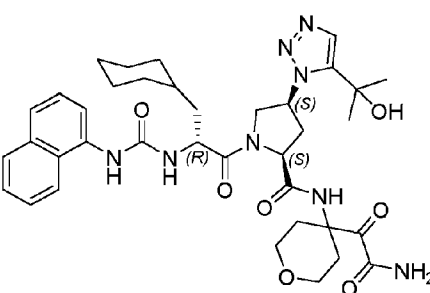
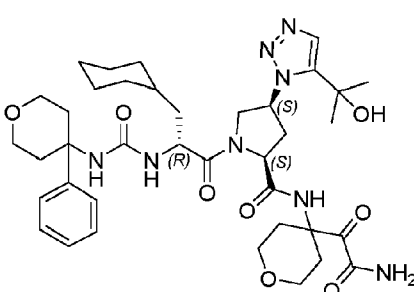
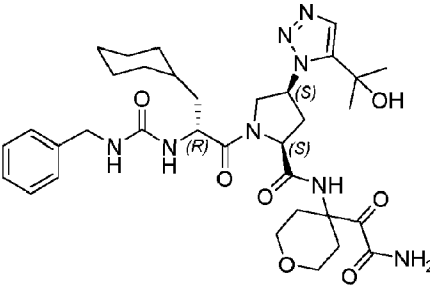


A una suspensión de Intermediario J (50 mg, 0,085 mmoles) en DCM (1 ml) enfriada a 0 °C en un baño de hielo se añadió isocianato de fenilo (10,5 µl, 0,095 mmoles) y iPr₂EtN (44,5 µl, 0,255 mmoles) y esta solución se dejó en reposo a 0 °C. Tras 18 horas, se cargó la solución directamente en un cartucho de RediSep (12 g, gel de sílice) y se eluyó con MeOH al 0 a 15 % en un gradiente de DCM. Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título. EM (ESI⁺): 668 (M+1)⁺

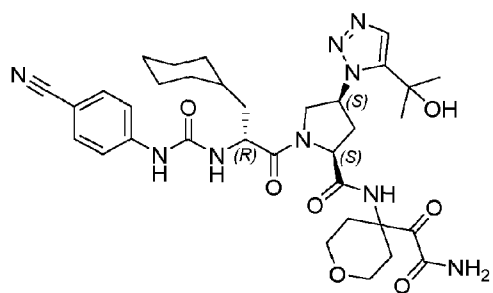
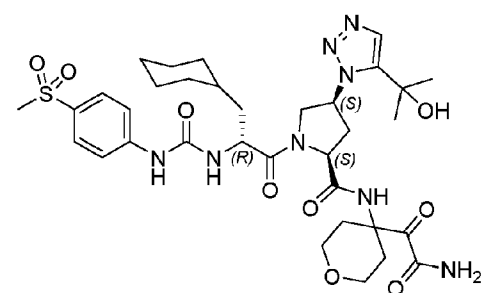
Se prepararon los compuestos siguientes de una manera similar a Ejemplo 57, sustituyendo el isocianato de fenilo por una serie de isocianatos disponible comercialmente.

Ejemplo	Estructura/Nombre	PM	EM (ESI ⁺):
Ejemplo 58	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(3-(naftalén-2-il)ureido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxipropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	716, 83	717 (M+1) [⊕]
Ejemplo 59	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(3-(4-(trifluorometil)fenil)ureido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxipropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	734,77	735 (M+1) [⊕]
Ejemplo 60	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(3-(1-metil-1H-indol-4-il)ureido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxipropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	719, 83	720 (M+1) [⊕]
Ejemplo 61	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-2-(3-(3-cloro-4-fluorofenil)ureido)-3-ciclohexilpropanoíl)-4-(5-(2-hidroxipropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	719,2	719.5 (M+1) [⊕]

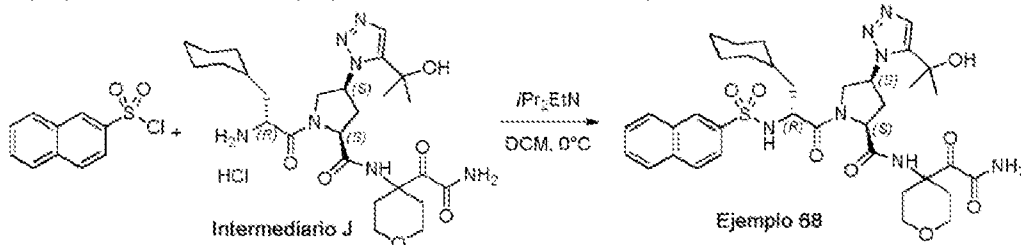
(continuación)

Ejemplo	Estructura/Nombre	PM	EM (ESI ⁺):
Ejemplo 62	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(3-ciclohexilureido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	672,82	673 (M+1) [⊕]
Ejemplo 63	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(3-(naftalén-1-il)ureido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	716,83	717 (M+1) [⊕]
Ejemplo 64	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(3-(4-feniltetrahidro-2H-pirán-4-il)ureido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	750,88	751 (M+1) [⊕]
Ejemplo 65	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-2-(3-bencilureido)-3-ciclohexilpropanoíl)-4-(5-(2-hidroxiropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	680,79	681 (M+1) [⊕]

(continuación)

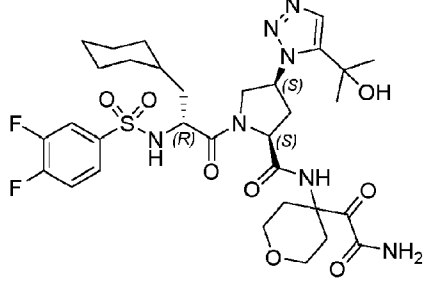
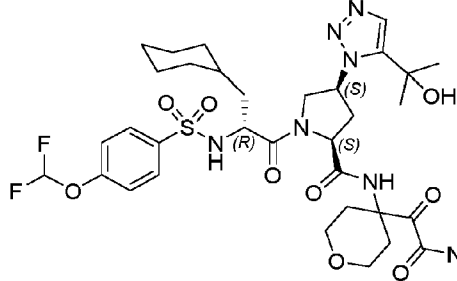
Ejemplo	Estructura/Nombre	PM	EM (ESI ⁺):
Ejemplo 66	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetyl)tetrahydro-2H-pirán-4-yl)-1-((R)-2-(3-(4-cianofenil)ureido)-3-ciclohexilpropanoíl)-4-(5-(2-hidroxi-propán-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)pirrolidín-2-carboxamida	691,78	692 (M+1) [⊕]
Ejemplo 67	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetyl)tetrahydro-2H-pirán-4-yl)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(3-(4-(metilsulfonil)fenil)ureido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxi-propán-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)pirrolidín-2-carboxamida	744, 86	745 (M+1) [⊕]

5 **Ejemplo 68:** (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetyl)tetrahydro-2H-pirán-4-yl)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(naftalén-2-sulfonamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxi-propán-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)pirrolidín-2-carboxamida.



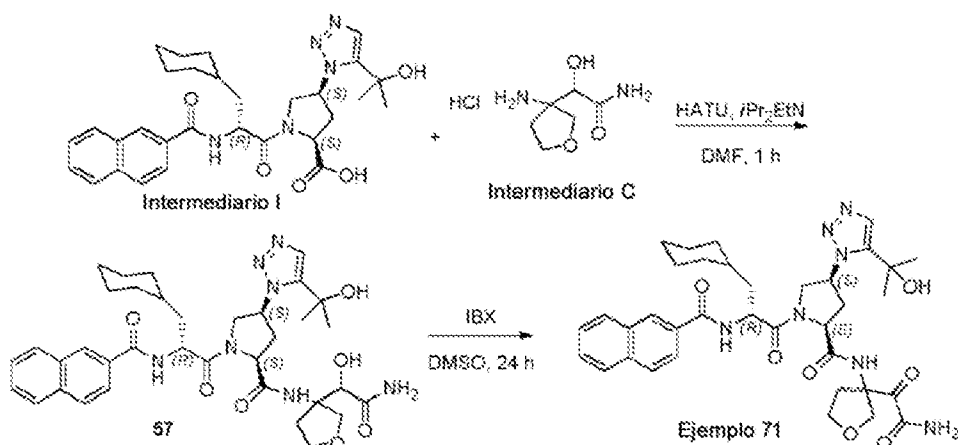
10 A una suspensión de intermediario J (50 mg, 0,085 mmoles) e *i*Pr₂EtN (44,5 µl, 0,255 mmoles) en DCM (1 ml) enfriada a 0 °C en un baño de hielo se añadió cloruro de naftalén-2-sulfonilo (21,5 mg, 0,095 mmoles) y esta solución se dejó en reposo a 0 °C. Tras 18 horas, se cargó esta solución directamente en un cartucho de RediSep (12 g, gel de sílice) y se eluyó con MeOH al 0 a 15 % en un gradiente de DCM. Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título. EM (ESI⁺): 738 (M+1)[⊕]

15 Se prepararon los compuestos siguientes de una manera similar al Ejemplo 68, sustituyendo el cloruro de naftalén-2-sulfonilo por una serie de cloruros de sulfonilo disponible comercialmente.

Ejemplo	Estructura/Nombre	PM	EM (ESI ⁺):
Ejemplo 69	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahydro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(3,4-difluorofenilsulfonamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxipropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	723,79	724 (M+1) [⊕]
Ejemplo 70	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahydro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(difluorometoxi)fenilsulfonamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxipropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	753,81	754 (M+1) [⊕]

Ejemplo 71: (2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-(3-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahydrofurán-3-il)-4-(5-(2-hidroxipropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida.

5



Etapas 1: preparación de (2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-(3-(2-amino-1-hidroxi-2-oxoetil)tetrahydrofurán-3-il)-4-(5-(2-hidroxipropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida (57).

10

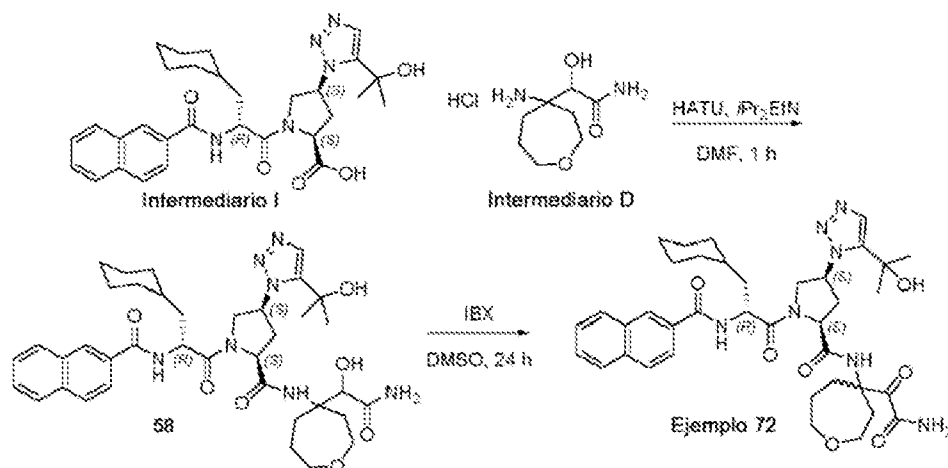
A una solución de intermediario I (152 mg, 0,276 mmoles), intermediario C (106 mg, 0,662 mmoles) y HATU (124 mg, 0,331 mmoles) en DMF (2,7 ml) se añadió *i*Pr₂EtN (193 µl, 1,104 mmoles) y la mezcla de reacción se sometió a agitación a 23 °C. Tras 1 hora, se consumió el intermediario I residual mediante la reacción con HATU (60 mg, 0,158 mmoles) y bencilamina (22 µl, 0,2 mmoles) adicionales. La mezcla de reacción se cargó directamente en un precartucho C18 y se purificó mediante cromatografía de columna utilizando un cartucho de fase inversa C18 RediSep Gold (80 g) y eluyendo con ACN al 0 a 100 % en gradiente de agua que contenía ácido fórmico al 0,1 %. Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título.

15

Etapla 2: preparación de (2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-(3-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahydrofurán-3-il)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida.

A una solución de compuesto 57 (50 mg, 0,073 mmoles) en DMSO (1 ml) se añadió IBX (al 45 % en peso, 90 mg, 0,145 mmoles) y la mezcla de reacción se sometió a agitación a 23 °C. Tras 18 horas, se añadió IBX adicional (90 mg, 0,145 mmoles) y la mezcla se sometió a agitación durante 6 horas. A continuación, la mezcla se desactivó con solución acuosa de Na₂S₂O₃ al 10 % (1 ml) y se cargó directamente en un precartucho C18 y se purificó mediante cromatografía de columna utilizando un cartucho de fase inversa C18 RediSep (15,5 g) y eluyendo con ACN al 0 a 70 % en gradiente de agua que contenía ácido fórmico al 0,1 %. Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco. EM (ESI⁺): 688 (M+1)⁺

Ejemplo 72: (2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)oxepán-4-il)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida.

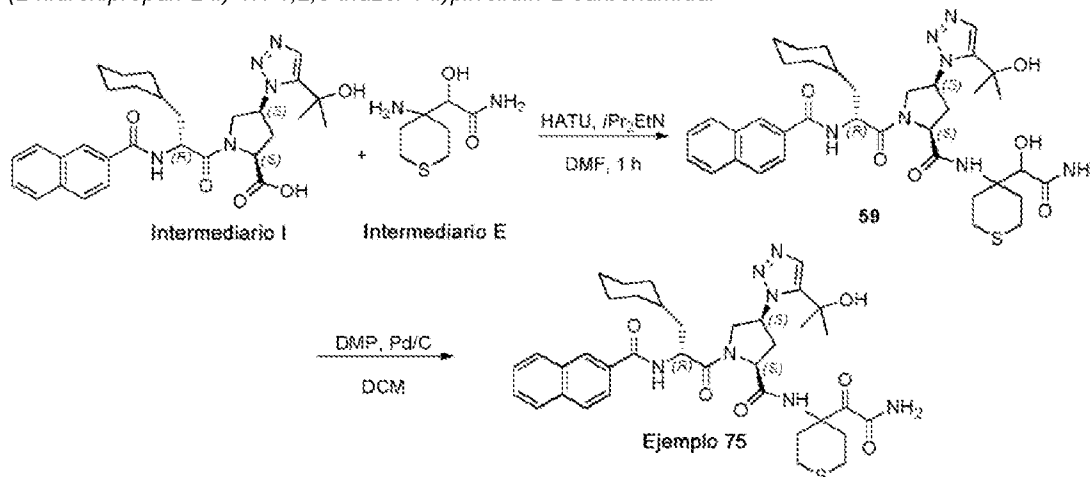


Se preparó el compuesto del título de una manera similar al Ejemplo 71 utilizando el intermediario D. EM (ESI⁺): 716 (M+1)⁺

Ejemplos 73 y 74: diastereómeros de (2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)oxepán-4-il)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida (Ejemplo 72).

La mezcla de diastereómeros del Ejemplo 72 (180 mg, 0,25 mmoles) se separó utilizando una columna semipreparativa de SFC ChiralPak ID (10x250 mm, 5 µm) con una solución isocrática de MeOH al 40 % + formato amónico 10 mM a 10 ml/min, 100 Bar, 35 °C, proporcionando (2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-((R o S)-4-(2-amino-2-oxoacetil)oxepán-4-il)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida, Ejemplo 73 (segundo pico eluido) y (2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-((S o R)-4-(2-amino-2-oxoacetil)oxepán-4-il)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida, Ejemplo 74 (primer pico eluido). EM (ESI⁺): 716 (M+1)⁺ 716 (M+1)⁺

Ejemplo 75: (2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahydro-2H-tiopirán-4-il)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida.



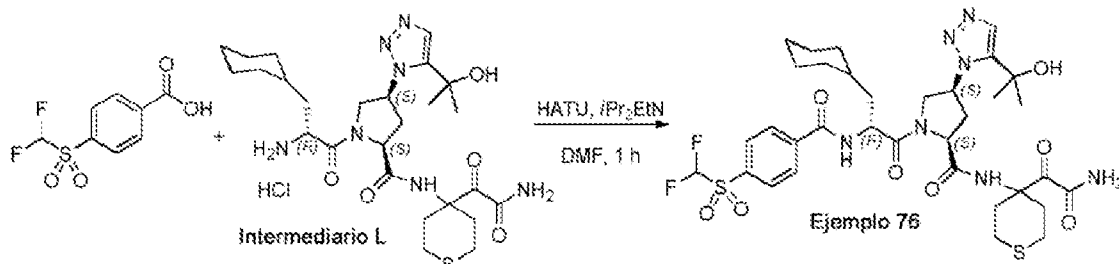
Etapa 1: preparación de (2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-(4-(2-amino-1-hidroxi-2-oxoetil)tetrahydro-2H-tiopirán-4-il)-4-(5-(2-hidroxi-propán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida (59).

A una mezcla de intermediario I (222 mg, 0,405 mmoles), intermediario E (92,5 mg, 0,486 mmoles) y HATU (154 mg, 0,405 mmoles) en DMF (2 ml) se añadió *i*Pr₂EtN (211 µl, 1,21 mmoles) y la mezcla de reacción se sometió a agitación a 23 °C. Tras 1 hora, se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2x20 ml). Los extractos agrupados se lavaron con solución acuosa de HCl 1 M (10 ml) y a continuación con solución acuosa sat. de NaHCO₃ (10 ml). El extracto se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Dicho residuo se purificó mediante cromatografía de columna utilizando un cartucho RediSep (12 g de gel de sílice), eluyendo con MeOH al 0 a 10 % en un gradiente de DCM. Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título.

Etapa 2: preparación de (2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahydro-2H-tiopirán-4-il)-4-(5-(2-hidroxi-propán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida.

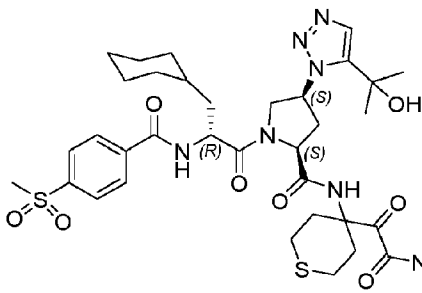
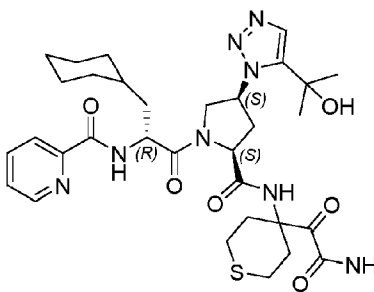
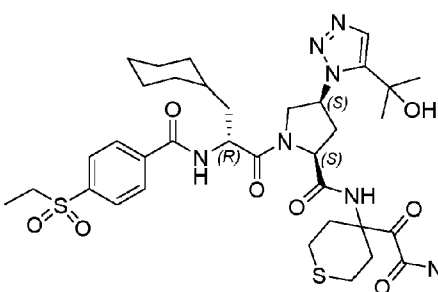
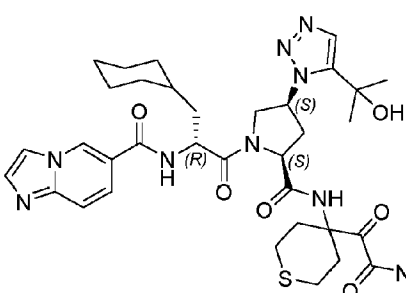
A una solución de compuesto 59 (146 mg, 0,20 mmoles) en DCM (8 ml) se añadió paladio al 10 % sobre carbono (475 mg, 0,44 mmoles) y la mezcla de reacción se sometió a agitación a 23 °C. Tras 30 minutos, se añadió DMP (189 mg, 0,44 mmoles) y la mezcla se sometió a agitación a 23 °C. Tras 2 horas, la mezcla se desactivó con solución acuosa al 10 % de Na₂S₂O₃ (1 ml), se diluyó con solución acuosa sat. de NaHCO₃ (2 ml) y a continuación se filtró a través de un tapón de Celite. Se enjuagó adicionalmente el tapón de Celite con DCM (10 ml) y MeOH (5 ml). Los filtrados agrupados se dividieron utilizando un separador de fases Isolute y el extracto orgánico agrupado se concentró bajo presión reducida. Este residuo se purificó mediante cromatografía de columna utilizando un cartucho de fase inversa C18 RediSep Gold (12 g) y eluyendo con ACN al 20 a 100 % en gradiente de agua que contenía ácido fórmico al 0,1 %. Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título. EM (ESI⁺): 718 (M+1)⁺

Ejemplo 76: (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahydro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-((difluorometil)sulfonyl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxi-propán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida.

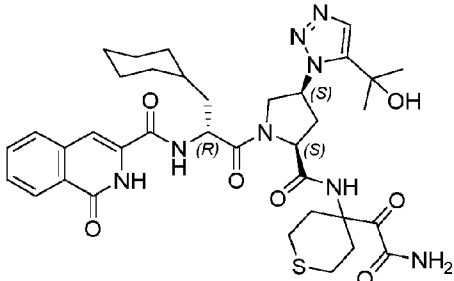
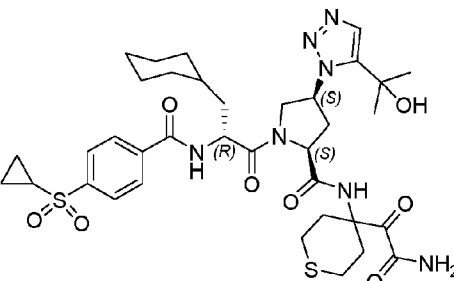
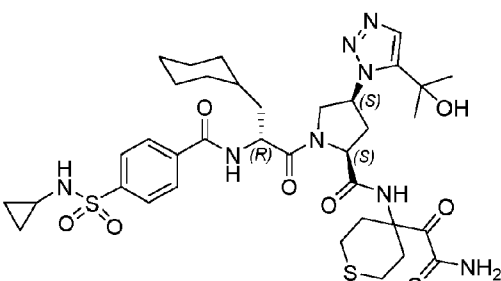
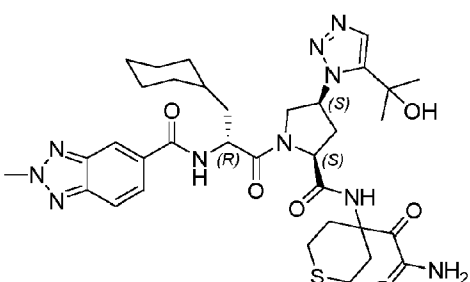


A una mezcla de ácido 4-((difluorometil)sulfonyl)benzoico (Enamine, NJ, n.º de catálogo EN300-09067) (512 mg, 2,17 mmoles), intermediario L (1,3 g, 2,17 mmoles) y HATU (824 mg, 2,17 mmoles) en DMF (10 ml) se añadió *i*Pr₂EtN (1,13 ml, 6,5 mmoles) y la mezcla de reacción se sometió a agitación a 23 °C durante 1 hora. La mezcla se dividió entre EtOAc (100 ml) y agua (50 ml), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml). Los extractos agrupados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna utilizando un cartucho RediSep Gold (120 g de gel de sílice), eluyendo con MeOH al 0 a 10 % en un gradiente de DCM. Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco. EM (ESI⁺): 782 (M+1)⁺; RMN ¹H (300MHz, CD₃OD): δ 8,18 (2H, d, J = 7,8 Hz), 8,06 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,54 (1H, s), 6,77 (1H, t, J_{H-F} = 53 Hz), 5,94-5,80 (1H, m), 5,06-4,95 (1H, m), 4,56 (1H, t, J = 8 Hz), 4,43-4,25 (2H, m), 3,10-2,64 (4H, m), 2,57-2,34 (4H, m), 2,06 (2H, t, J = 12 Hz), 1,91 (1H, d, J = 12 Hz), 1,74 (5H, br s), 1,66 (6H, s), 1,52-0,90 (7H, m) ppm.

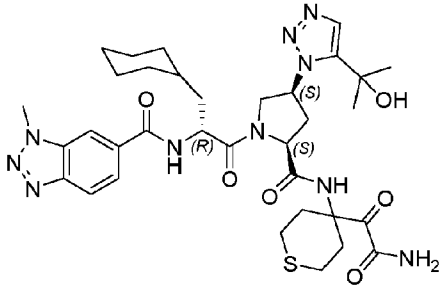
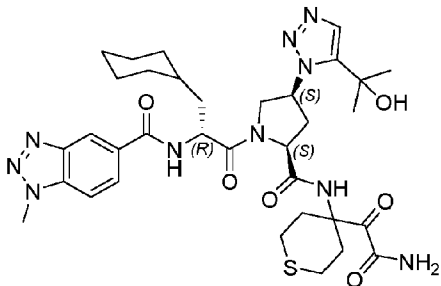
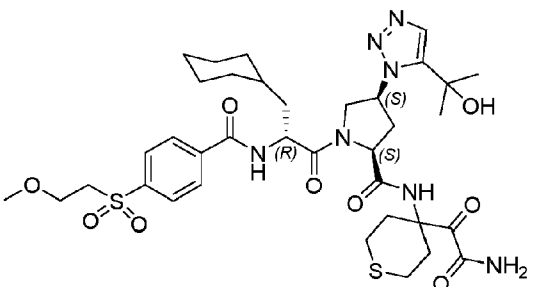
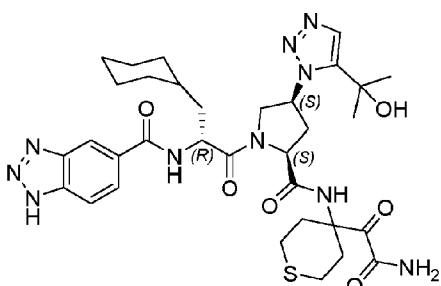
Se prepararon los compuestos siguientes de una manera similar a Ejemplo 76, sustituyendo el ácido 4-((difluorometil)sulfonyl)benzoico por una serie de ácidos carboxílicos disponible comercialmente. Las mezclas de reacción se purificaron tal como en el Ejemplo 76, mediante cromatografía de columna utilizando un cartucho RediSep Gold de gel de sílice y eluyendo con MeOH al 0 a 10 % en un gradiente de DCM. Alternativamente, las mezclas en DMF en bruto se purificaron directamente mediante cromatografía de columna de fase inversa utilizando un cartucho C18 RediSep Gold y eluyendo con ACN al 0 a 60 % en gradiente de agua que contenía ácido fórmico al 0,1 %. Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida, proporcionando los compuestos del título en forma de sólidos blancos.

Ejemplo	Estructura/Nombre	PM	EM (ESI ⁺):
Ejemplo 77	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetyl)tetrahydro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(metilsulfonil)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	745,91	746 (M+1) [⊕]
Ejemplo 78	 N-((R)-1-((2S,4S)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetyl)tetrahydro-2H-tiopirán-4-il)carbamóíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)picolinamida	668, 81	669 (M+1) [⊕]
Ejemplo 79	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetyl)tetrahydro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(etilsulfonil)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	759,94	760 (M+1) [⊕]
Ejemplo 80	 N-((R)-1-((2S,4S)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetyl)tetrahydro-2H-tiopirán-4-il)carbamóíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)imidazo[1,2-a]piridín-6-carboxamida	707, 84	708 (M+1) [⊕]

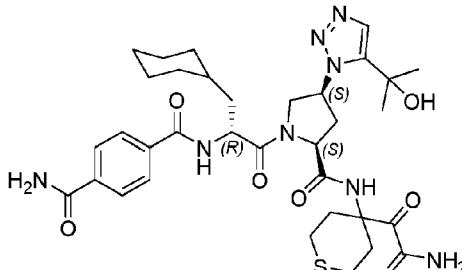
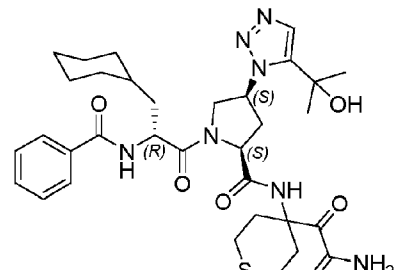
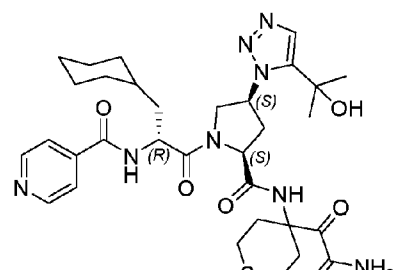
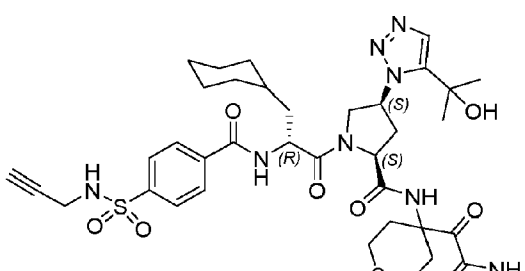
(continuación)

Ejemplo	Estructura/Nombre	PM	EM (ESI ⁺):
Ejemplo 81	 <i>N</i>-((<i>R</i>)-1-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetyl)tetrahydro-2<i>H</i>-tiopirán-4-il)carbamoil)-4-(5-(2-hidroxipropán-2-il)-1<i>H</i>-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolín-3-carboxamida	734, 86	735 (<i>M</i> +1) [⊕]
Ejemplo 82	 (2<i>S</i>,4<i>S</i>)-<i>N</i>-(4-(2-amino-2-oxoacetyl)tetrahydro-2<i>H</i>-tiopirán-4-il)-1-((<i>R</i>)-3-ciclohexil-2-(4-(ciclopropilsulfonil)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxipropán-2-il)-1<i>H</i>-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	771,95	772 (<i>M</i> +1) [⊕]
Ejemplo 83	 (2<i>S</i>,4<i>S</i>)-<i>N</i>-(4-(2-amino-2-oxoacetyl)tetrahydro-2<i>H</i>-tiopirán-4-il)-1-((<i>R</i>)-3-ciclohexil-2-(4-(<i>N</i>-ciclopropilsulfamoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxipropán-2-il)-1<i>H</i>-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	786,96	787 (<i>M</i> +1) [⊕]
Ejemplo 84	 <i>N</i>-((<i>R</i>)-1-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetyl)tetrahydro-2<i>H</i>-tiopirán-4-il)carbamoil)-4-(5-(2-hidroxipropán-2-il)-1<i>H</i>-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)-2-metil-2<i>H</i>-benzo[<i>d</i>][1,2,3]triazol-5-carboxamida	722, 86	723 (<i>M</i> +1) [⊕]

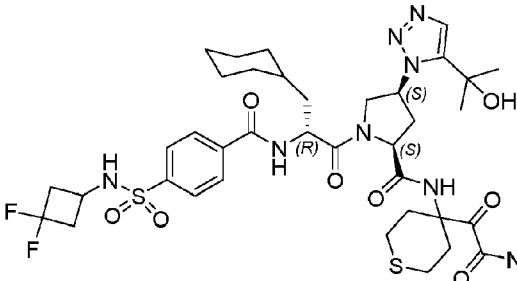
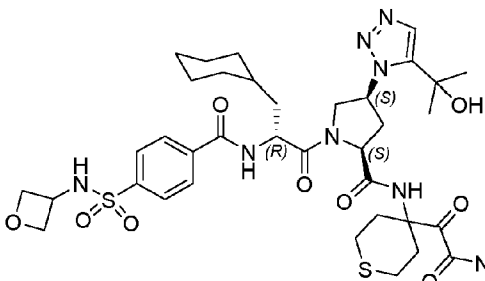
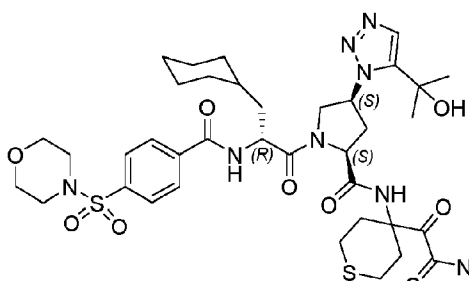
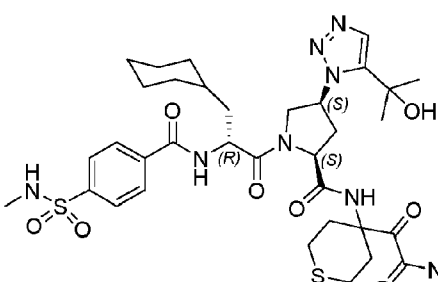
(continuación)

Ejemplo	Estructura/Nombre	PM	EM (ESI ⁺):
Ejemplo 85	 <i>N</i>-((<i>R</i>)-1-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetyl)tetrahydro-2<i>H</i>-tiopirán-4-il)carbamoil)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1<i>H</i>-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)-1-metil-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>][1,2,3]triazol-6-carboxamida	722, 86	723 (M+1) [⊕]
Ejemplo 86	 <i>N</i>-((<i>R</i>)-1-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetyl)tetrahydro-2<i>H</i>-tiopirán-4-il)carbamoil)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1<i>H</i>-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)-1-metil-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>][1,2,3]triazol-5-carboxamida	722, 86	723 (M+1) [⊕]
Ejemplo 87	 (2<i>S</i>,4<i>S</i>)-<i>N</i>-(4-(2-amino-2-oxoacetyl)tetrahydro-2<i>H</i>-tiopirán-4-il)-1-((<i>R</i>)-3-ciclohexil-2-(4-((2-metoxietil)sulfonil)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1<i>H</i>-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	789,96	790 (M+1) [⊕]
Ejemplo 88	 <i>N</i>-((<i>R</i>)-1-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetyl)tetrahydro-2<i>H</i>-tiopirán-4-il)carbamoil)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1<i>H</i>-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>][1,2,3]triazol-5-carboxamida	708, 83	709 (M+1) [⊕]

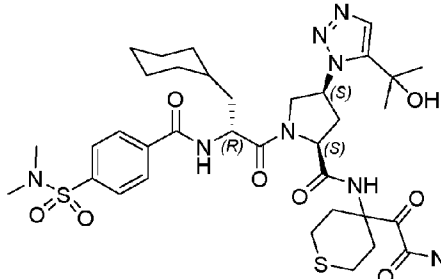
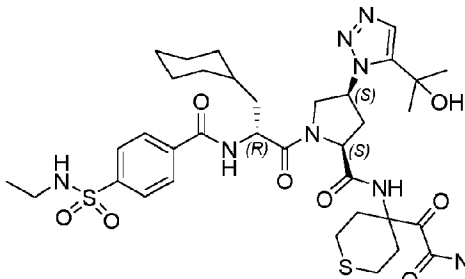
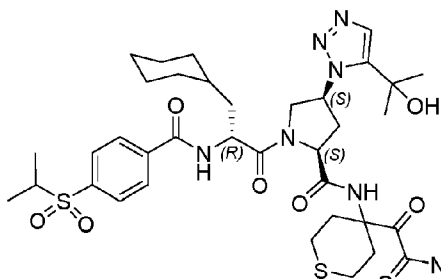
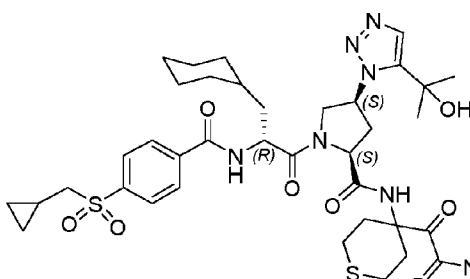
(continuación)

Ejemplo	Estructura/Nombre	PM	EM (ESI ⁺):
Ejemplo 89	 <i>N</i>'-((<i>R</i>)-1-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2<i>H</i>-tiopirán-4-il)carbamoil)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1<i>H</i>-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)tereftalamida	710,84	711 (<i>M</i> +1) [⊕]
Ejemplo 90	 (2<i>S</i>,4<i>S</i>)-<i>N</i>-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2<i>H</i>-tiopirán-4-il)-1-((<i>R</i>)-2-benzamido-3-ciclohexilpropanoil)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1<i>H</i>-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	667,82	669 (<i>M</i> +1) [⊕]
Ejemplo 91	 <i>N</i>-((<i>R</i>)-1-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2<i>H</i>-tiopirán-4-il)carbamoil)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1<i>H</i>-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)isonicotinamida	668, 81	669 (<i>M</i> +1) [⊕]
Ejemplo 92	 (2<i>S</i>,4<i>S</i>)-<i>N</i>-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2<i>H</i>-tiopirán-4-il)-1-((<i>R</i>)-3-ciclohexil-2-(4-(<i>N</i>-(prop-2-yn-1-il)sulfamoil)benzamido)propanoil)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1<i>H</i>-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	784,95	785 (<i>M</i> +1) [⊕]

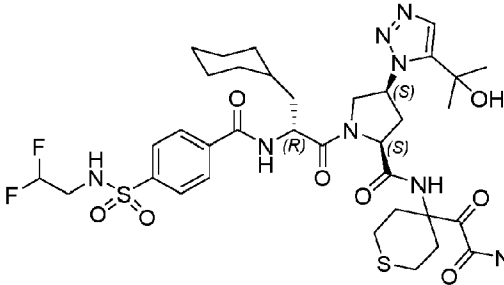
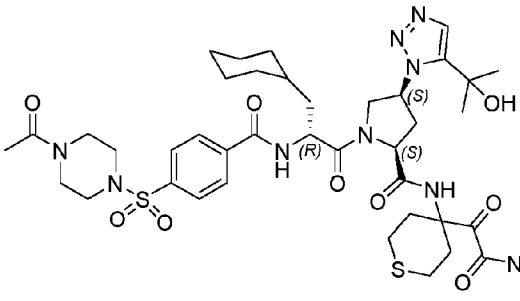
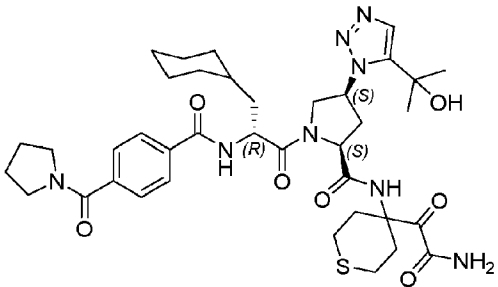
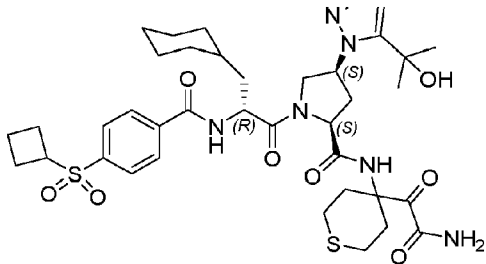
(continuación)

Ejemplo	Estructura/Nombre	PM	EM (ESI ⁺):
Ejemplo 93	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahydro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(N-(3,3-difluorociclobutil)sulfamoil)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxi-propán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	836,97	837 (M+1) [⊕]
Ejemplo 94	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahydro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(N-(oxetán-3-il)sulfamoil)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxi-propán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	802, 96	803 (M+1) [⊕]
Ejemplo 95	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahydro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(morfolinosulfonil)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxi-propán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	816,99	817 (M+1) [⊕]
Ejemplo 96	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahydro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(N-metilsulfamoil)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxi-propán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	760,92	761 (M+1) [⊕]

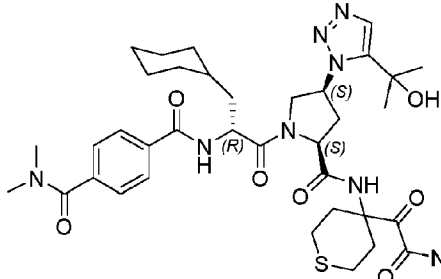
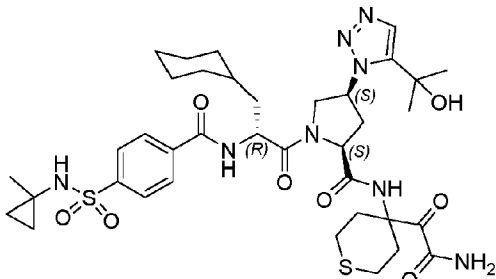
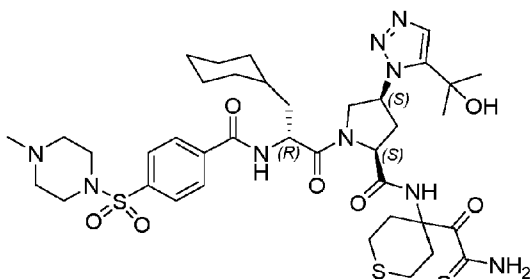
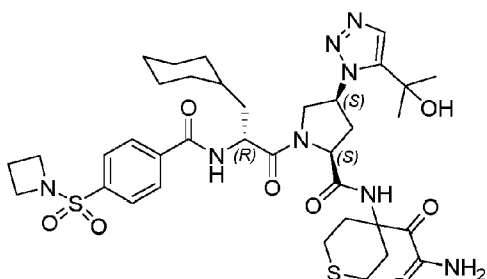
(continuación)

Ejemplo	Estructura/Nombre	PM	EM (ESI ⁺):
Ejemplo 97	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetyl)tetrahydro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(N,N-dimetilsulfamoil)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	774,95	775 (M+1) [⊕]
Ejemplo 98	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetyl)tetrahydro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(N-etilsulfamoil)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	774,95	775 (M+1) [⊕]
Ejemplo 99	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetyl)tetrahydro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(isopropilsulfonil)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	773,96	774 (M+1) [⊕]
Ejemplo 100	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetyl)tetrahydro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(ciclopropilmetil)sulfonil)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	785,97	786 (M+1) [⊕]

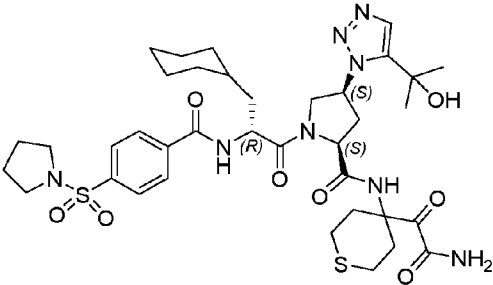
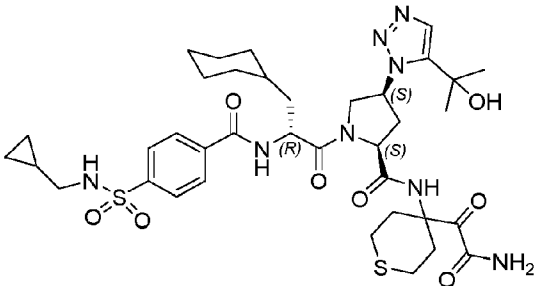
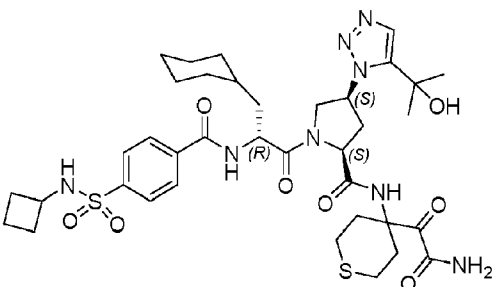
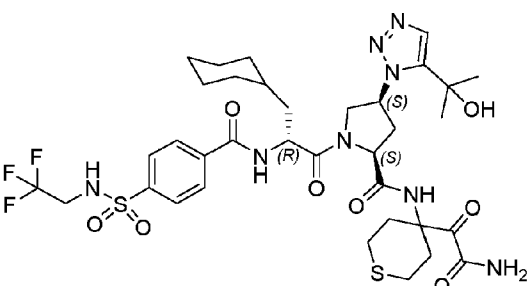
(continuación)

Ejemplo	Estructura/Nombre	PM	EM (ESI ⁺):
Ejemplo 101	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetyl)tetrahydro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(N-(2,2-difluoroetil)sulfamoil)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	810,93	811 (M+1) [⊕]
Ejemplo 102	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetyl)tetrahydro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-2-(4-((4-acetilpiperazín-1-il)sulfonil)benzamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetyl)tetrahydro-2H-tiopirán-4-il)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	858,04	859 (M+1) [⊕]
Ejemplo 103	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetyl)tetrahydro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-2-(4-(pirrolidín-1-carbonil)benzamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	764,93	765 (M+1) [⊕]
Ejemplo 104	 N (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetyl)tetrahydro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-2-(4-(ciclobutilsulfonil)benzamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	785,97	786 (M+1) [⊕]

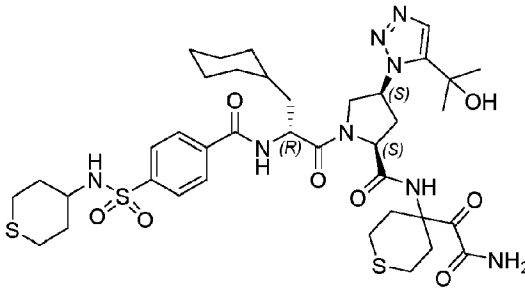
(continuación)

Ejemplo	Estructura/Nombre	PM	EM (ESI ⁺):
Ejemplo 105	 <i>N'</i>-((<i>R</i>)-1-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahydro-2<i>H</i>-tiopirán-4-il)carbamoi)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1<i>H</i>-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)-<i>N</i>⁴,<i>N</i>⁴-dimetiltereftalamida	738,9	739 (M+1) [⊕]
Ejemplo 106	 (2<i>S</i>,4<i>S</i>)-<i>N</i>-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahydro-2<i>H</i>-tiopirán-4-il)-1-((<i>R</i>)-3-ciclohexil-2-(4-(<i>N</i>-(1-metilciclopropil)sulfamoi)benzamido)propanoi)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1<i>H</i>-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	800,99	802 (M+1) [⊕]
Ejemplo 107	 (2<i>S</i>,4<i>S</i>)-<i>N</i>-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahydro-2<i>H</i>-tiopirán-4-il)-1-((<i>R</i>)-3-ciclohexil-2-(4-((4-metilpiperazín-1-il)sulfonil)benzamido)propanoi)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1<i>H</i>-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	830,03	831 (M+1) [⊕]
Ejemplo 108	 (2<i>S</i>,4<i>S</i>)-<i>N</i>-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahydro-2<i>H</i>-tiopirán-4-il)-1-((<i>R</i>)-2-(4-(azetidín-1-il)sulfonil)benzamido)-3-ciclohexilpropanoi)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1<i>H</i>-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	786,96	788 (M+1) [⊕]

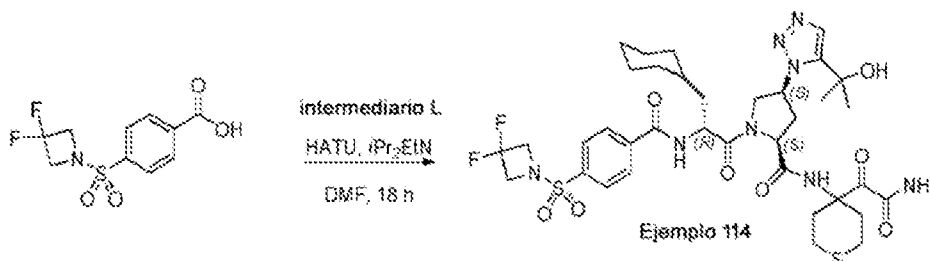
(continuación)

Ejemplo	Estructura/Nombre	PM	EM (ESI ⁺):
Ejemplo 109	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetyl)tetrahydro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(pirrolidín-1-ilsulfonil)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	800,99	802 (M+1) [⊕]
Ejemplo 110	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetyl)tetrahydro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(N(ciclopropilmetil)sulfamoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	800,99	802 (M+1) [⊕]
Ejemplo 111	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetyl)tetrahydro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-2-(4-(N-ciclobutilsulfamoíl)benzamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	800,99	802 (M+1) [⊕]
Ejemplo 112	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetyl)tetrahydro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(N(2,2,2-trifluoroetil)sulfamoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	828,92	830 (M+1) [⊕]

(continuación)

Ejemplo	Estructura/Nombre	PM	EM (ESI ⁺):
Ejemplo 113	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahydro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(N-(tetrahydro-2H-tiopirán-4-il)sulfamoil)benzamido)propanoil)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	847,08	848 (M+1) [⊕]

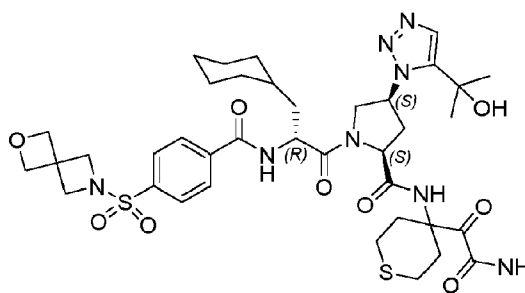
5 **Ejemplo 114:** (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahydro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-((3,3-difluoroazetidín-1-il)sulfonil)benzamido)propanoil)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida.



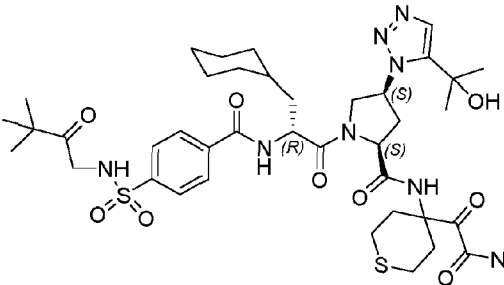
10 **Preparación de** (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahydro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-((3,3-difluoroazetidín-1-il)sulfonil)benzamido)propanoil)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida.

15 Se preparó el compuesto del título de una manera similar a Ejemplo 76, utilizando ácido 4-((3,3-difluoroazetidín-1-il)sulfonil)benzoico, que se preparó de una manera similar al Ejemplo 56, etapa 1, utilizando hidrocloreto de 3,3-difluoroazetidina. EM (ESI⁺): 823 (M+1)[⊕]

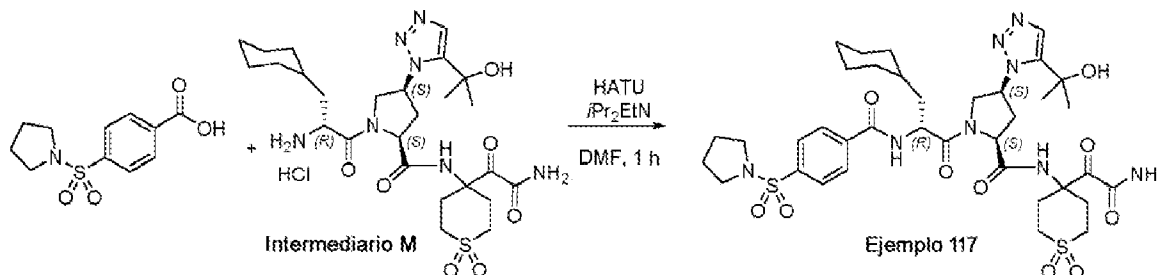
20 Se prepararon los compuestos siguientes de una manera similar al Ejemplo 114 y al Ejemplo 56, etapa 1, sustituyendo el hidrocloreto de 3,3-difluoroazetidina por otras aminas disponibles comercialmente. Las mezclas de reacción se purificaron mediante cromatografía de columna utilizando un cartucho RediSep Gold de gel de sílice y eluyendo con MeOH al 0 a 12,5 % en un gradiente de DCM. Alternativamente, las mezclas en bruto se purificaron directamente mediante cromatografía de columna de fase inversa utilizando un cartucho C18 RediSep Gold y eluyendo con ACN al 0 a 60 % en gradiente de agua que contenía ácido fórmico al 0,1 %. Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida, proporcionando los compuestos del título en forma de sólidos blancos.

Ejemplo	Estructura/Nombre	PM	EM (ESI ⁺):
Ejemplo 115	 (2S,4S)-1-((R)-2-(4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptán-6-ilsulfonil)benzamido)-3-ciclohexilpropanoil)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahydro-2H-tiopirán-4-il)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	829,00	830 (M+1) [⊕]

(continuación)

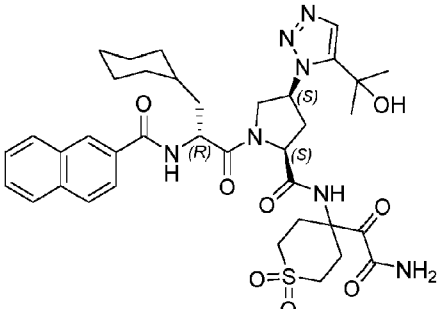
Ejemplo	Estructura/Nombre	PM	EM (ESI ⁺):
Ejemplo 116	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahydro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(N-(3,3-dimetil-2-oxobutil)sulfamoyl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	845,04	846 (M+1) [⊕]

5 **Ejemplo 117:** (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(pirrolidín-1-ilsulfonil)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida.

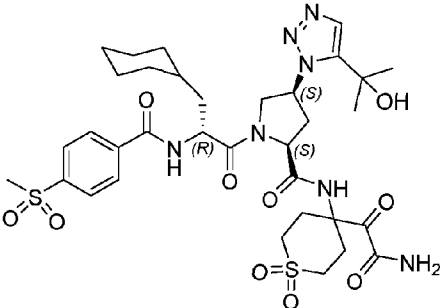
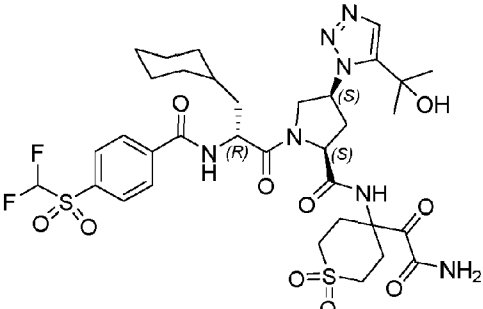
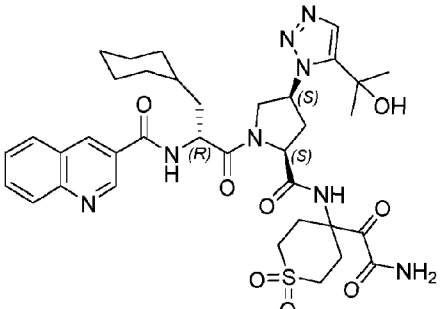


10 A una mezcla de intermediario M (189,3 mg, 0,3 mmoles), ácido 4-(pirrolidín-1-ilsulfonil)benzoico (77 mg, 0,31 mmoles) y HATU (141 mg, 0,37 mmoles) en DMF (2 ml) se añadió *i*Pr₂EtN (216 μ l, 1,24 mmoles) y la mezcla de reacción se sometió a agitación a 23 °C. Tras 1 hora, la mezcla se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa utilizando un cartucho C18 RediSep Gold (50 g) y eluyendo con ACN al 0 a 60 % en gradiente de agua que contenía ácido fórmico al 0,1 %. Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título. EM (ESI⁺): 833 (M+1)[⊕]; RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,05 (2H, d, *J* = 7,1 Hz), 7,90 (2H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,55 (1H, s), 5,90-5,88 (1H, m), 4,86-4,81 (1H, m), 4,57-4,55 (1H, m), 4,31-4,29 (2H, m), 3,50-3,41 (4H, m), 3,06-2,93 (2H, m), 2,90-2,65 (4H, m), 2,63-2,42 (2H, m), 2,00-1,85 (1H, m), 1,85 (9H, br s), 1,68-1,57 (9H, m), 1,54-1,35 (1H, m), 1,35-1,14 (3H, m), 1,13-0,84 (2H, m) ppm.

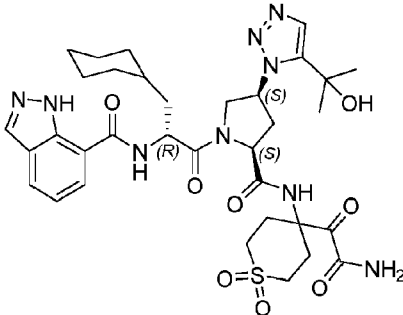
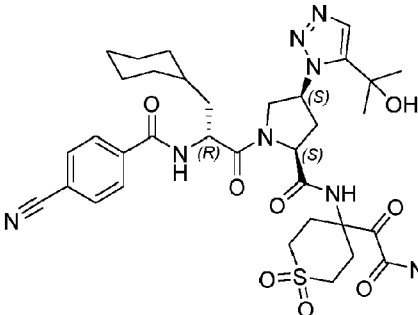
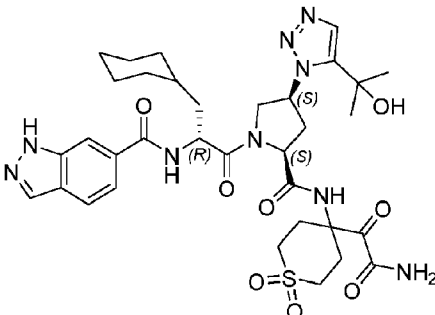
20 Se prepararon los compuestos siguientes de una manera similar a Ejemplo 117, sustituyendo el ácido 4-(pirrolidín-1-ilsulfonil)benzoico por otros ácidos carboxílicos disponibles comercialmente. La purificación puede llevarse a cabo alternativamente mediante cromatografía de fase normal, utilizando un cartucho RediSep Gold de gel de sílice y eluyendo con MeOH al 0 a 12,5 % en un gradiente de DCM.

Ejemplo	Estructura/Nombre	PM	EM (ESI ⁺):
Ejemplo 118	 (2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopirán-4-il)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	749,88	750 (M+1) [⊕]

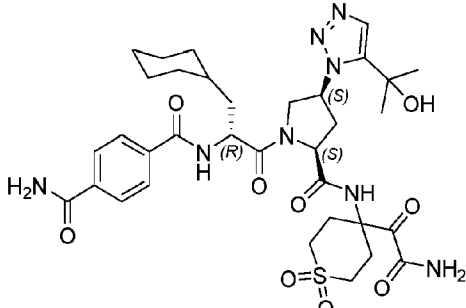
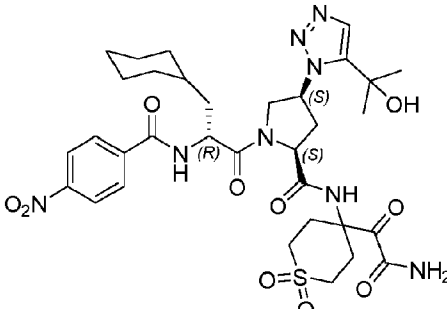
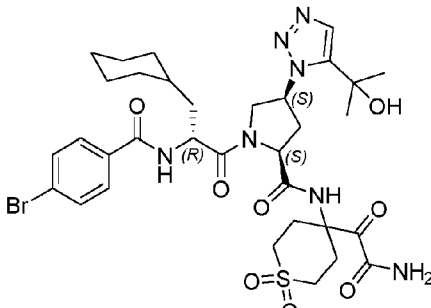
(continuación)

Ejemplo	Estructura/Nombre	PM	EM (ESI ⁺):
Ejemplo 119	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetyl)-1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(metilsulfonyl)benzamido)propanoil)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	777,91	778 (M+1) [⊕]
Ejemplo 120	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetyl)-1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-((difluorometil)sulfonyl)benzamido)propanoil)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	813,89	814 (M+1) [⊕]
Ejemplo 121	 N-((R)-1-((2S,4S)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetyl)-1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopirán-4-il)carbamoyl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)quinolín-3-carboxamida	750,86	751 (M+1) [⊕]

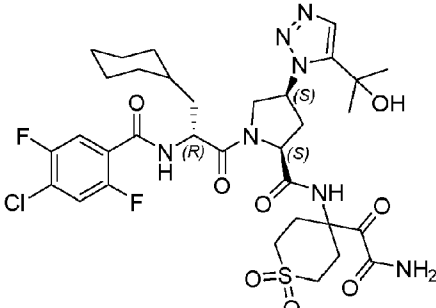
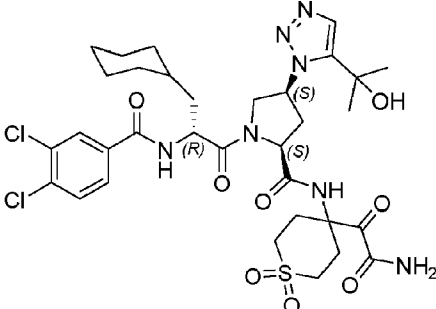
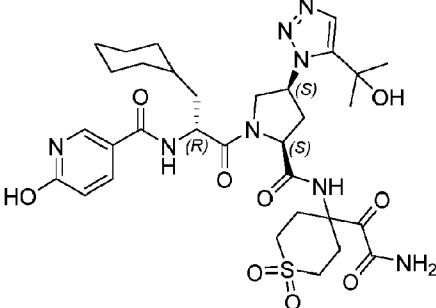
(continuación)

Ejemplo	Estructura/Nombre	PM	EM (ESI ⁺):
Ejemplo 122	 <i>N-((R)-1-((2S,4S)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopirán-4-il)carbamoi)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)-1H-indazol-7-carboxamida</i>	739,84	740 (M+1) [⊕]
Ejemplo 123	 <i>(2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-2-(4-cianobenzamido)-3-ciclohexilpropanoi)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida</i>	724, 83	726 (M+1) [⊕]
Ejemplo 124	 <i>N-((R)-1-((2S,4S)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopirán-4-il)carbamoi)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)-1H-indazol-6-carboxamida</i>	739,84	740 (M+1) [⊕]

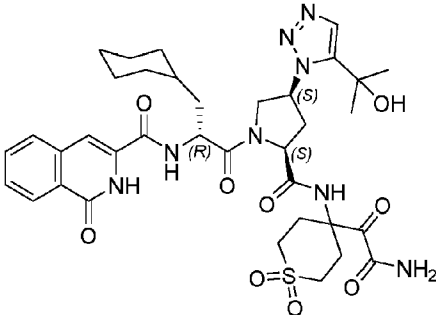
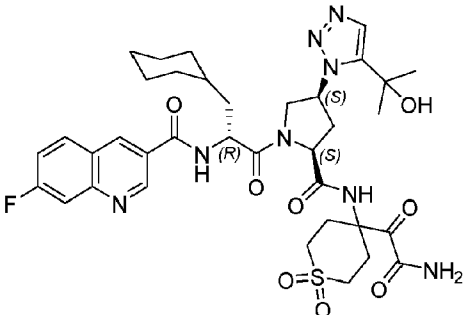
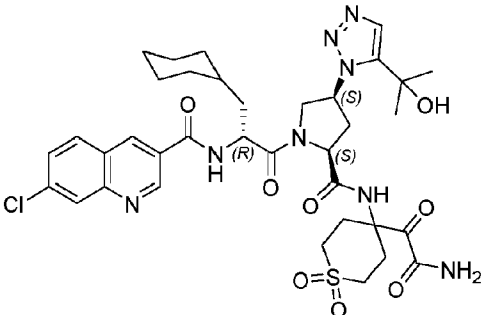
(continuación)

Ejemplo	Estructura/Nombre	PM	EM (ESI ⁺):
Ejemplo 125	 <i>N</i>'-((<i>R</i>)-1-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetyl)-1,1-dioxido-2<i>H</i>-tiopirán-4-il)carbamoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1<i>H</i>-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)tereftalamida	742, 84	743 (<i>M</i> +1) [⊕]
Ejemplo 126	 (2<i>S</i>,4<i>S</i>)-<i>N</i>-(4-(2-amino-2-oxoacetyl)-1,1-dioxido-2<i>H</i>-tiopirán-4-il)-1-((<i>R</i>)-3-ciclohexil-2-(4-nitrobenzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1<i>H</i>-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	744, 82	745 (<i>M</i> +1) [⊕]
Ejemplo 127	 (2<i>S</i>,4<i>S</i>)-<i>N</i>-(4-(2-amino-2-oxoacetyl)-1,1-dioxido-2<i>H</i>-tiopirán-4-il)-1-((<i>R</i>)-2-(4-bromobenzamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1<i>H</i>-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	778,71	780 (<i>M</i> +1) [⊕]

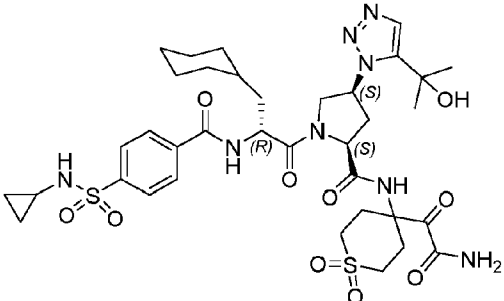
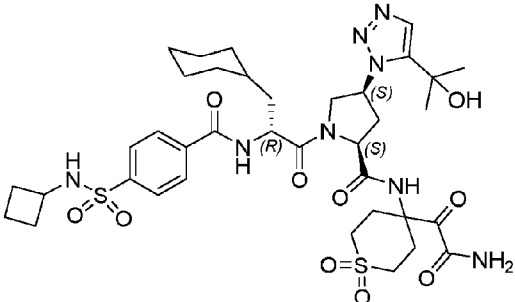
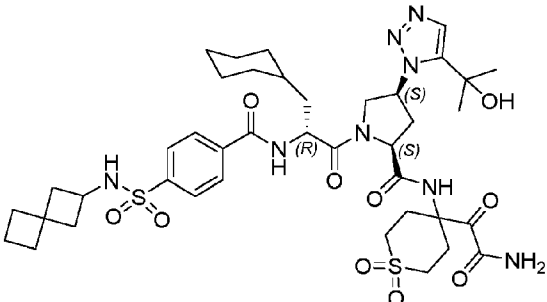
(continuación)

Ejemplo	Estructura/Nombre	PM	EM (ESI ⁺):
Ejemplo 128	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-2-(4-cloro-2,5-difluorobenzamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	770,24	770, 772 (M+1) [⊕]
Ejemplo 129	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(3,4-diclorobenzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	768,71	768, 770 (M+1) [⊕]
Ejemplo 130	 N-((R)-1-((2S,4S)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopirán-4-il)carbamóil)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)-6-hidroxinicotinamida	716,8	717 (M+1) [⊕]

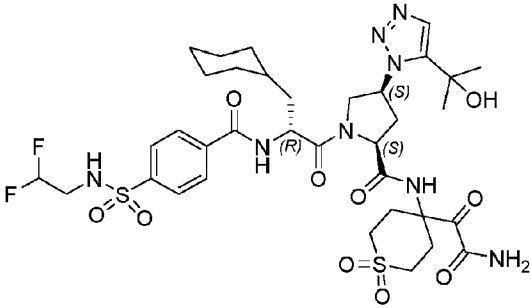
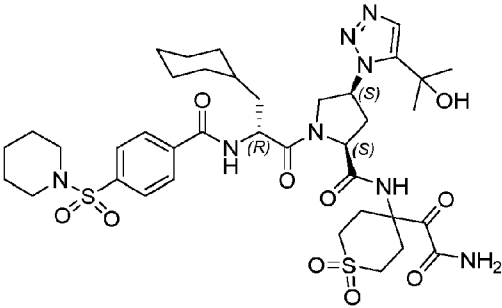
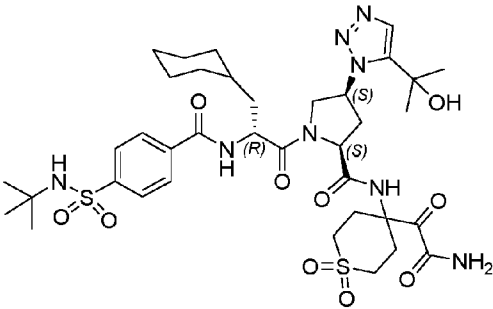
(continuación)

Ejemplo	Estructura/Nombre	PM	EM (ESI ⁺):
Ejemplo 131	 <i>N-((R)-1-((2S,4S)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopirán-4-il)carbamoil)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)-1-hidroxiisoquinolín-3-carboxamida</i>	766,86	767 (M+1) [⊕]
Ejemplo 132	 <i>N-((R)-1-((2S,4S)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopirán-4-il)carbamoil)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)-7-fluoroquinolín-3-carboxamida</i>	768,85	769 (M+1) [⊕]
Ejemplo 133	 <i>N-((R)-1-((2S,4S)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopirán-4-il)carbamoil)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)-7-cloroquinolín-3-carboxamida</i>	785,31	786 (M+1) [⊕]

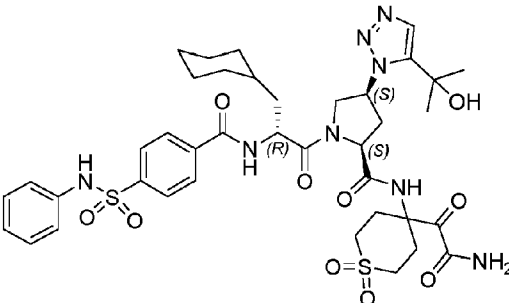
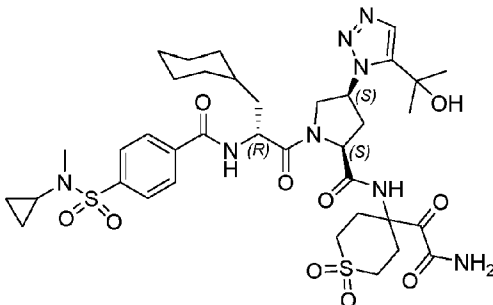
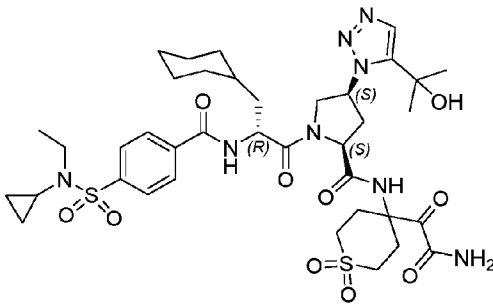
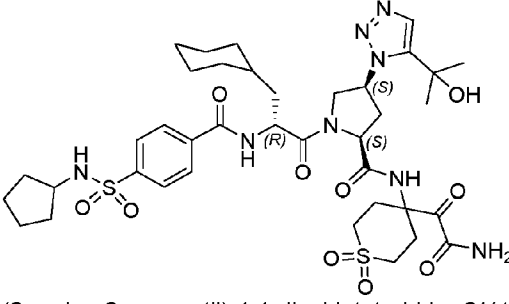
(continuación)

Ejemplo	Estructura/Nombre	PM	EM (ESI ⁺):
Ejemplo 134	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(N-ciclopropilsulfamoil)benzamido)propanoil)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	818,96	819 (M+1) [⊕]
Ejemplo 135	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2H-((R)-2-(4-(N-ciclobutilsulfamoil)benzamido)-3-ciclohexilpropanoil)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	832,99	833 (M+1) [⊕]
Ejemplo 136	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(N-(espiro[3.3]heptán-2-il)sulfamoil)benzamido)propanoil)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	873,05	874 (M+1) [⊕]

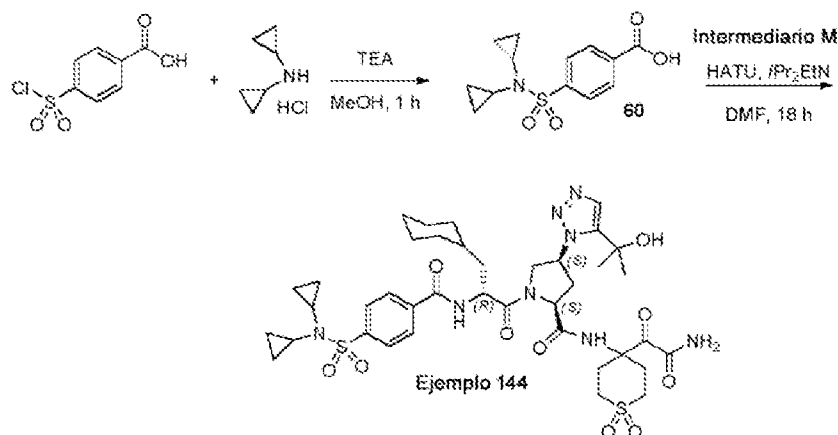
(continuación)

Ejemplo	Estructura/Nombre	PM	EM (ESI ⁺):
Ejemplo 137	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetyl)-1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(N-(2,2-difluoroetil)sulfamoil)benzamido)propanoil)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	842,93	843 (M+1) [⊕]
Ejemplo 138	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetyl)-1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(piperidín-1-ilsulfonil)benzamido)propanoil)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	847,01	848 (M+1) [⊕]
Ejemplo 139	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetyl)-1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-2-(4-(N-(tert-butil)sulfamoil)benzamido)-3-ciclohexilpropanoil)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	835	836 (M+1) [⊕]

(continuación)

Ejemplo	Estructura/Nombre	PM	EM (ESI ⁺):
Ejemplo 140	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(N-fenilsulfamoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	854,99	855 (M+1) [⊕]
Ejemplo 141	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(N-ciclopropil-N-metilsulfamoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	832,99	833 (M+1) [⊕]
Ejemplo 142	 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(N-ciclopropil-N-etilsulfamoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	847,01	847,9 (M+1) [⊕]
Ejemplo 143	 (2S,4R)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(N-ciclopentilsulfamoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	847,01	847,9 (M+1) [⊕]

Ejemplo 144: (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(N,N-diciclopropilsulfamoil)benzamido)propanoil)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida.



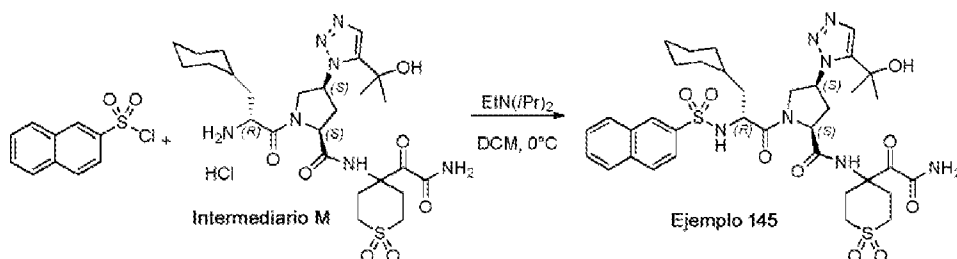
Etap 1: preparación de ácido 4-((3,3-difluoroazetidín-1-il)sulfonyl)benzoico (60).

Se preparó el compuesto del título de una manera similar al compuesto 56, utilizando hidrocloreto de diciclopropilamina (Enamine, NJ, n.º de catálogo EN300-154277).

Etap 2: preparación de (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(N,N-diciclopropilsulfamoil)benzamido)propanoil)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida.

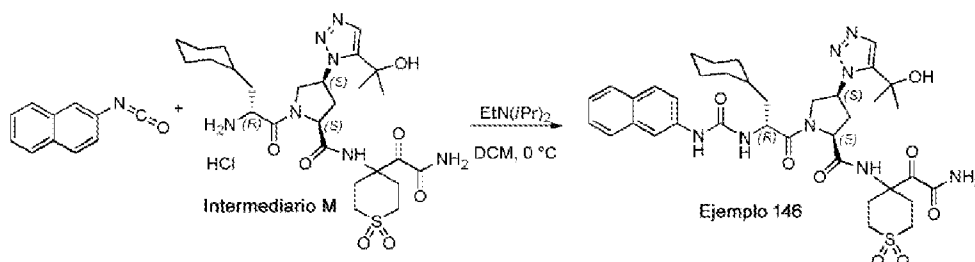
Se preparó el compuesto del título de una manera similar al Ejemplo 117, utilizando ácido 4-((3,3-difluoroazetidín-1-il)sulfonyl)benzoico e intermediario M. EM (ESI⁺): 860 (M+1)[⊕]

Ejemplo 145: (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(naftalén-2-sulfonamido)propanoil)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida.



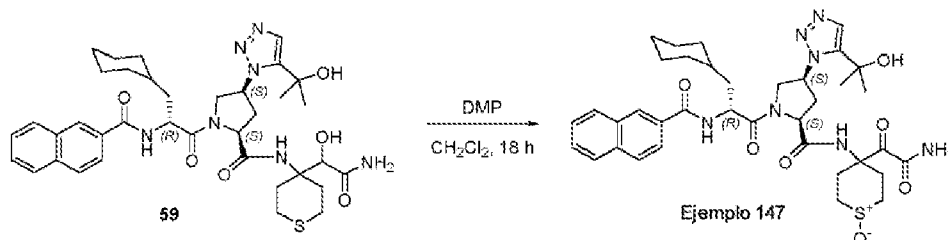
Se preparó el compuesto del título de una manera similar al Ejemplo 68 utilizando el intermediario M. EM (ESI⁺): 786 (M+1)[⊕]

Ejemplo 146: (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(3-(naftalén-2-il)ureido)propanoil)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida.



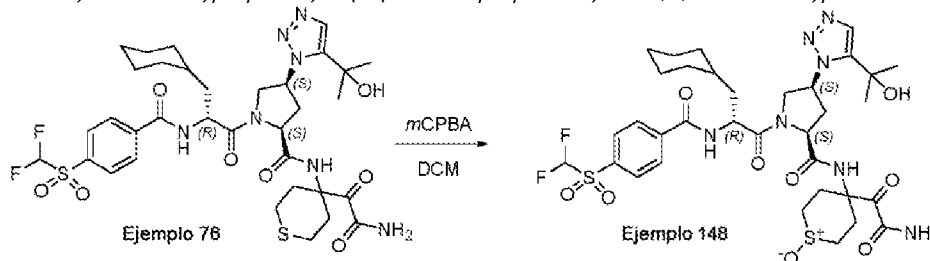
Se preparó el compuesto del título de una manera similar a Ejemplo 57 utilizando el intermediario M. EM (ESI⁺): 765 (M+1)[⊕]

Ejemplo 147: (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1-oxidotetrahydro-2*H*-thlopirán-4-il)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida.



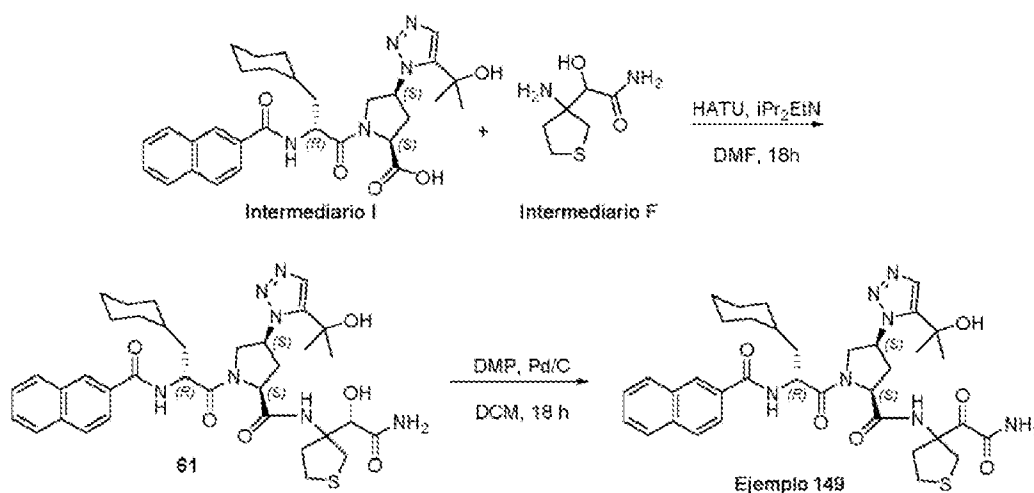
A una solución de compuesto 59 (82 mg, 0,11 mmoles) en DCM (4,4 ml) a 23 °C se añadió DMP (106 mg, 0,25 mmoles) y la mezcla de reacción se sometió a agitación a 23 °C durante 18 horas. Tras este tiempo, se desactivó la reacción con solución acuosa de Na₂S₂O₃ al 10 % (500 µl) y la mezcla resultante se cargó directamente en un precartucho C18 y se purificó utilizando un cartucho C18 RediSep Gold (24 g) y eluyendo con ACN al 10 a 60 % en gradiente de agua que contenía ácido fórmico al 0,1 %. Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco. EM (ESI⁺): 735 (M+1)[⊕]

Ejemplo 148: (2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1-oxidotetrahydro-2*H*-tiopirán-4-il)-1-((*R*)-3-ciclohexil-2-(4-((difluorometil)sulfonyl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida.



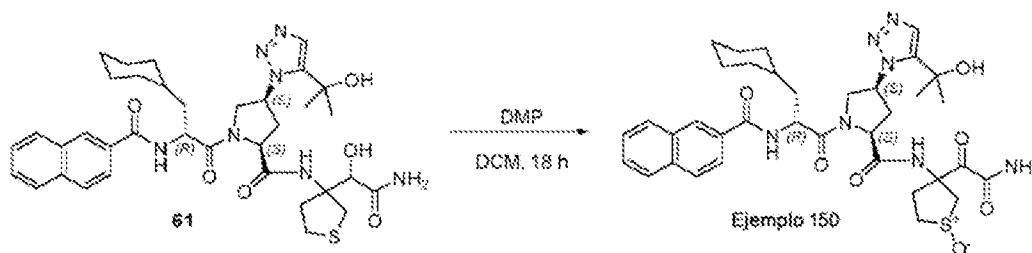
A una solución de Ejemplo 76 (100 mg, 0,128 mmoles) en DCM (5 ml) se añadió *m*CPBA (al 70 % en peso, 21,5 mg, 0,096 mmoles) y la mezcla de reacción se sometió a agitación a 23 °C durante 30 minutos. Tras este tiempo, la reacción se dividió con solución acuosa sat. de NaHCO₃ (5 ml) y el extracto orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Este residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa utilizando un cartucho C18 RediSep Gold (30 g) y eluyendo con ACN al 10 a 60 % en gradiente de agua que contenía ácido fórmico al 0,1 %. Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco. EM (ESI⁺): 798 (M+1)[⊕]

Ejemplo 149: (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-*N*-(3-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahydrotiofén-3-il)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida.



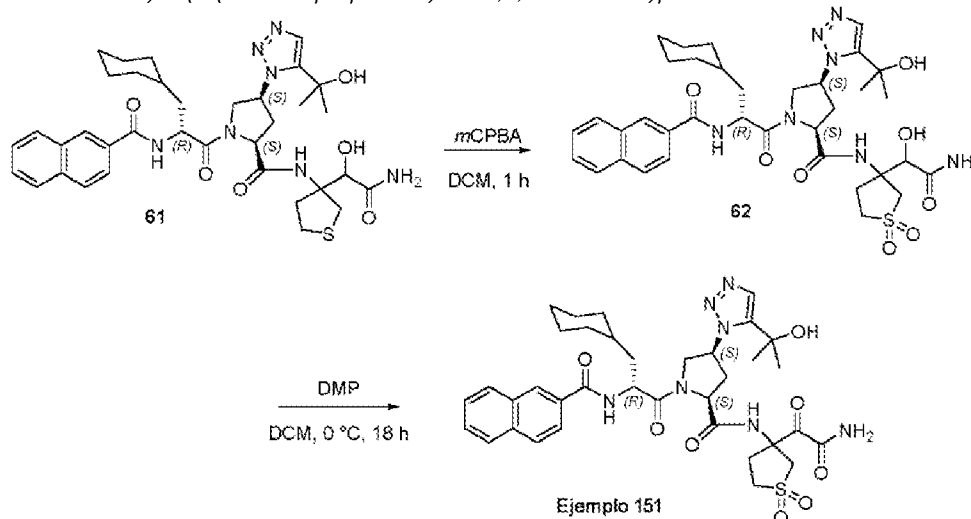
Se preparó el compuesto del título de una manera similar al Ejemplo 75 utilizando el intermediario F. EM (ESI⁺): 704 (M+1)[⊕]

Ejemplo 150: (2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-(3-(2-amino-2-oxoacetil)-1-oxidotetrahidrotiofén-3-il)-4-(5-(2-hidroxi-2-propán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida.



Se preparó el compuesto del título de una manera similar al Ejemplo 147 utilizando el compuesto 61. EM (ESI⁺): 720 (M+1)[⊕]

Ejemplo 151: (2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-(3-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidrotiofén-3-il)-4-(5-(2-hidroxi-2-propán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida.



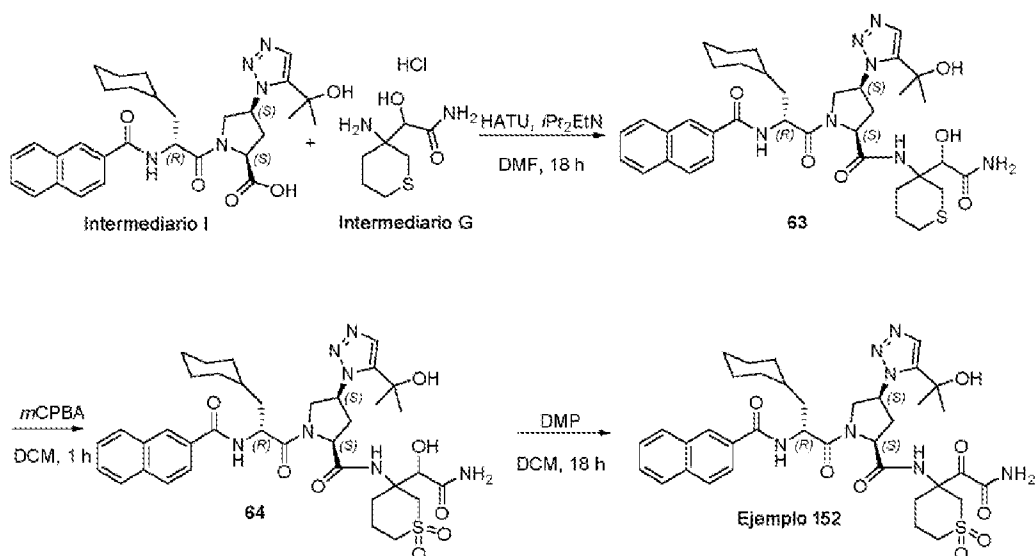
Etapa 1: preparación de (2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-(3-(2-amino-1-hidroxi-2-oxoetil)-1,1-dioxidotetrahidrotiofén-3-il)-4-(5-(2-hidroxi-2-propán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida (62).

A una solución de compuesto 61 (50 mg, 0,07 mmoles) en DCM (0,5 ml) se añadió mCPBA (al 77 % en peso, 39 mg, 0,17 mmoles) y la mezcla de reacción se sometió a agitación a 23 °C. Tras 1 hora, la mezcla se desactivó con solución acuosa de Na₂S₂O₃ al 10 % (1 ml) y se extrajo con DCM (2 ml). Los extractos orgánicos se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna utilizando un cartucho RediSep (4 g de gel de sílice), eluyendo con MeOH al 0 a 12 % en un gradiente de DCM. Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título.

Etapa 2: preparación de (2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-(3-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidrotiofén-3-il)-4-(5-(2-hidroxi-2-propán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida.

Se preparó el compuesto del título de una manera similar a la etapa 2 del Ejemplo 2 utilizando el compuesto 62, bajo agitación a 0 °C durante 18 h, obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco. EM (ESI⁺): 736 (M+1)[⊕]

Ejemplo 152: (2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-(3-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopirán-3-il)-4-(5-(2-hidroxi-propán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida.



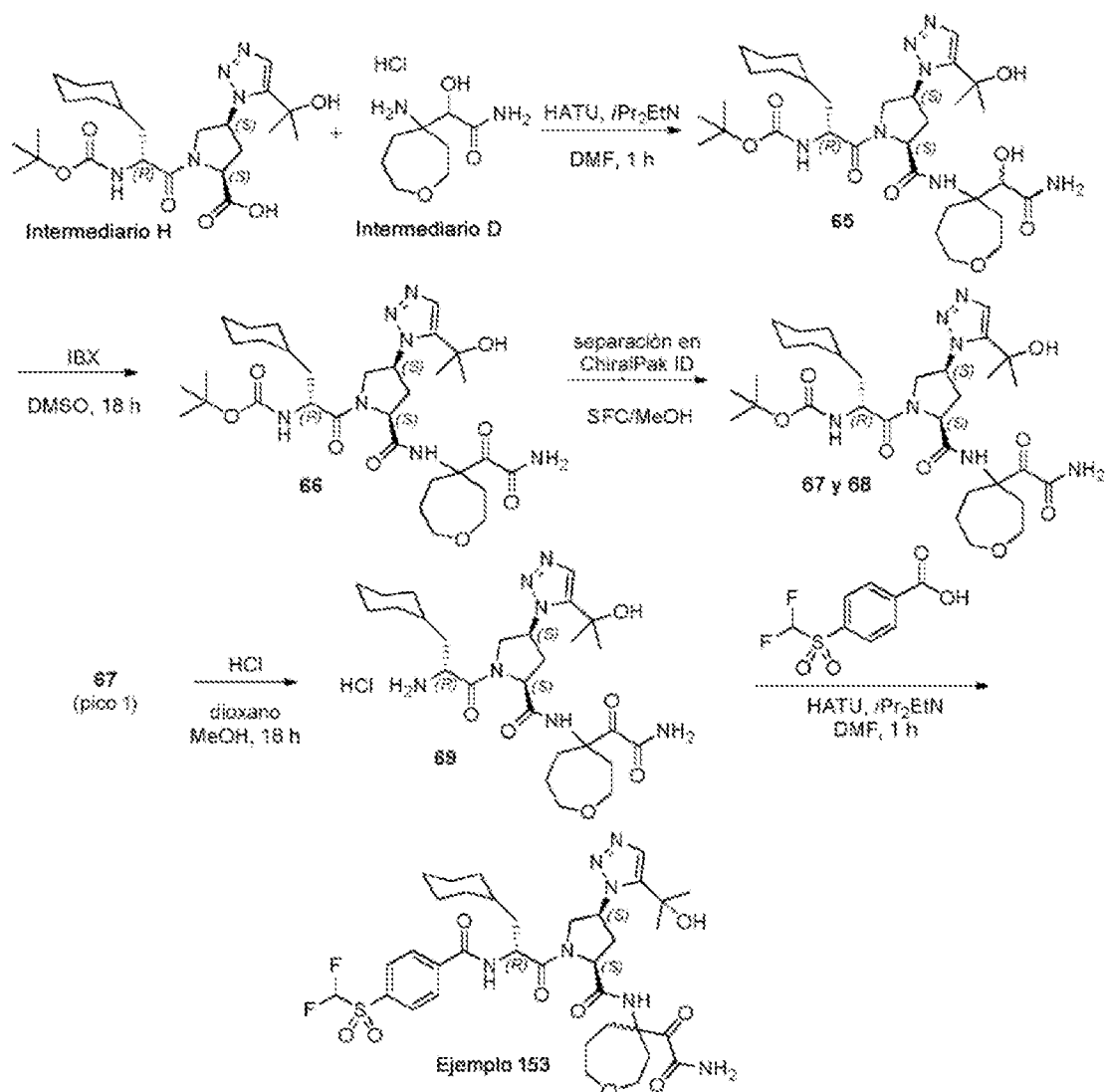
Etapas 1: preparación de (2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-(3-(2-amino-1-hidroxi-2-oxoetil)tetrahydro-2H-tiopirán-3-il)-4-(5-(2-hidroxi-propán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida (63).

Se preparó el compuesto del título de una manera similar al Ejemplo 75 utilizando el intermediario G.

Etapas 2 y 3: preparación de (2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-(3-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopirán-3-il)-4-(5-(2-hidroxi-propán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida.

Se preparó el compuesto del título de una manera similar al Ejemplo 151 utilizando el compuesto 63. EM (ESI⁺): 750 (M+1)⁺

Ejemplo 153: ((2S,4S)-N-((R o S)-4-(2-amino-2-oxoacetil)oxepán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-((difluorometil)sulfonyl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida.



Etapas 1: preparación de ((2R)-1-((2S,4S)-2-((4-(2-amino-1-hidroxi-2-oxoetil)oxepán-4-il)carbamóil)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)carbamato de terc-butilo (65).

Se preparó el compuesto del título de una manera similar a compuesto 38 utilizando el intermediario D y DMF como solvente durante 1 hora, proporcionando el compuesto del título.

Etapas 2: preparación de ((2R)-1-((2S,4S)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetil)oxepán-4-il)carbamóil)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)carbamato de terc-butilo (66).

A una solución de compuesto 65 (1,72 g, 2,59 mmoles) en DMSO (10 ml) se añadió IBX (al 45 % en peso, 4,84 g, 7,77 mmoles) y la mezcla de reacción se sometió a agitación a 23 °C. Tras 18 horas, la reacción se enfrió a 0 °C en un baño de hielo y a continuación se desactivó con solución acuosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 10 % (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2x50 ml). Los extractos agrupados se lavaron con solución acuosa sat. de NaHCO_3 (50 ml) y solución hipersalina (50 ml) y seguidamente se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Dicho residuo se purificó mediante cromatografía de columna utilizando un cartucho RediSep Gold (120 g de gel de sílice), eluyendo con MeOH al 0 a 25 % en un gradiente de DCM. Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

Etapas 3: separación de diastereómeros para proporcionar ((R)-1-((2S,4S)-2-((R o S)-4-(2-amino-2-oxoacetil)oxepán-4-il)carbamóil)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)carbamato de terc-butilo, compuesto 67 (primer pico eluido) y ((R)-1-((2S,4S)-2-((R o S)-4-(2-amino-2-oxoacetil)oxepán-4-il)carbamóil)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)carbamato de terc-butilo, compuestos, compuesto 68 (segundo pico eluido).

La mezcla de diastereómeros se separó de una manera similar al Ejemplo 73 y al Ejemplo 74, proporcionando el compuesto del título.

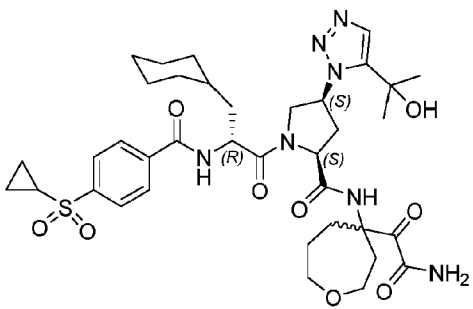
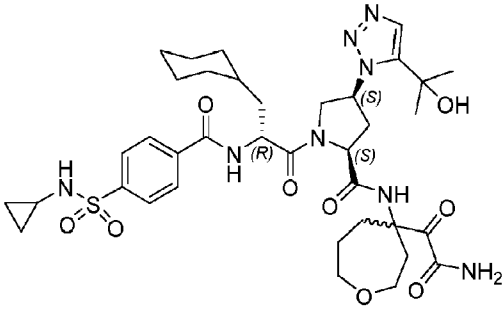
- 5 *Etapa 4: preparación de hidrocloreto de (2S,4S)-N-((R o S)-4-(2-amino-2-oxoacetil)oxepán-4-il)-1-((R)-2-amino-3-ciclohexilpropanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida (69).*

Se preparó el compuesto del título de una manera similar a la última etapa del intermediario J, utilizando el compuesto 67.

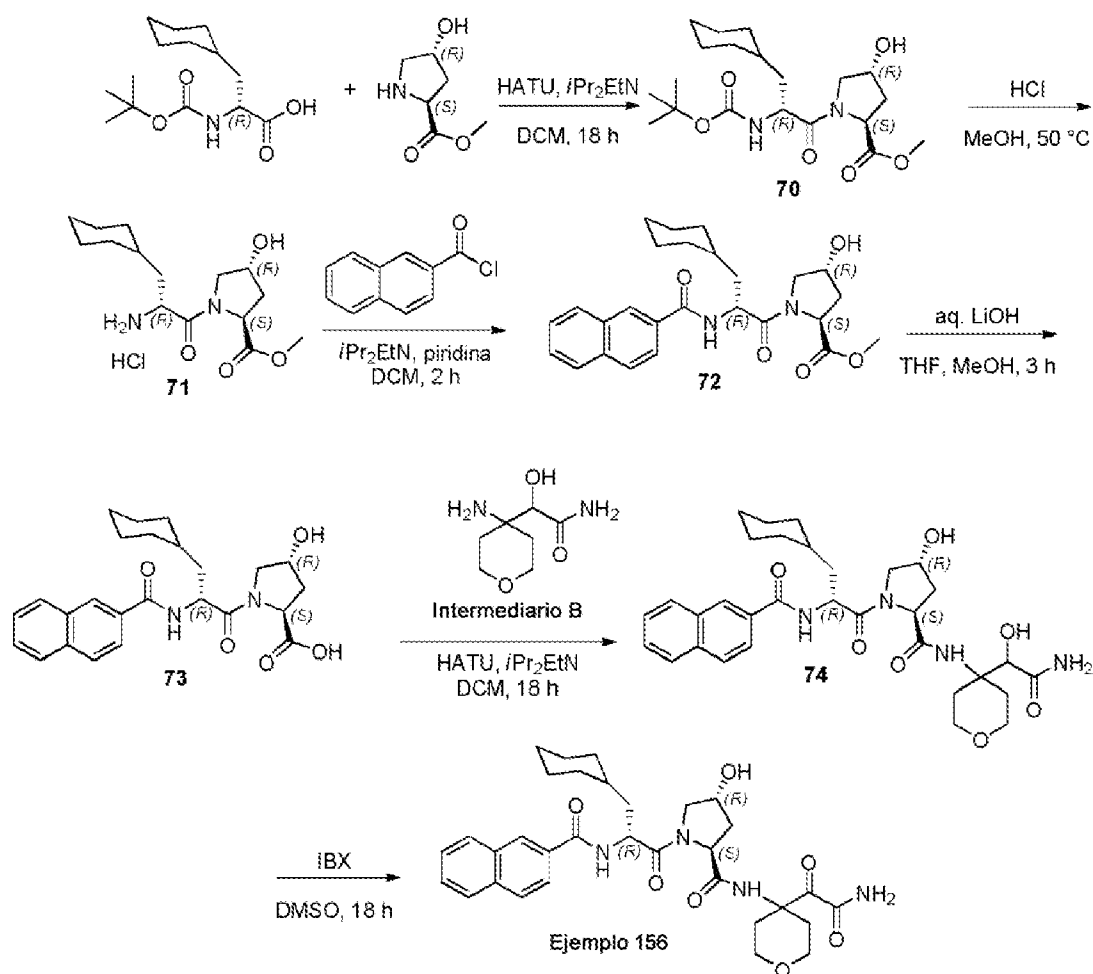
- 10 *Etapa 5: preparación de (2S,4S)-N-((R o S)-4-(2-amino-2-oxoacetil)oxepán-4-il)-1-((R o S)-3-ciclohexil-2-(4-((difluorometil)sulfonyl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida.*

- 15 Se preparó el compuesto del título de una manera similar a Ejemplo 3 utilizando el compuesto 69 con un tiempo de reacción de 1 hora. EM (ESI⁺): 780 (M+1)[⊕]

Se prepararon los compuestos siguientes de una manera similar al Ejemplo 153, sustituyendo el ácido 4-((difluorometil)sulfonyl)benzoico por otros ácidos carboxílicos disponibles comercialmente.

Ejemplo	Estructura/Nombre	PM	EM (ESI ⁺):
Ejemplo 154	 (2S,4S)-N-((R o S)-4-(2-amino-2-oxoacetil)oxepán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(ciclopropilsulfonyl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	769,91	770 (M+1) [⊕]
Ejemplo 155	 (2S,4S)-N-((R o S)-4-(2-amino-2-oxoacetil)oxepán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(N-ciclopropilsulfamoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida	784,92	785 (M+1) [⊕]

Ejemplo 156: (2S,4R)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahydro-2H-pirán-4-il)-4-hidroxipirrolidín-2-carboxamida.



Etapas: 1: preparación de (2S,4R)-1-((R)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-ciclohexilpropanoíl)-4-hidroxipirrolidín-2-carboxilato de metilo (70).

A una suspensión de ácido (R)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-ciclohexilpropanoico (Chem-Impex, IL, n.º de catálogo 03553) (10,0 g, 36,9 mmoles) y HATU (15,4 g, 40,6 mmoles) en DCM (100 ml) se añadió (2S,4R)-4-hidroxipirrolidín-2-carboxilato de metilo (CombiBlocks, CA, n.º de catálogo OR-0651) (7,38 g, 40,6 mmoles) y *i*Pr₂EtN (9,7 ml, 55,4 mmoles) y la mezcla de reacción se sometió a agitación a 23 °C. Tras 18 horas, la reacción se desactivó con agua (100 ml) y solución acuosa sat. de NaHCO₃ (100 ml) y se extrajo con DCM (3×75 ml). Los extractos agrupados se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna utilizando un cartucho RediSep (120 g, gel de sílice) y eluyendo con EtOAc al 20 a 100 % en un gradiente de hexanos. Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título.

Etapas: 2: preparación de (2S,4R)-1-((R)-2-amino-3-ciclohexilpropanoíl)-4-hidroxipirrolidín-2-carboxilato de metilo (71).

A una solución de compuesto 70 (10,6 g, 26,6 mmoles) en MeOH (100 ml) se añadió solución acuosa de HCl al 36 % (3,0 ml) y se calentó a 50 °C. Tras 18 horas, la mezcla se concentró bajo presión reducida. El solvente residual se eliminó mediante destilación azeotrópica con tolueno (3×20 ml), proporcionando el compuesto del título.

Etapas: 3: preparación de (2S,4R)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-4-hidroxipirrolidín-2-carboxilato de metilo (72).

A una solución amarilla de compuesto 71 (26,6 mmoles) y *i*Pr₂EtN (9,3 ml, 53,2 mmoles) en DCM (100 ml) se añadió piridina (105 µl, 1,3 mmoles) y cloruro de 2-naftóilo (5,58 g, 29,3 mmoles) y la mezcla de reacción se sometió a agitación a 23 °C. Tras 2 h, la reacción se desactivó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (3×75 ml). Los extractos agrupados se lavaron con solución hipersalina y se concentraron bajo presión reducida. El sólido marrón resultante se disolvió en DCM (50 ml) y se enfrió a 0 °C. Esta solución se trató con hexanos (50 ml) añadidos lentamente para ayudar a inducir la cristalización. La suspensión se enfrió a -20 °C durante 1 hora y después se filtró y se lavó el sólido con hexanos (2×15 ml), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

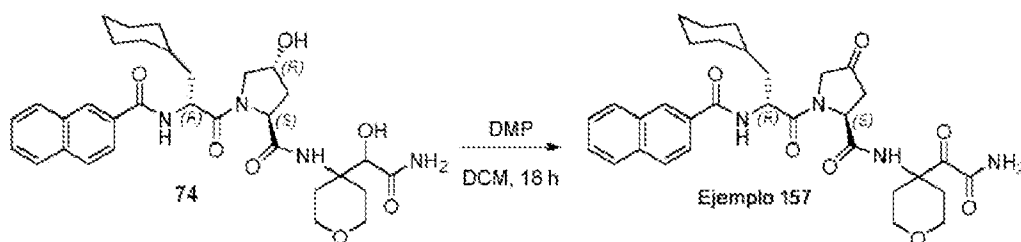
Etapas 4: preparación de ácido (2S,4R)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-4-hidroxipirrolidín-2-carboxílico (73).

Se preparó el compuesto del título de una manera similar al intermediario I, etapa 8, utilizando el compuesto 72 bajo agitación a temperatura ambiente durante 3 h.

Etapas 5-6: preparación de (2S,4R)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-4-hidroxipirrolidín-2-carboxamida.

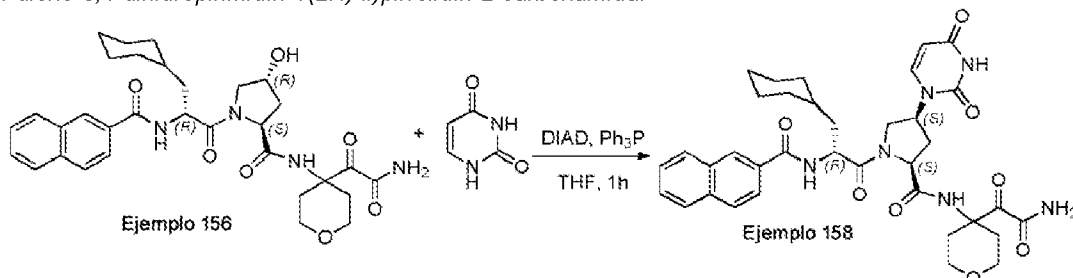
Se preparó el compuesto del título de una manera similar a Ejemplo 71 utilizando el compuesto 73 y el intermediario B. EM (ESI⁺): 593 (M+1)[⊕] En la etapa 6, la mezcla de reacción se sometió a agitación durante 18 horas a temperatura ambiente.

Ejemplo 157: (S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-4-oxopirrolidín-2-carboxamida.



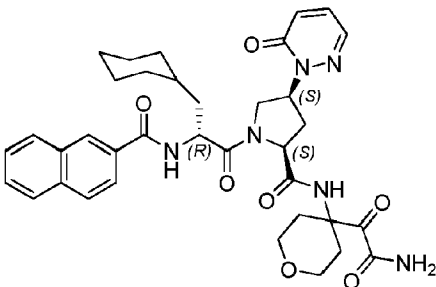
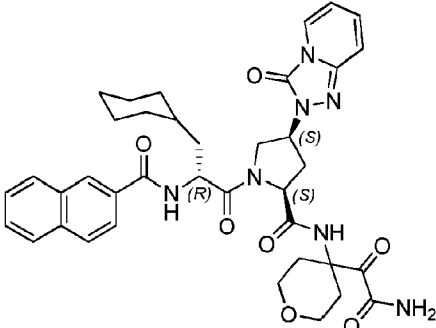
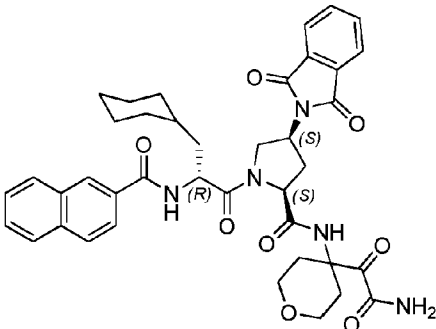
Se preparó el compuesto del título de una manera similar a etapa 2 del Ejemplo 2 utilizando (2S,4R)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-(4-(2-amino-1-hidroxi-2-oxoetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-4-hidroxipirrolidín-2-carboxamida y que transcurrió a 23 °C durante 18 horas. EM (ESI⁺): 591 (M+1)[⊕]

Ejemplo 158: (2S,4R)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-4-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidín-1(2H)-il)pirrolidín-2-carboxamida.

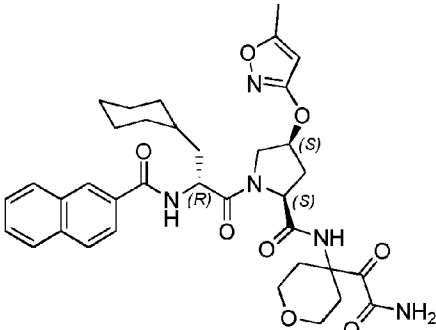
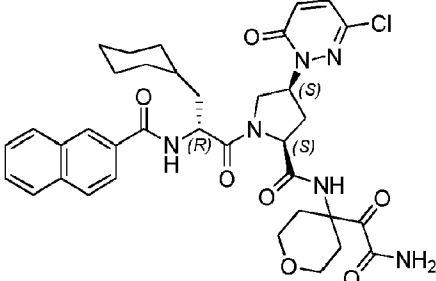
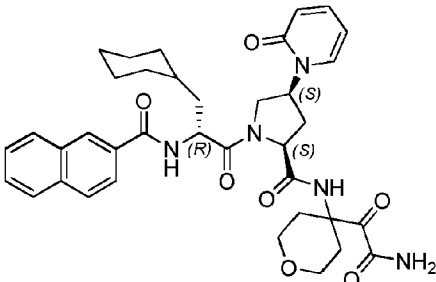


A una suspensión de (2S,4R)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-4-hidroxipirrolidín-2-carboxamida (Ejemplo 156) (100 mg, 0,169 mmoles), uracilo (TCI, n.º de catálogo U0013) (44 mg, 0,389 mmoles) y trifenilfosfina (102 mg, 0,389 mmoles) en THF (1 ml) se añadió DIAD (76 µl, 0,389 mmoles) y la mezcla de reacción se sometió a agitación a 23 °C. Tras 1 hora, la mezcla se cargó en un precartucho (5 g) y se secó bajo vacío. Este material se purificó mediante cromatografía de fase inversa utilizando un cartucho C18 de fase inversa RediSep (30 g) y eluyendo con ACN al 15 a 80 % en gradiente de agua que contenía ácido fórmico al 0,1 %. Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco. EM (ESI⁺): 709 (M+Na)[⊕]

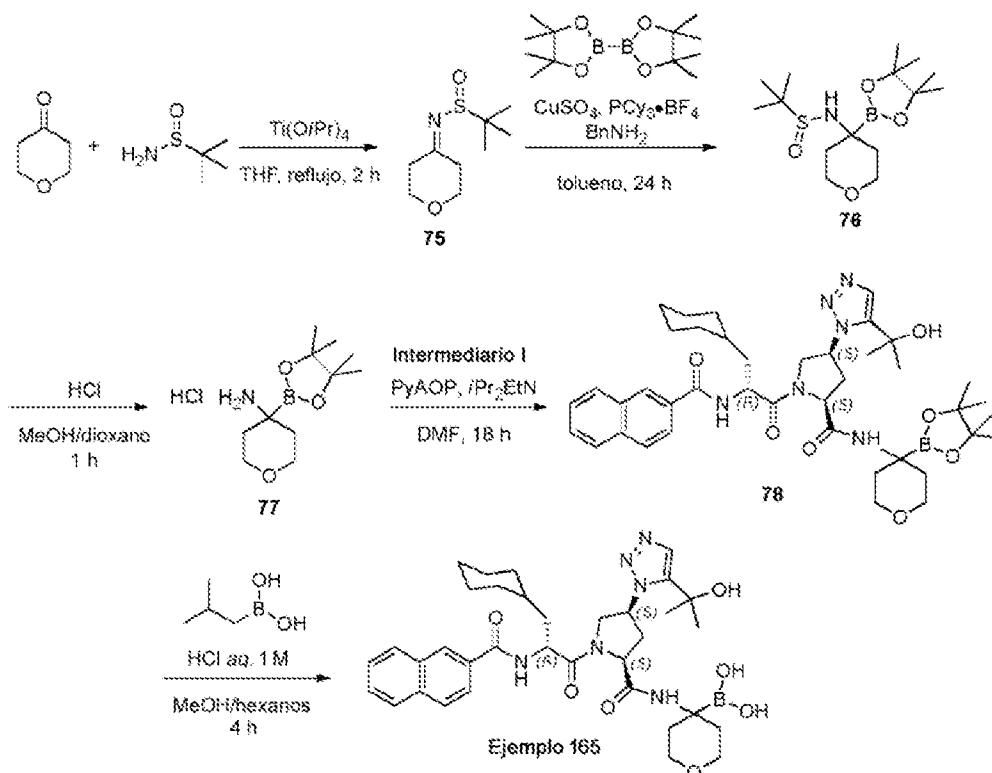
Se prepararon los compuestos siguientes de una manera similar a Ejemplo 158, sustituyendo uracilo por otros compuestos heterocíclicos/heteroaromáticos disponibles comercialmente.

Ejemplo	Estructura/Nombre	PM	EM (ESI ⁺):
Ejemplo 159	 (2S,4S)-1-((<i>R</i>)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-<i>N</i>-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2<i>H</i>-pirán-4-il)-4-(6-oxopiridazín-1(6<i>H</i>)-il)pirrolidín-2-carboxamida	670,75	671 (M+1) [⊕]
Ejemplo 160	 (2S,4S)-1-((<i>R</i>)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-<i>N</i>-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2<i>H</i>-pirán-4-il)-4-(3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-<i>a</i>]piridín-2(3<i>H</i>)-il)pirrolidín-2-carboxamida	709,79	710 (M+1) [⊕]
Ejemplo 161	 (2S,4S)-1-((<i>R</i>)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-<i>N</i>-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2<i>H</i>-pirán-4-il)-4-(1,3-dioxoisindolín-2-il)pirrolidín-2-carboxamida	721,8	744 (M+Na) [⊕]

(continuación)

Ejemplo	Estructura/Nombre	PM	EM (ESI ⁺):
Ejemplo 162	 (2S,4S)-1-((<i>R</i>)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-<i>N</i>-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahydro-2<i>H</i>-pirán-4-il)-4-((5-metilisoxazol-3-il)oxi)pirrolidín-2-carboxamida	673,76	674 (M+1) [⊕]
Ejemplo 163	 (2S,4S)-1-((<i>R</i>)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-<i>N</i>-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahydro-2<i>H</i>-pirán-4-il)-4-(3-cloro-6-oxopiridazín-1(6<i>H</i>)-il)pirrolidín-2-carboxamida	705,2	727 (M+Na) [⊕]
Ejemplo 164	 (2S,4S)-1-((<i>R</i>)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-<i>N</i>-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahydro-2<i>H</i>-pirán-4-il)-4-(2-oxopiridín-1(2<i>H</i>)-il)pirrolidín-2-carboxamida	669,77	670 (M+1) [⊕]

Ejemplo 165: ácido (4-((2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-4-(5-(2-hidroxi-propán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamido)tetrahidro-2H-pirán-4-il)borónico.



Etapas 1: preparación de 2-metil-N-(tetrahidro-4H-pirán-4-ilidén)propán-2-sulfonamida (75).

- 5 En un matraz de 100 ml de fondo redondo dotado de una barra de agitación magnética y bajo nitrógeno se añadió tetrahidropirán-4-ona (Combi-Block, CA, n.º de catálogo AM-1010) (1,84 g, 18,4 mmoles), 2-metil-2-propanosulfonamida (2,25 g, 18,4 mmoles), $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (8,1 ml, 37,0 mmoles) y THF (anhidro, 25 ml). La solución naranja se sometió a reflujo durante 2 horas. El análisis de CCF (EtOAc:hexanos 1:1) reveló que se había completado la
- 10 reacción. La mezcla se enfrió a 23 °C y se desactivó con solución acuosa sat. de NaHCO_3 (4 ml) y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado amarillo resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna utilizando un cartucho RediSep (50 g, gel de sílice) y eluyendo con hexano:EtOAc (1:1). Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el producto del título en forma de un aceite amarillo.

- 15 **Etapas 2:** preparación de 2-metil-N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)tetrahidro-2H-pirán-4-il)propán-2-sulfonamida (76).

- En un vial de 8 ml dotado de una barra de agitación magnética y bajo nitrógeno se añadió $\text{PCy}_3 \cdot \text{BF}_4$ (11 mg, 0,03 mmoles), tolueno (1,5 ml), agua (300 µl) y CuSO_4 (5 mg, 0,03 mmoles). La solución de color azul se trató con bencilamina (8 µl, 0,08 mmoles) y la mezcla de reacción se sometió a agitación a 23 °C durante 10 min. La mezcla se
- 20 trató con compuesto 75 (300 mg, 1,5 mmoles) en forma de una solución en tolueno (1,0 ml) y bis(pinacolato)diboro (762 mg, 3,0 mmoles). La solución marrón pálido resultante se sometió a agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. El análisis de CL-EM reveló la formación de producto. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Fluorosil (5 cm × 3 cm), eluyendo con EtOAc (3×15 ml). El filtrado se concentró bajo presión reducida,
- 25 proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite.

Etapas 3: preparación de hidrocloruro de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)tetrahidro-2H-pirán-4-amina (77).

- En un matraz de 100 ml de fondo redondo dotado de una barra de agitación magnética y bajo nitrógeno se añadió compuesto 76 (1,5 mmoles), metanol (1 ml) y dioxano (3 ml). La solución amarilla se trató con HCl 4 M en dioxano (3
- 30 ml, 0,75 mmoles)) y se sometió a agitación a 23 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se resuspendió en Et₂O (10 ml) y la mezcla se sometió a agitación a 23 °C. Tras 20 min, la suspensión se filtró a través de un filtro de nilón de 0,45 µm y se lavó con Et₂O (2×2 ml), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color beige.

- 35 **Etapas 4:** preparación de (2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-4-(5-(2-hidroxi-propán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)tetrahidro-2H-pirán-4-il)pirrolidín-2-carboxamida (78).

En un vial de muestra de 8 ml dotado de una barra de agitación magnética y bajo nitrógeno se añadió intermediario

I (64 mg, 0,12 mmoles), compuesto 77 (92 mg, 0,35 mmoles), PyAOP (75 mg, 0,14 mmoles), DMF (1 ml) y EtN(*i*Pr)₂ (61 µl, 0,35 mmoles). La suspensión amarilla se sometió a agitación a 23 °C durante 18 horas. La CL-EM reveló la formación de aproximadamente 40 % de producto. La reacción se desactivó con agua (5 ml) y se extrajo con DCM (3×5 ml) utilizando un cartucho de separación de fase Cl. Las capas orgánicas agrupadas se concentraron bajo presión reducida. Este residuo se purificó mediante cromatografía de columna de fase inversa utilizando un cartucho C18 RediSep Gold (30 g) y eluyendo con MeOH al 5 % en DCM. Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida y se secaron bajo alto vacío durante 18 horas, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

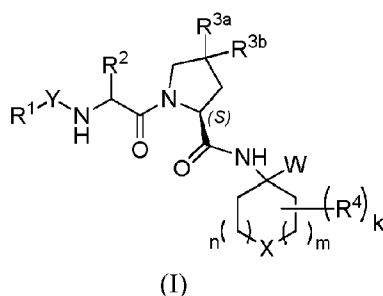
Etapa 5: preparación de ácido (4-((2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-4-(5-(2-hidroxi-propán-2-il)-1H-1,2,3 -triazol-1 -il)pirrolidín-2-carboxamido)tetrahidro-2H-pirán-4-il)borónico.

En un vial de muestra de 5 ml dotado de una barra de agitación magnética y bajo nitrógeno se añadió compuesto 78 (14 mg, 0,019 mmoles), ácido isobutilborónico (9 mg, 0,093 mmoles) en metanol (1 ml) y hexanos (1 ml). La mezcla de reacción se trató con solución acuosa de HCl 1 M (76 µl, 0,076 mmoles) y la suspensión bifásica se sometió a agitación rigurosa a temperatura ambiente durante 4 horas. La capa superior de hexano se extrajo adicionalmente con metanol (2×1 ml). Las capas en metanol agrupadas se lavaron con hexanos (2×1 ml) y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco. EM (ESI⁺): 657.7 (M+1-18)[⊕]

Aunque se han mostrado y descrito en la presente memoria las realizaciones preferentes de la presente exposición, resultará evidente para el experto en la materia que dichas realizaciones se proporcionan meramente a título ejemplar. Por consiguiente, el experto en la materia podrá concebir numerosas variaciones, cambios y sustituciones sin apartarse de la presente exposición. Debe entenderse que pueden utilizarse diversas alternativas a las realizaciones de la presente exposición en la práctica de la presente exposición. Se pretende que las reivindicaciones siguientes determinen el grado de protección y que todos los compuestos y composiciones comprendidos según el redactado de dichas reivindicaciones se encuentren cubiertos por las mismas.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



o una sal, solvato o solvato de la sal farmacéuticamente aceptable, en donde:

W se selecciona de entre: $-B(OH)_2$ y $-C(O)C(O)NR^7R^8$;

X se selecciona de entre: $-O-$, $-S(O)_p-$ y $-N(C(O)OR^6)-$;

Y se selecciona de entre: $-C(O)-$, $-SO_2-$ y $-NHC(O)-$;

R¹ se selecciona de entre:

(a) $-(CH_2)_{0-6}$ -arilo,

(b) $-(CH_2)_{0-6}$ -heteroarilo,

(c) $-(CH_2)_{0-6}$ -cicloalquilo C₃₋₈ sustituido opcionalmente con fenilo y

(d) $-(CH_2)_{0-6}$ -heterociclilo sustituido opcionalmente con fenilo u oxo,

en la que cada uno de arilo y heteroarilo de las opciones (a) y (b) se sustituye opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de:

(i) -halógeno,

(ii) $-CN$,

(iii) -alquilo C₁₋₆,

(iv) -alquil C₀₋₆-R⁵,

(v) -alquenilo C₂₋₆,

(vi) -alquinilo C₂₋₆,

(vii) $-C(O)R^7$,

(viii) $-CO_2R^7$,

(ix) $-CONR^7R^8$,

(x) $-OH$,

(xi) $-O$ -alquilo C₁₋₆,

(xii) $-O$ -alquil C₀₋₆-R⁵,

(xiii) $-SH$,

(xiv) $-S(O)_p$ -alquilo C₁₋₆,

(xv) $-S(O)_p$ -alquil C₀₋₆-R⁵,

(xvi) $-S(O)_2NR^7R^8$,

(xvii) $-NO_2$,

(xviii) $-NR^7R^8$,

(xix) $-NHC(O)R^7$,

(xx) $-NHC(O)OR^7$,

(xxi) $-NHC(O)NR^7R^8$,

(xxii) $-NHSO_2$ alquilo C₁₋₆ y

(xxiii) $-NHSO_2$ alquil C₀₋₆-R⁵,

en donde cada uno de los grupos alquilo de las opciones (iii), (iv), (xi), (xii), (xiv), (xv), (xxii) y (xxiii) se sustituye opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de -halógeno-haloalquilo C₁₋₄, $-COR^7$, $-CO^7R^7$, $-CONR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-OH$, $-O$ -alquilo C₁₋₄, $-SH$ y $-S$ -alquilo C₁₋₄;

R² se selecciona de entre:

(a) -alquilo C₃₋₈ y

(b) -alquil C₀₋₆-R⁵,

en donde cada uno de los grupos alquilo de las opciones (a) y (b) se sustituye opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de:

- (i) -halógeno,
- (ii) -haloalquilo C₁₋₄,
- (iii) -NR⁷R⁸,
- (iv) -OH,
- (v) -O-alquilo C₁₋₄,
- (vi) -SH,
- (vii) -S-alquilo C₁₋₄;
- (viii) -NR⁷SO₂alquilo C₁₋₄ y
- (ix) -NR⁷C(O)OR⁷,

R^{3a} es H y R^{3b} se selecciona del grupo que consiste en:

- (a) -H,
- (b) -OH,
- (c) -heteroarilo,
- (d) -O-heteroarilo,
- (e) -heterociclo,
- (f) -arilo y
- (g) -O-arilo,

en donde cada uno de los heteroarilos de las opciones (c) y (d), el heterociclo de la opción (e) y el arilo de las opciones (f) y (g) se sustituyen opcionalmente con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre:

- (i) -halógeno,
- (ii) -OH,
- (iii) -CR¹⁰R¹¹R¹²,
- (iv) -(CH₂)₀₋₃-NHSO₂-alquilo C₁₋₄,
- (v) -(CH₂)₀₋₃-SO₂-alquilo C₁₋₄,
- (vi) -(CH₂)₀₋₃-C(O)O-alquilo C₁₋₄ y
- (vii) -CN, y

en los que el heterociclo de la opción (e) adicionalmente se sustituye opcionalmente con 1 a 2 grupos oxo, o

R^{3a} y R^{3b} juntos representan oxo, cada R⁴ se selecciona independientemente de entre:

- (a) -alquilo C₁₋₄,
- (b) -haloalquilo C₁₋₄,
- (c) -OH,
- (d) -O-alquilo C₁₋₄,
- (e) -O-haloalquilo C₁₋₄ y
- (f) -halógeno;

cada R⁵ se selecciona independientemente de entre:

- (a) -cicloalquilo C₃₋₁₂,
- (b) -arilo,
- (c) -heteroarilo y
- (d) -heterocicilo,

en donde cada uno de las opciones (a) a (d) se sustituye opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre:

- (i) -alquilo C₁₋₄,
- (ii) -halógeno,
- (iii) -NR⁷R⁸,
- (iv) -OH,
- (v) -O-alquilo C₁₋₄,
- (vi) -SH y
- (vii) -S-alquilo C₁₋₄;

en donde cada uno de los grupos alquilo de las opciones (i), (v) y (vii) se sustituye opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de -halógeno, -haloalquilo C₁₋₄, -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -SH y -S-alquilo C₁₋₄,

R⁶ se selecciona de entre:

- (a) -alquilo C₁₋₆ y
- (b) -alquil C₀₋₆-arilo,

5 cada R⁷ y cada R⁸ se seleccionan independientemente de entre:

- (a) -H,
- (b) -alquil C₁₋₆,
- (c) -alquil C₀₋₆-cicloalquilo C₃₋₁₂,
- (d) -alquil C₀₋₆-heterociclilo,
- (e) -alquil C₀₋₆-heteroarilo,
- (f) -alquil C₀₋₆-arilo,
- (g) -alquenilo C₂₋₆ y
- (h) -alquinilo C₂₋₆,

10 en los que el grupo alquilo de las opciones (b) a (f), el grupo alquenilo de la opción (g), el grupo cicloalquilo de la opción (c) y el grupo alquinilo de la opción (h) se sustituyen opcionalmente con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de:

- (i) -halógeno,
- (ii) -alquilo C₁₋₄,
- (iii) -C(O)-alquilo C₁₋₄,
- (iv) OH,
- (v) -O-alquilo C₁₋₄,
- (vi) -SH,
- (vii) -S-alquilo C₁₋₄,
- (viii) -NH₂,
- (ix) -NH(alquilo C₁₋₄) y
- (x) -N(alquilo C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄); o

20 R⁷, R⁸ y el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos juntos forman un heterociclo monocíclico de 3 a 7 elementos o un heterociclo bicíclico de 6 a 11 elementos que presentan opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S(O)_p y NR⁹, y en los que dicho heterociclo se sustituye opcionalmente con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de halógeno;

35 R⁹ se selecciona de entre:

- (a) -H,
- (b) -alquilo C₁₋₄,
- (c) -C(O)-alquilo C₁₋₄,
- (d) -C(O)NH₂,
- (e) -C(O)-NH(alquilo C₁₋₄),
- (f) -C(O)-N(alquilo C₁₋₄)₂ y
- (g) -C(O)O-alquilo C₁₋₄,

45 R¹⁰, R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente de entre: H, halógeno, -OH y -alquilo C₁₋₆ o

R¹⁰, R¹¹ y el átomo de carbono al que se encuentran unidos juntos forman juntos un cicloalquilo C₃₋₁₂ o un grupo heterociclilo,

k es 0, 1, 2, 3 o 4;

n y m se seleccionan independientemente de 0, 1, 2 y 3, con la condición de que n+m sea 0, 1, 2, 3 o 4,

y

p es 0, 1 o 2.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:

55 R¹ se selecciona de entre:

- (a) -arilo y
- (b) -heteroarilo,

60 en el que el arilo y heteroarilo de las opciones (a) y (b) se sustituyen, cada uno opcionalmente, con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre:

- (i) -halógeno,
- (ii) -CN,
- (iii) -alquilo C₁₋₆,
- (iv) -alquil C₀₋₆-R⁵,

- (v) -alqueno C₂₋₆,
- (vi) -alquino C₂₋₆,
- (vii) -C(O)R⁷,
- (viii) -CO₂R⁷,
- (ix) -CONR⁷R⁸,
- (x) -OH,
- (xi) -O-alquilo C₁₋₆,
- (xii) -O-alquil C₀₋₆-R⁵,
- (xiii) -SH,
- (xiv) -S(O)_p-alquilo C₁₋₆,
- (xv) -S(O)_p-alquil C₀₋₆-R⁵,
- (xvi) -S(O)₂NR⁷R⁸,
- (xvii) -NO₂,
- (xviii) -NR⁷R⁸,
- (xix) -NHC(O)R⁷,
- (xx) -NHC(O)OR⁷,
- (xxi) -NHC(O)NR⁷R⁸,
- (xxii) -NHSO₂alquilo C₁₋₆ y
- (xxiii) -NHSO₂alquil C₀₋₆-R⁵,

en donde cada uno de los grupos alquilo de las opciones (iii), (iv), (xi), (xii), (xiv), (xv), (xxii) y (xxiii) se sustituye opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de -halógeno, haloalquilo C₁₋₄, -COR⁷, -CO₂R⁷, -CONR⁷R⁸, -NR⁷R⁸, -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -SH y -S-alquilo C₁₋₄, y/o en donde R^{3b} se selecciona de entre:

- (a) -OH,
- (b) -heteroarilo,
- (c) -O-heteroarilo,
- (d) -heterociclo,
- (e) -arilo y
- (f) -O-arilo;

en donde cada uno de los heteroarilos de las opciones (b) y (c), el heterociclo de la opción (d) y el arilo de las opciones (e) y (f) se sustituyen opcionalmente con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre:

- (i) -halógeno,
- (ii) -OH,
- (iii) -CR¹⁰R¹¹R¹²,
- (iv) -alquil C₀₋₃-NHSO₂-alquilo C₁₋₄,
- (v) -alquil C₀₋₃-SO₂-alquilo C₁₋₄,
- (vi) -alquil C₀₋₃-C(O)O-alquilo C₁₋₄ y
- (vii) -CN;

en los que el heterociclo de la opción (d) adicionalmente se sustituye opcionalmente con 1 a 2 grupos oxo, o R^{3a} y R^{3b} juntos representan oxo y/o en donde R^{3b} se selecciona de entre:

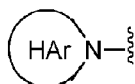
- (a) -OH,
- (b) -heteroarilo,
- (c) -O-heteroarilo y
- (d) -heterociclo,

en donde cada uno de los heteroarilos de las opciones (b) y (c) y el heterociclo de la opción (d) se sustituyen opcionalmente con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre:

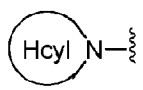
- (i) -halógeno,
- (ii) -OH,
- (iii) -CR¹⁰R¹¹R¹²,
- (iv) -alquil C₀₋₃-NHSO₂-alquilo C₁₋₄,
- (v) -alquil C₀₋₃-SO₂-alquilo C₁₋₄,
- (vi) -alquil C₀₋₃-C(O)O-alquilo C₁₋₄ y
- (vii) -CN;

en los que el heterociclo de la opción (d) adicionalmente se sustituye opcionalmente con 1 a 2 grupos oxo y/o en donde R^{3b} se selecciona de entre:

- 5 (a) -OH,
(b)



- 10 (c) -O-heteroarilo y
(d)

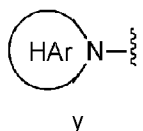


- 15 en donde HAr es heteroarilo y Hcyl es heterociclo, y HAr, heteroarilo de la opción (c), y Hcyl se sustituyen, cada uno opcionalmente, con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre:

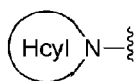
- 20 (i) -halógeno,
(ii) -OH,
(iii) $-CR^{10}R^{11}R^{12}$,
(iv) -alquil C_{0-3} -NHSO₂-alquilo C_{1-4} ,
(v) -alquil C_{0-3} -SO₂-alquilo C_{1-4} ,
(vi) -alquil C_{0-3} -C(O)O-alquilo C_{1-4} y
(vii) -CN;

- 25 en donde Hcyl adicionalmente se sustituye opcionalmente con 1 a 2 grupos oxo y/o en donde R^{3b} se selecciona de entre:

- 30 (a)



- 35 (b)



- 40 en donde HAr es heteroarilo y Hcyl es heterociclo, y HAr y Hcyl se sustituyen, cada uno opcionalmente, con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre:

- 45 (i) -halógeno,
(ii) -OH,
(iii) $-CR^{10}R^{11}R^{12}$,
(iv) -alquil C_{0-3} -NHSO₂-alquilo C_{1-4} ,
(v) -alquil C_{0-3} -SO₂-alquilo C_{1-4} ,
(vi) -alquil C_{0-3} -C(O)O-alquilo C_{1-4} y
(vii) -CN;

- 50 en donde Hcyl adicionalmente se sustituye opcionalmente con 1 a 2 grupos oxo.

3. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde:

R^2 es -alquil C_{1-6} - R^5 , en donde el grupo alquilo se sustituye opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre:

- 55 (i) -halógeno,
(ii) -haloalquilo C_{1-4} ,

- (iii) -O-alquilo C₁₋₄,
- (iv) -S-alquilo C₁₋₄.

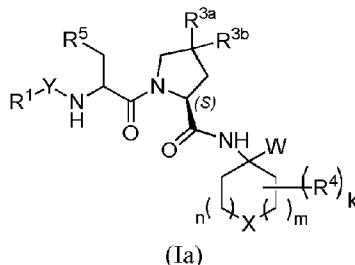
y/o en donde R⁵ es -cicloalquilo C₃₋₁₂ sustituido opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre:

- (i) -alquilo C₁₋₄,
- (ii) -halógeno,
- (iii) -O-alquilo C₁₋₄,
- (iv) -S-alquilo C₁₋₄.

en donde cada uno de los grupos alquilo de las opciones (i), (iii) y (iv) se sustituye opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de -halógeno, -haloalquilo C₁₋₄, -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -SH y -S-alquilo C₁₋₄.

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde W es -C(O)C(O)NR⁷R⁸.

5. Compuesto según la reivindicación 1 que presenta la fórmula (Ia):



o una sal, solvato o solvato de la sal farmacéuticamente aceptable, en donde:

W se selecciona de entre: -B(OH)₂ y -C(O)C(O)NR⁷R⁸;

X es -O- o -S(O)_p-;

Y se selecciona de entre: -C(O)-, -SO₂- y -NHC(O)-;

R¹ se selecciona de entre:

- (a) -arilo,
- (b) -heteroarilo,

en donde el arilo y heteroarilo de las opciones (a) y (b) se sustituyen opcionalmente, cada uno, con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre:

- (i) -halógeno,
- (ii) -CN,
- (iii) -alquilo C₁₋₆,
- (iv) -alquil C₀₋₆-R⁵,
- (v) -alqueno C₂₋₆,
- (vi) -alquino C₂₋₆,
- (vii) -C(O)R⁷,
- (viii) -CO₂R⁷,
- (ix) -CONR⁷R⁸,
- (x) -OH,
- (xi) -O-alquilo C₁₋₆,
- (xii) -O-alquil C₀₋₆-R⁵,
- (xiii) -SH,
- (xiv) -S(O)_p-alquilo C₁₋₆,
- (xv) -S(O)_p-alquil C₀₋₆-R⁵,
- (xvi) -S(O)₂NR⁷R⁸,
- (xvii) -NO₂,
- (xviii) -NR⁷R⁸,
- (xix) -NHC(O)R⁷,
- (xx) -NHC(O)OR⁷,
- (xxi) -NHC(O)NR⁷R⁸,
- (xxii) -NHCO₂alquilo C₁₋₆ y
- (xxiii) -NHCO₂alquil C₀₋₆-R⁵,

en donde cada uno de los grupos alquilo de las opciones (iii), (iv), (xi), (xii), (xiv), (xv), (xxii) y (xxiii) se sustituye opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de -halógeno, haloalquilo C₁₋₄, -COR⁷, -CO₂R⁷, -CONR⁷R⁸, -NR⁷R⁸, -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -SH y -S-alquilo C₁₋₄, y/o R^{3a} es H y R^{3b} se seleccionan de entre:

- (a) -OH,
- (b) -heteroarilo,
- (c) -O-heteroarilo,
- (d) -heterociclo,
- (e) -arilo y
- (f) -O-arilo;

en donde cada uno de los heteroarilos de las opciones (b) y (c), el heterociclo de la opción (d) y el arilo de las opciones (e) y (f) se sustituyen opcionalmente con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre:

- (i) -halógeno,
- (ii) -OH,
- (iii) -CR¹⁰R¹¹R¹²,
- (iv) -alquil C₀₋₃-NHSO₂-alquilo C₁₋₄,
- (v) -alquil C₀₋₃-SO₂-alquilo C₁₋₄,
- (vi) -alquil C₀₋₃-C(O)O-alquilo C₁₋₄ y
- (vii) -CN;

en los que el heterociclo de la opción (d) adicionalmente se sustituye opcionalmente con 1 a 2 grupos oxo, o R^{3a} y R^{3b} juntos representan oxo, R⁴ se selecciona de entre:

- (a) -alquilo C₁₋₄,
- (b) -haloalquilo C₁₋₄,
- (c) -OH,
- (d) -O-alquilo C₁₋₄,
- (e) -O-haloalquilo C₁₋₄ y
- (f) -halógeno;

R⁵ es -cicloalquilo C₃₋₁₂ sustituido opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre:

- (i) -alquilo C₁₋₄,
- (ii) -halógeno,
- (iii) -O-alquilo C₁₋₄,
- (iv) -S-alquilo C₁₋₄.

en donde cada uno de los grupos alquilo de las opciones (i), (iii) y (iv) se sustituye opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de -halógeno, -haloalquilo C₁₋₄, -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -SH y -S-alquilo C₁₋₄.

cada R⁷ y cada R⁸ se selecciona independientemente de entre:

- (a) -H,
- (b) -alquil C₁₋₆,
- (c) -alquil C₀₋₆-cicloalquilo C₃₋₁₂,
- (d) -alquil C₀₋₆-heterociclilo,
- (e) -alquil C₀₋₆-heteroarilo,
- (f) -alquil C₀₋₆-arilo,
- (g) -alquenilo C₂₋₆ y
- (h) -alquinilo C₂₋₆,

en los que el grupo alquilo de las opciones (b) a (f), el grupo alquenilo de la opción (g), el grupo cicloalquilo de la opción (c) y el grupo alquinilo de la opción (h) se sustituyen opcionalmente con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de:

- (i) -halógeno,
- (ii) -alquilo C₁₋₄,
- (iii) -C(O)-alquilo C₁₋₄,
- (iv) -OH,
- (v) -O-alquilo C₁₋₄,

- (vi) -SH,
 (vii) -S-alquilo C₁₋₄,
 (viii) -NH₂,
 (ix) -NH(alquilo C₁₋₄) y
 (x) -N(alquil C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄); o

R⁷, R⁸ y el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos juntos forman un heterociclo monocíclico de 3 a 7 elementos o un heterociclo bicíclico de 6 a 11 elementos que presentan opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de entre O, S(O)_p y NR⁹, y en los que dicho heterociclo se sustituye opcionalmente con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de halógeno;
 R⁹ se selecciona de entre:

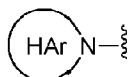
- (a) -H,
 (b) -alquil C₁₋₄,
 (c) -C(O)-alquilo C₁₋₄,
 (d) -C(O)NH₂,
 (e) -C(O)-NH(alquilo C₁₋₄),
 (f) -C(O)-N(alquilo C₁₋₄)₂ y
 (g) -C(O)O-alquilo C₁₋₄,

R¹⁰, R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente de entre: H, halógeno, -OH y -alquilo C₁₋₆ o
 R¹⁰, R¹¹ y el átomo de carbono al que se encuentran unidos forman juntos un cicloalquilo C₃₋₁₂ o un grupo heterociclilo,
 k es 0, 1, 2, 3 o 4;
 n y m se seleccionan independientemente de 0, 1, 2 y 3, con la condición de que n+m sea 0, 1, 2, 3 o 4,
 p es 0, 1 o 2.

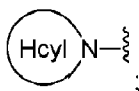
6. Compuesto según la reivindicación 5, en donde:

R^{3b} se selecciona de entre:

- (a) -OH,
 (b)



- (c) -O-heteroarilo y
 (d)

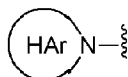


en donde HAr es heteroarilo y Hcyl es heterociclo, y HAr, heteroarilo de la opción (c), y Hcyl se sustituyen, cada uno opcionalmente, con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre:

- (i) -halógeno,
 (ii) -OH,
 (iii) -CR¹⁰R¹¹R¹²,
 (iv) -alquil C₀₋₃-NHSO₂-alquilo C₁₋₄,
 (v) -alquil C₀₋₃-SO₂-alquilo C₁₋₄,
 (vi) -alquil C₀₋₃-C(O)O-alquilo C₁₋₄ y
 (vii) -CN;

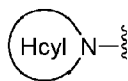
en donde Hcyl adicionalmente se sustituye opcionalmente con 1 a 2 grupos oxo, y/o
 en donde R^{3b} se selecciona de entre:

- (a)



y

(b)



5 en donde HAR es heteroarilo y Hcyl es heterociclo, y HAR y Hcyl se sustituyen, cada uno opcionalmente, con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre:

- 10 (i) -halógeno,
 (ii) -OH,
 (iii) -CR¹⁰R¹¹R¹²,
 (iv) -alquil C₀₋₃-NHSO₂-alquilo C₁₋₄,
 (v) -alquil C₀₋₃-SO₂-alquilo C₁₋₄,
 (vi) -alquil C₀₋₃-C(O)O-alquilo C₁₋₄ y
 (vii) -CN;

15 en donde Hcyl adicionalmente se sustituye opcionalmente con 1 a 2 grupos oxo.

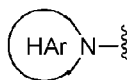
7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 6, en donde W es -C(O)C(O)NH₂.

20 8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde Y es -C(O)-.

9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 6, en donde:

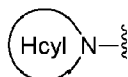
25 W es -C(O)C(O)NH₂;
 Y es -C(O)- y
 R^{3b} se selecciona de entre:

(a)



30

y
 (b)



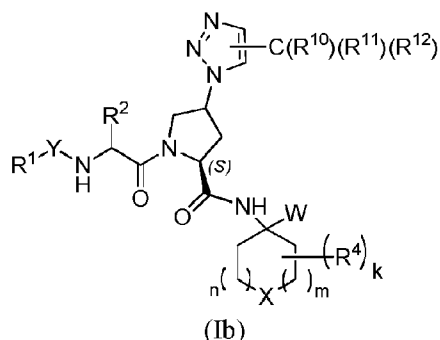
35

en el que HAR es heteroarilo y Hcyl es heterociclo, y cada heteroarilo y heterociclo se sustituye opcionalmente con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre:

- 40 (i) -halógeno,
 (ii) -OH,
 (iii) -CR¹⁰R¹¹R¹²,
 (iv) -alquil C₀₋₃-NHSO₂-alquilo C₁₋₄,
 (v) -alquil C₀₋₃-SO₂-alquilo C₁₋₄,
 45 (vi) -alquil C₀₋₃-C(O)O-alquilo C₁₋₄ y
 (vii) -CN;

en el que el heterociclo se sustituye adicionalmente con 1 a 2 grupos oxo.

50 10. Compuesto según la reivindicación 1 que presenta la fórmula (Ib):



o una sal, solvato o solvato de la sal farmacéuticamente aceptable, en donde:

W se selecciona de entre: $-B(OH)_2$ y $-C(O)C(O)NR^7R^8$;

X se selecciona de entre: $-O-$, $-S(O)_p-$ y $-N(C(O)OR^6)-$;

Y se selecciona de entre: $-C(O)-$, $-SO_2-$ y $-NHC(O)-$;

R^1 se selecciona de entre:

- (a) -arilo,
- (b) -heteroarilo,

en donde el arilo y heteroarilo de las opciones (a) y (b) se sustituyen opcionalmente, cada uno, con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre:

- (i) -halógeno,
- (ii) $-CN$,
- (iii) -alquilo C_{1-6} ,
- (iv) -alquil $C_{0-6}-R^5$,
- (v) -alqueno C_{2-6} ,
- (vi) -alquino C_{2-6} ,
- (vii) $-C(O)R^7$,
- (viii) $-CO_2R^7$,
- (ix) $-CONR^7R^8$,
- (x) $-OH$,
- (xi) $-O$ -alquilo C_{1-6} ,
- (xii) $-O$ -alquil $C_{0-6}-R^5$,
- (xiii) $-SH$,
- (xiv) $-S(O)_p$ -alquilo C_{1-6} ,
- (xv) $-S(O)_p$ -alquil $C_{0-6}-R^5$,
- (xvi) $-S(O)_2NR^7R^8$,
- (xvii) $-NO_2$,
- (xviii) $-NR^7R^8$,
- (xix) $-NHC(O)R^7$,
- (xx) $-NHC(O)OR^7$,
- (xxi) $-NHC(O)NR^7R^8$,
- (xxii) $-NHSO_2$ alquilo C_{1-6} y
- (xxiii) $-NHSO_2$ alquil $C_{0-6}-R^5$,

en donde cada uno de los grupos alquilo de las opciones (iii), (iv), (xi), (xii), (xiv), (xv), (xxii) y (xxiii) se sustituye opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de -halógeno, haloalquilo C_{1-4} , $-COR^7$, $-CO_2R^7$, $-CONR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-OH$, $-O$ -alquilo C_{1-4} , $-SH$ y $-S$ -alquilo C_{1-4} , R^2 se selecciona de entre:

- (a) -alquilo C_{3-8} y
- (b) -alquil $C_{0-6}-R^5$,

en donde cada uno de los grupos alquilo de las opciones (a) y (b) se sustituye opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de:

- (i) -halógeno,
- (ii) -haloalquilo C_{1-4} ,
- (iii) $-NR^7R^8$,

- (iv) -OH,
- (v) -O-alquilo C₁₋₄,
- (vi) -SH,
- (vii) -S-alquilo C₁₋₄;
- (viii) -NR⁷SO₂alquilo C₁₋₄ y
- (ix) -NR⁷C(O)OR⁷,

R⁴ se selecciona de entre:

- (a) -alquilo C₁₋₄,
 - (b) -haloalquilo C₁₋₄,
 - (c) -OH,
 - (d) -O-alquilo C₁₋₄,
 - (e) -O-haloalquilo C₁₋₄ y
 - (f) -halógeno;
- R⁵ se selecciona de entre:
- (a) -cicloalquilo C₃₋₁₂,
 - (b) -arilo,
 - (c) -heteroarilo y
 - (d) -heterociclilo,

en donde cada uno de las opciones (a) a (d) se sustituye opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre:

- (i) -alquilo C₁₋₄,
- (ii) -halógeno,
- (iii) -NR⁷R⁸,
- (iv) -OH,
- (v) -O-alquilo C₁₋₄,
- (vi) -SH y
- (vii) -S-alquilo C₁₋₄;

en donde cada uno de los grupos alquilo de las opciones (i), (v) y (vii) se sustituye opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de -halógeno, -haloalquilo C₁₋₄, -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -SH y -S-alquilo C₁₋₄,

R⁶ se selecciona de entre:

- (a) -alquilo C₁₋₆ y
- (b) -alquil C₀₋₆-arilo,

cada R⁷ y cada R⁸ se selecciona independientemente de entre:

- (a) -H,
- (b) -alquil C₁₋₆,
- (c) -alquil C₀₋₆-cicloalquilo C₃₋₁₂,
- (d) -alquil C₀₋₆-heterociclilo,
- (e) -alquil C₀₋₆-heteroarilo,
- (f) -alquil C₀₋₆-arilo,
- (g) -alquenilo C₂₋₆ y
- (h) -alquinilo C₂₋₆,

en los que el grupo alquilo de las opciones (b) a (f), el grupo alquenilo de la opción (g), el grupo cicloalquilo de la opción (c) y el grupo alquinilo de la opción (h) se sustituyen opcionalmente con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de:

- (i) -halógeno,
- (ii) -alquilo C₁₋₄,
- (iii) -C(O)-alquilo C₁₋₄,
- (iv) -OH,
- (v) -O-alquilo C₁₋₄,
- (vi) -SH,
- (vii) -S-alquilo C₁₋₄,
- (viii) -NH₂,
- (ix) -NH(alquilo C₁₋₄) y
- (x) -N(alquil C₁₋₄)(alquilo C₁₋₄); o

R⁷, R⁸ y el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos juntos forman un heterociclo monocíclico de 3 a 7 elementos o un heterociclo bicíclico de 6 a 11 elementos que presentan opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de entre O, S(O)_p y NR⁹, y en los que dicho heterociclo se sustituye opcionalmente con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de halógeno;

R⁹ se selecciona de entre:

- (a) -H,
- (b) -alquilo C₁₋₄,
- (c) -C(O)-alquilo C₁₋₄,
- (d) -C(O)NH₂,
- (e) -C(O)-NH(alquilo C₁₋₄),
- (f) -C(O)-N(alquilo C₁₋₄)₂ y
- (g) -C(O)O-alquilo C₁₋₄,

R¹⁰, R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente de entre: H, halógeno, -OH y -alquilo C₁₋₆ o

R¹⁰, R¹¹ y el átomo de carbono al que se encuentran unidos forman juntos un cicloalquilo C₃₋₁₂ o un grupo heterocíclico,

k es 0, 1, 2, 3 o 4;

n y m se seleccionan independientemente de 0, 1, 2 y 3, con la condición de que n+m sea 0, 1, 2, 3 o 4, p es 0, 1 o 2.

11. Compuesto según la reivindicación 10, en donde:

R² es -alquil C₁₋₃-R⁵ y

R⁵ es -cicloalquilo C₃₋₁₂ sustituido opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre:

- (i) -alquilo C₁₋₄,
- (ii) -halógeno,
- (iii) -O-alquilo C₁₋₄,
- (iv) -S-alquilo C₁₋₄.

en donde cada uno de los grupos alquilo de las opciones (i), (iii) y (iv) se sustituye opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de -halógeno, -haloalquilo C₁₋₄, -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -SH y -S-alquilo C₁₋₄, y/o

en donde R¹ se selecciona de entre:

- (a) fenilo,
- (b) naftilo,
- (c) anillo heteroarilo de 5 o 6 elementos, en donde dicho anillo presenta un heteroátomo seleccionado de entre N, O y S, y opcionalmente 1, 2 o 3 átomos de N adicionales, y
- (d) anillo heteroarilo bicíclico fusionado de 8, 9 o 10 elementos, en donde dicho anillo presenta un heteroátomo seleccionado de entre N, O y S, y opcionalmente 1, 2 o 3 átomos de N adicionales,

en donde cada uno de las opciones (a) a (d) se sustituye opcionalmente con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre:

- (i) -halógeno,
- (ii) -CONR⁷R⁸,
- (iii) -S(O)_p-alquilo C₁₋₆,
- (iv) -S(O)_p-alquil C₀₋₆-R⁵,
- (v) -S(O)₂NR⁷R⁸,

en donde cada uno de los grupos alquilo de las opciones (iii) y (iv) se sustituye opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de -halógeno, haloalquilo C₁₋₄, -COR⁷, -CO₂R⁷, -CONR⁷R⁸, -NR⁷R⁸, -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -SH y -S-alquilo C₁₋₄.

12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 11, en donde:

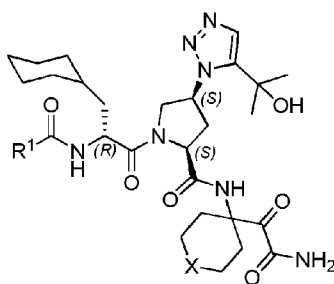
W es -C(O)C(O)NH₂;

X es -O- o -S(O)_p, y

Y es -C(O)-.

13. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde n y m son, cada uno, 1 y k es 0.

14. Compuesto según la reivindicación 1 que presenta la fórmula (Ic):



(Ic)

o una sal, solvato o solvato de la sal farmacéuticamente aceptable, en donde:

X es -O- o S(O)_m;

R¹ se selecciona de entre:

- (a) fenilo,
- (b) naftilo,
- (c) anillo heteroarilo de 5 o 6 elementos, en donde dicho anillo presenta un heteroátomo seleccionado de entre N, O y S, y opcionalmente 1, 2 o 3 átomos de N adicionales, y
- (d) anillo heteroarilo bicíclico fusionado de 8, 9 o 10 elementos, en donde dicho anillo presenta un heteroátomo seleccionado de entre N, O y S, y opcionalmente 1, 2 o 3 átomos de N adicionales,

en donde cada uno de las opciones (a) a (d) se sustituye opcionalmente con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre:

- (i) -halógeno,
- (ii) -CONR⁷R⁸,
- (iii) -S(O)_p-alquilo C₁₋₆,
- (iv) -S(O)_p-alquil C₀₋₆-R⁵,
- (v) -S(O)₂NR⁷R⁸,

en donde cada uno de los grupos alquilo de las opciones (iii) y (iv) se sustituye opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de -halógeno, haloalquilo C₁₋₄, -COR⁷, -CO₂R⁷, -CONR⁷R⁸, -NR⁷R⁸, -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -SH y -S-alquilo C₁₋₄.

15. Compuesto según la reivindicación 14, en donde R¹ se selecciona de entre naftilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, quinolinilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzisoxazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzofuranilo, indolilo, benzimidazolilo e isoquinolinona.

16. Compuesto según la reivindicación 14, en donde R¹ es fenilo sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre:

- halógeno,
- CONR⁷R⁸,
- S(O)_p-alquilo C₁₋₆,
- S(O)_p-alquil C₀₋₆-R⁵,
- S(O)₂NR⁷R⁸,

en donde cada uno de los grupos alquilo de las opciones (iii) y (iv) se sustituye opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de -halógeno, haloalquilo C₁₋₄, -COR⁷, -CO₂R⁷, -CONR⁷R⁸, -NR⁷R⁸, -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -SH y -S-alquilo C₁₋₄.

17. Compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de entre:

4-((2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamido)-4-(2-amino-2-oxoacetil)piperidín-1-carboxilato de terc-butilo;
 (2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(metilsulfonil)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- 5 *N*-((*R*)-1-((2*S*,4*S*)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2*H*-pirán-4-il)carbamoíl)-4-(5-(2-hidroxiropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxamida;
(2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2*H*-pirán-4-il)-1-((*R*)-3-ciclohexil-2-(3-fluoro-4-(metilsulfoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- 10 (2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2*H*-pirán-4-il)-1-((*R*)-3-ciclohexil-2-(3-metil-4-(metilsulfoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
(2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2*H*-pirán-4-il)-1-((*R*)-3-ciclohexil-2-(4-(ciclopentilsulfoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- 15 (2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2*H*-pirán-4-il)-1-((*R*)-3-ciclohexil-2-(4-(etilsulfoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
(2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2*H*-pirán-4-il)-1-((*R*)-3-ciclohexil-2-(4-((trifluorometil)sulfoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- 20 (2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2*H*-pirán-4-il)-1-((*R*)-3-ciclohexil-2-(4-((2,2-difluoroetil)sulfoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
(2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2*H*-pirán-4-il)-1-((*R*)-3-ciclohexil-2-(4-(*N*,*N*-dimetilsulfoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- 25 (2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2*H*-pirán-4-il)-1-((*R*)-3-ciclohexil-2-(4-(4-sulfamoílbenzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
(2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2*H*-pirán-4-il)-1-((*R*)-3-ciclohexil-2-(4-(*N*-ciclopropilsulfoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- 30 (2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2*H*-pirán-4-il)-1-((*R*)-3-ciclohexil-2-(4-(pirrolidín-1-ilsulfoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
(2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2*H*-pirán-4-il)-1-((*R*)-3-ciclohexil-2-(4-(*N*,*N*-dietilsulfoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- 35 (2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2*H*-pirán-4-il)-1-((*R*)-3-ciclohexil-2-(4-(morfolinosulfoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
(2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2*H*-pirán-4-il)-1-((*R*)-3-ciclohexil-2-(3-((difluorometil)sulfoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- 40 (2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2*H*-pirán-4-il)-1-((*R*)-3-ciclohexil-2-(2-((difluorometil)sulfoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
(2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2*H*-pirán-4-il)-1-((*R*)-2-(4-(ciclobutilsulfoíl)benzamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-4-(5-(2-hidroxiropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- 45 (2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2*H*-pirán-4-il)-1-((*R*)-2-(4-(*N*-ciclobutilsulfoíl)benzamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-4-(5-(2-hidroxiropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
(2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2*H*-pirán-4-il)-1-((*R*)-3-ciclohexil-2-(4-(*N*-(2,2,2-trifluoroetil)sulfoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- 50 (2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2*H*-pirán-4-il)-1-((*R*)-3-ciclohexil-2-(4-(*N*-(prop-2-yn-1-il)sulfoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
(2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2*H*-pirán-4-il)-1-((*R*)-3-ciclohexil-2-(4-(*N*-(ciclopropilmetil)sulfoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- 55 (2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2*H*-pirán-4-il)-1-((*R*)-3-ciclohexil-2-(4-(*N*-(2,2-difluoroetil)sulfoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
(2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2*H*-pirán-4-il)-1-((*R*)-3-ciclohexil-2-(6-(oxetán-3-iloxi)-2-naftamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- 60 (2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2*H*-pirán-4-il)-1-((*R*)-3-ciclohexil-2-(6-(oxetán-3-il)-2-naftamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
(2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2*H*-pirán-4-il)-1-((*R*)-3-ciclohexil-2-(4-(*N*-(3,3-difluorociclobutil)sulfoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- 65

- (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(3-fenilureido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(3-(naftalén-2-il)ureido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(3-(4-(trifluorometil)fenil)ureido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(3-(1-metil-1H-indol-4-il)ureido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-2-(3-(3-cloro-4-fluorofenil)ureido)-3-ciclohexilpropanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(3-ciclohexilureido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(3-(naftalén-1-il)ureido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(3-(4-feniltetrahidro-2H-pirán-4-il)ureido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-2-(3-bencilureido)-3-ciclohexilpropanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-2-(3-(4-cianofenil)ureido)-3-ciclohexilpropanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(3-(4-(metilsulfonyl)fenil)ureido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(naftalén-2-sulfonamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(3,4-difluorofenilsulfonamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(difluorometoxi)fenilsulfonamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- (2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-(3-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidrofuran-3-il)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- (2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)oxepán-4-il)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- (2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-((R)-4-(2-amino-2-oxoacetil)oxepán-4-il)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- (2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-((S)-4-(2-amino-2-oxoacetil)oxepán-4-il)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- (2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(difluorometil)sulfonyl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(metilsulfonyl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- N-((R)-1-((2S,4S)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-tiopirán-4-il)carbamoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)picolinamida;
- (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(etilsulfonyl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- N-((R)-1-((2S,4S)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-tiopirán-4-il)carbamoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)imidazól[1,2-a]piridín-6-carboxamida;
- N-((R)-1-((2S,4S)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-tiopirán-4-il)carbamoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolín-3-carboxamida;
- (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(ciclopropilsulfonyl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(N-ciclopropilsulfamoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;

- 5 *N*-((*R*)-1-((2*S*,4*S*)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2*H*-tiopirán-4-il)carbamoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)-2-metil-2*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-carboxamida;
N-((*R*)-1-((2*S*,4*S*)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2*H*-tiopirán-4-il)carbamoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)-1-metil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-6-carboxamida;
 10 *N*-((*R*)-1-((2*S*,4*S*)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2*H*-tiopirán-4-il)carbamoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)-1-metil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-carboxamida;
 (2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2*H*-tiopirán-4-il)-1-((*R*)-3-ciclohexil-2-(4-((2-metoxietil)sulfonil)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
 15 *N*-((*R*)-1-((2*S*,4*S*)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2*H*-tiopirán-4-il)carbamoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-carboxamida;
*N*¹-((*R*)-1-((2*S*,4*S*)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2*H*-tiopirán-4-il)carbamoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)tereftalamida;
 (2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2*H*-tiopirán-4-il)-1-((*R*)-2-benzamido-3-ciclohexilpropanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
 20 *N*-((*R*)-1-((2*S*,4*S*)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2*H*-tiopirán-4-il)carbamoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)isonicotinamida;
 (2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2*H*-tiopirán-4-il)-1-((*R*)-3-ciclohexil-2-(4-(*N*-(prop-2-ín-1-il)sulfamoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
 25 (2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2*H*-tiopirán-4-il)-1-((*R*)-3-ciclohexil-2-(4-(*N*-(3,3-difluorociclobutil)sulfamoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
 (2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2*H*-tiopirán-4-il)-1-((*R*)-3-ciclohexil-2-(4-(*N*-(oxetán-3-il)sulfamoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
 30 (2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2*H*-tiopirán-4-il)-1-((*R*)-3-ciclohexil-2-(4-(morfolinosulfonil)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
 (2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2*H*-tiopirán-4-il)-1-((*R*)-3-ciclohexil-2-(4-(*N*-metilsulfamoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
 35 (2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2*H*-tiopirán-4-il)-1-((*R*)-3-ciclohexil-2-(4-(*N*,*N*-dimetilsulfamoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
 (2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2*H*-tiopirán-4-il)-1-((*R*)-3-ciclohexil-2-(4-(*N*-etilsulfamoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
 40 (2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2*H*-tiopirán-4-il)-1-((*R*)-3-ciclohexil-2-(4-(isopropilsulfonil)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
 45 (2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2*H*-tiopirán-4-il)-1-((*R*)-3-ciclohexil-2-(4-((ciclopropilmetil)sulfonil)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
 (2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2*H*-tiopirán-4-il)-1-((*R*)-3-ciclohexil-2-(4-(*N*-(2,2-difluoroetil)sulfamoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
 50 (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(4-((4-acetilpiperazín-1-il)sulfonil)benzamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2*H*-tiopirán-4-il)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
 55 (2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2*H*-tiopirán-4-il)-1-((*R*)-3-ciclohexil-2-(4-(pirrolidín-1-carbonil)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
 (2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2*H*-tiopirán-4-il)-1-((*R*)-2-(4-(ciclobutilsulfonil)benzamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
 60 *N*¹-((*R*)-1-((2*S*,4*S*)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2*H*-tiopirán-4-il)carbamoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)-*N*⁴,*N*⁴-dimetiltereftalamida;
 (2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2*H*-tiopirán-4-il)-1-((*R*)-3-ciclohexil-2-(4-(*N*-(1-metilciclopropil)sulfamoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;

- (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-((4-metilpiperazín-1-il)sulfonil)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- 5 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-2-(4-(azetidín-1-ilsulfonil)benzamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(pirrolidín-1-ilsulfonil)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- 10 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(N-(ciclopropilmetil)sulfamoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-2-(4-(N-ciclobutilsulfamoíl)benzamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- 15 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(N-(2,2,2-trifluoroetil)sulfamoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(N-(tetrahidro-2H-tiopirán-4-il)sulfamoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- 20 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-((3,3-difluoroazetidín-1-il)sulfonil)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- (2S,4S)-1-((R)-2-(4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptán-6-ilsulfonil)benzamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- 25 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(N-(3,3-dimetil-2-oxobutil)sulfamoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(pirrolidín-1-ilsulfonil)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- 30 (2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(metilsulfonil)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- 35 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-((difluorometil)sulfonil)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-((difluorometil)sulfonil)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- 40 N-((R)-1-((2S,4S)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopirán-4-il)carbamoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)quinolín-3-carboxamida;
- N-((R)-1-((2S,4S)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopirán-4-il)carbamoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)-1H-indazol-7-carboxamida;
- 45 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-2-(4-cianobenzamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- N-((R)-1-((2S,4S)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopirán-4-il)carbamoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)-1H-indazol-6-carboxamida;
- 50 N¹-((R)-1-((2S,4S)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopirán-4-il)carbamoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)tereftalamida;
- (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-nitrobenzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- 55 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-2-(4-bromobenzamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-2-(4-cloro-2,5-difluorobenzamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- 60 (2S,4S)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(3,4-diclorobenzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- N-((R)-1-((2S,4S)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopirán-4-il)carbamoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)-6-hidroxicotinamida;

- N*-((*R*)-1-((2*S*,4*S*)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopirán-4-il)carbamoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)-1-hidroxiisoquinolín-3-carboxamida;
- 5 *N*-((*R*)-1-((2*S*,4*S*)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopirán-4-il)carbamoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)-7-fluoroquinolín-3-carboxamida;
- 10 *N*-((*R*)-1-((2*S*,4*S*)-2-((4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopirán-4-il)carbamoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-1-il)-3-ciclohexil-1-oxopropán-2-il)-7-cloroquinolín-3-carboxamida;
- (2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopirán-4-il)-1-((*R*)-3-ciclohexil-2-(4-(*N*-ciclopropilsulfamoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- (2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopirán-4-il)-1-((*R*)-2-(4-(*N*-ciclobutilsulfamoíl)benzamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- 15 (2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopirán-4-il)-1-((*R*)-3-ciclohexil-2-(4-(*N*-(spiro[3.3]heptán-2-il)sulfamoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- (2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopirán-4-il)-1-((*R*)-3-ciclohexil-2-(4-(*N*-(2,2-difluoroetil)sulfamoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- 20 (2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopirán-4-il)-1-((*R*)-3-ciclohexil-2-(4-(piperidín-1-ilsulfonil)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- (2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopirán-4-il)-1-((*R*)-2-(4-(*N*-*tert*-butil)sulfamoíl)benzamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- 25 (2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopirán-4-il)-1-((*R*)-3-ciclohexil-2-(4-(*N*-fenilsulfamoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- 30 (2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopirán-4-il)-1-((*R*)-3-ciclohexil-2-(4-(*N*-ciclopropil-*N*-metilsulfamoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- (2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopirán-4-il)-1-((*R*)-3-ciclohexil-2-(4-(*N*-ciclopropil-*N*-etilsulfamoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- 35 (2*S*,4*R*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopirán-4-il)-1-((*R*)-3-ciclohexil-2-(4-(*N*-ciclopentilsulfamoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- (2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopirán-4-il)-1-((*R*)-3-ciclohexil-2-(4-(*N*,*N*-diciclopropilsulfamoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- 40 (2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopirán-4-il)-1-((*R*)-3-ciclohexil-2-(naftalén-2-sulfonamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- 45 (2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopirán-4-il)-1-((*R*)-3-ciclohexil-2-(3-(naftalén-2-il)ureido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1-oxidotetrahidro-2*H*-tiopirán-4-il)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- 50 (2*S*,4*S*)-*N*-(4-(2-amino-2-oxoacetil)-1-oxidotetrahidro-2*H*-tiopirán-4-il)-1-((*R*)-3-ciclohexil-2-(4-(difluorometil)sulfonil)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-*N*-(3-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidrotiofén-3-il)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- 55 (2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-*N*-(3-(2-amino-2-oxoacetil)-1-oxidotetrahidrotiofén-3-il)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-*N*-(3-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidrotiofén-3-il)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-*N*-(3-(2-amino-2-oxoacetil)-1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopirán-3-il)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- 60 (2*S*,4*S*)-*N*-((*R*)-4-((2-amino-2-oxoacetil)oxepán-4-il)-1-((*R*)-3-ciclohexil-2-(4-(difluorometil)sulfonil)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- (2*S*,4*S*)-*N*-((*S*)-4-((2-amino-2-oxoacetil)oxepán-4-il)-1-((*R*)-3-ciclohexil-2-(4-(difluorometil)sulfonil)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
- 65

(2S,4S)-N-((R)-4-(2-amino-2-oxoacetil)oxepán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(ciclopropilsulfonil)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
 (2S,4S)-N-((S)-4-(2-amino-2-oxoacetil)oxepán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(ciclopropilsulfonil)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
 (2S,4S)-N-((R)-4-(2-amino-2-oxoacetil)oxepán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(N-ciclopropilsulfamoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
 (2S,4S)-N-((S)-4-(2-amino-2-oxoacetil)oxepán-4-il)-1-((R)-3-ciclohexil-2-(4-(N-ciclopropilsulfamoíl)benzamido)propanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamida;
 (2S,4R)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-4-hidroxipirrolidín-2-carboxamida;
 (S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-4-oxopirrolidín-2-carboxamida;
 (2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-4-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidín-1(2H)-il)pirrolidín-2-carboxamida;
 (2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-4-(6-oxopiridazín-1(6H)-il)pirrolidín-2-carboxamida;
 (2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-4-(3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridín-2(3H)-il)pirrolidín-2-carboxamida;
 (2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-4-(1,3-dioxoisindolín-2-il)pirrolidín-2-carboxamida;
 (2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-4-((5-metilisoxazol-3-il)oxi)pirrolidín-2-carboxamida;
 (2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-4-(3-cloro-6-oxopiridazín-1(6H)-il)pirrolidín-2-carboxamida;
 (2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-N-(4-(2-amino-2-oxoacetil)tetrahidro-2H-pirán-4-il)-4-(2-oxopiridín-1(2H)-il)pirrolidín-2-carboxamida; and
 ácido 4-((2S,4S)-1-((R)-2-(2-naftamido)-3-ciclohexilpropanoíl)-4-(5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidín-2-carboxamido)tetrahidro-2H-pirán-4-il)borónico;

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

18. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 y un portador farmacéuticamente aceptable.
19. Compuesto según las reivindicaciones 1 a 17 o sal, solvato o solvato de sal del mismo farmacéuticamente aceptable, o la composición farmacéutica según la reivindicación 18, para la utilización en un método de prevención o tratamiento de una enfermedad ocular seleccionada de entre DMAE seca, DMAE húmeda, atrofia geográfica, retinopatía diabética, retinopatía de la prematuridad, vasculopatía coroidea polipoide y degeneración de células retinianas o fotorreceptoras, opcionalmente, la enfermedad es la atrofia geográfica.
20. Compuesto o sal, solvato o solvato de la sal del mismo farmacéuticamente aceptable, o la composición farmacéutica para la utilización según la reivindicación 19, en donde el método de prevención se selecciona de entre el retraso de la aparición de la enfermedad y la reducción del riesgo de desarrollar una enfermedad ocular, en donde la enfermedad ocular se selecciona de entre DMAE seca, DMAE húmeda, atrofia geográfica, retinopatía diabética, retinopatía de la prematuridad, vasculopatía coroidea polipoide y degeneración de células retinianas o fotorreceptoras, o en donde el método se selecciona de entre el control, alivio y ralentización de la progresión, en donde la enfermedad se selecciona de entre DMAE seca, DMAE húmeda, atrofia geográfica, retinopatía diabética, retinopatía de la prematuridad, vasculopatía coroidea polipoide y degeneración de células retinianas o fotorreceptoras; opcionalmente, la enfermedad es la atrofia geográfica.
21. Compuesto según las reivindicaciones 1 a 17 o sal, solvato o solvato de sal del mismo farmacéuticamente aceptable, o la composición farmacéutica según la reivindicación 8, para la utilización en la inhibición de la actividad de la HTRA1 proteasa en un ojo.