



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 308 181**

51 Int. Cl.:

C07C 281/06 (2006.01)	C07D 295/14 (2006.01)
C07D 307/52 (2006.01)	C07D 209/16 (2006.01)
C07D 317/58 (2006.01)	C07D 333/20 (2006.01)
C07D 211/56 (2006.01)	C07D 207/08 (2006.01)
C07D 207/26 (2006.01)	C07K 5/06 (2006.01)
A61K 31/175 (2006.01)	A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/38 (2006.01)	A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04734996 .4**

96 Fecha de presentación : **27.05.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1633702**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.03.2006**

54 Título: **Inhibidores de proteasa.**

30 Prioridad: **30.05.2003 DK 2003 00810**
30.05.2003 US 474424 P
19.09.2003 DK 2003 01365

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.12.2008

73 Titular/es: **Prozymex A/S**
Dr. Neergaards Vej 17
2970 Hoersholm, DK

72 Inventor/es: **Bondebjerg, Jon;**
Fuglsang, Henrik y
Naerum, Lars

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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

Inhibidores de proteasa.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos inhibidores de proteasa, más específicamente a inhibidores de cisteína y/o serina proteasas útiles en el tratamiento/prevenición de inflamación, diabetes y enfermedades similares en las que están implicadas las proteasas, especialmente enfermedades inflamatorias mediadas por mastocitos. Más específicamente, la invención se refiere a monoacil semicarbazidas capaces de inhibir dipeptidil peptidasa I (DPP-I); conocida también como catepsina C, una enzima que escinde un dipéptido del extremo N terminal de una cadena polipeptídica.

15 Antecedentes de la invención

La dipeptidil peptidasa-I (DPP-I; EC 3.4.14.1) conocida también como catepsina C es una cisteína proteasa lisosomal que pertenece a la familia de la papaína. La enzima se expresa constitutivamente en muchos tejidos con mayores niveles en pulmón, riñón, hígado y bazo. Los ADNc que codifican DPP-I de rata, humana y murina se han clonado y secuenciado y han mostrado que la enzima está altamente conservada. DPP-I se sintetiza como precursor inactivo (zimógeno), y se activa mediante una escisión no autocatalítica de un péptido de activación interna dentro del propéptido N-terminal. Una vez activada, DPP-I cataliza la retirada de dipéptidos del extremo N-terminal de los sustratos polipeptídicos con gran especificidad. El pH óptimo se encuentra en la región de 5-7 usando DPP-I humana 111.3. Adicionalmente, DPP-I es oligomérica, con poca homología de la secuencia de aminoácidos comparada con las exopeptidasas catepsina B, H, L, O y S que además son monoméricas. Datos recientes sugieren que, aparte de ser una enzima importante en la degradación de proteínas lisosomales, DPP-I funciona también como enzima clave en la activación de serina peptidasas granulares en linfocitos T citotóxicos y células asesinas naturales (granzimas A y B), mastocitos (quimasa y triptasa), y neutrófilos (catepsina G y elastasa).

Los mastocitos se encuentran en muchos tejidos, aunque están presentes en mayor número a lo largo de los revestimientos epiteliales del cuerpo, tales como la piel, el tracto respiratorio y el tracto gastrointestinal. Los mastocitos se localizan también en el tejido perivascular que rodea los pequeños vasos sanguíneos. En seres humanos, se han identificado dos tipos de mastocitos. El tipo T, que expresa únicamente triptasa, y el tipo MC, que expresa ambas triptasa y quimasa. En seres humanos, los mastocitos de tipo T se localizan fundamentalmente en el tejido alveolar y la mucosa intestinal mientras que las células de tipo TC predominan en la piel y la conjuntiva. Los mastocitos pueden liberar diferentes mediadores inflamatorios potentes incluyendo citoquinas, leucotrienos, prostaglandinas, histamina y proteoglicanos, aunque entre estos los productos más abundantes de la activación de mastocitos son las serina proteasas de la familia quimotripsina; triptasa y quimasa. Estas proteasas están situadas en los lisosomas de los mastocitos en forma de enzimas totalmente activas. El sitio exacto de activación de triptasa y quimasa a partir de precursores de zimógeno no se conoce, aunque el aparato de Golgi puede desempeñar un papel en este aspecto. DPP-I, que es particularmente abundante en mastocitos, parece ser la enzima clave responsable de la activación de quimasa y triptasa. Además, triptasa y quimasa están emergiendo como importantes mediadores de enfermedades alérgicas. Después de la secreción de mastocitos activados, hay evidencia de que estas proteasas están muy implicadas en procedimientos de inflamación, remodelado de tejido, broncoconstricción y secreción de moco, que han hecho a estas proteasas atractivas para intervención terapéutica. Los mastocitos parecen desempeñar también un papel en angiogénesis ya que estas células se acumulan en muchas situaciones dependientes de angiogénesis. Además, se ha descubierto que diversos mediadores de mastocito (por ejemplo, histamina, quimasa, VEGF y bFGF) son angiogénicos y regulan la proliferación y función de las células endoteliales.

Los neutrófilos provocan un daño considerable en numerosas afecciones patológicas. Cuando están activados, los neutrófilos secretan enzimas granulares destructivas incluyendo elastasa y catepsina G y experimentan estallidos oxidativos para liberar los intermedios de oxígeno reactivos. Se han realizado numerosos estudios sobre cada uno de estos agentes activantes en aislamiento. Enfisema pulmonar, fibrosis quística y artritis reumatoide son solo algunos ejemplos de afecciones patológicas asociadas con las potentes enzimas elastasa y catepsina G.

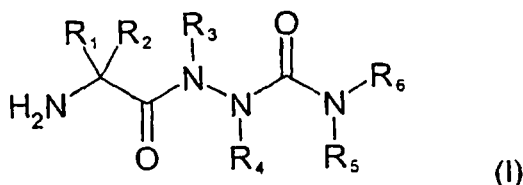
La fuerte evidencia que asocia triptasa y quimasa con numerosas enfermedades alérgicas, inmunológicas e inflamatorias mediadas por mastocitos, y el hecho de que catepsina G y elastasa parecen desempeñar también importantes papeles en estos tipos de enfermedades señalan a DPP-I como una enzima diana atractiva para intervención terapéutica contra las enfermedades mencionadas anteriormente, debido a su papel central en la activación de estas proteasas.

El documento US 5.602.102 de la Universidad de Texas describe inhibidores de dipeptidil peptidasa I.

El documento WO 03/022871A2 de Probiobdrug describe inhibidores de dipeptidil peptidasa I.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I)



en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son como se definen en la parte detallada de esta descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster de los mismos.

Se contempla que los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de inflamación o diabetes de tipo 2, particularmente para tratamiento de prevención de enfermedades inflamatorias mediadas por mastocitos tales como asma, gripe severa, infección respiratoria por virus sincitial, inhibición de células CD8 T, enfermedades inflamatorias del intestino, psoriasis, dermatitis atópica, síndrome de Papillon Lefevre, síndrome de Haim Munk, enfermedad de las encías, periodontitis, artritis reumatoide, enfermedad de Huntington, enfermedad de Chagas, enfermedad de Alzheimer o sepsis. Los compuestos de la presente invención son especialmente aplicables en apoptosis de célula diana.

De acuerdo con la presente invención se proporcionan compuestos, que se contemplan como útiles como herramientas de diagnóstico *in vitro* e *in vivo*.

Un objeto de la invención es proporcionar nuevos compuestos que tienen actividad farmacológica como inhibidores de proteasas, particularmente serina y/o cisteína proteasas, más particularmente cisteína proteasas, aún más particularmente cisteína proteasas de la superfamilia de la papaína, todavía más particularmente dipeptidil peptidasa I.

Otros objetos resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción.

Descripción detallada de la invención**Definiciones**

El término “DPP-I” o “DPPI” como se usa en este documento pretende indicar dipeptidil peptidasa I (EC 3.4.14.1) conocida también como catepsina C, catepsina J, dipeptidil aminopeptidasa I y dipeptidil transferasa. DPPI escinde un dipéptido Xaa-Xbb del extremo N terminal de una cadena polipeptídica Xaa-Xbb-Xcc-[Xxx]_n, excepto cuando Xaa es Arg o Lys, o cuando Xbb o Xcc es Pro.

El término “tratamiento” se define como la gestión y cuidado de un paciente con el fin de combatir la enfermedad, afección, o trastorno e incluye la administración de un compuesto de la presente invención para prevenir la aparición de los síntomas o las complicaciones, o aliviar los síntomas o las complicaciones, o eliminar la enfermedad, afección, o trastorno.

Como se usa en este documento, solo o en combinación, el término “alquilo C₁₋₆” se refiere a una cadena de hidrocarburo saturada, lineal o ramificada que tiene de uno a seis átomos de carbono. Los grupos alquilo C₁₋₆ incluyen, aunque sin limitación, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, *iso*-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, *n*-hexilo, *iso*-hexilo, 4-metilpentilo, neopentilo, 2,2-dimetilpropilo y similares.

Como se usa en este documento, solo o en combinación, el término “alquenilo C₂₋₆” se refiere a una cadena de hidrocarburo insaturada, lineal o ramificada, que tiene de dos a seis átomos de carbono y al menos un doble enlace. Los grupos alquenilo C₂₋₆ incluyen, aunque sin limitación, vinilo, 1-propenilo, alilo, *iso*-propenilo, *n*-butenilo, *n*-pentenilo, *n*-hexenilo y similares.

Como se usa en este documento, solo o en combinación, el término “alquinilo C₂₋₆” se refiere a una cadena de hidrocarburo insaturada, lineal o ramificada, que tiene de dos a seis átomos de carbono y al menos un triple enlace. Los grupos alquinilo C₂₋₆ incluyen, aunque sin limitación, -C≡H, -C≡CCH₃, -CH₂C≡CH, -CH₂-CH₂C≡CH, -CH(CH₃)C≡CH y similares.

El término “alcoxi C₁₋₆” en el presente contexto designa un grupo O-alquilo C₁₋₆ usado solo o en combinación, en el que el alquilo C₁₋₆ es como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de grupos alcoxi lineales son metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi y hexoxi. Los ejemplos de alcoxi ramificado son *iso*-propoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, *iso*-pentoxi y *iso*-hexoxi. Los ejemplos de alcoxi cíclico son ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi y ciclohexiloxi.

El término “alquiltio C₁₋₆” en el presente contexto designa un grupo -S-alquilo C₁₋₆ en el que alquilo C₁₋₆ es como se ha definido anteriormente. Los ejemplos representativos incluyen, aunque sin limitación, metiltio, etiltio, *n*-propil-

tio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, *sec*-butiltio, *terc*-butiltio, *n*-pentiltio, isopentiltio, neopentiltio, *terc*-pentiltio, *n*-hexiltio, isohexiltio y similares.

El término “alquilcarbonilo C₁₋₆” en el presente contexto designa un grupo -(CO)-alquilo C₁₋₆ en el que alquilo C₁₋₆ es como se ha definido anteriormente. Los ejemplos representativos incluyen, aunque sin limitación, metilcarbonilo, etilcarbonilo, *n*-propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, butilcarbonilo, isobutilcarbonilo, *sec*-butilcarbonilo, *terc*-butilcarbonilo, *n*-pentilcarbonilo, *iso*-pentilcarbonilo, neopentilcarbonilo, *terc*-pentilcarbonilo, *n*-hexilcarbonilo, isohexilcarbonilo y similares.

El término “*N*-alquil C₁₋₆ amida” en el presente contexto designa un grupo -(CO)NH-alquilo C₁₋₆, en el que alquilo C₁₋₆ es como se ha definido anteriormente. Los ejemplos representativos incluyen, aunque sin limitación, *N*-metilamida, *N*-etilamida, *N*-propilamida, *N*-butilamida, *N*-pentilamida y *N*-hexilamida.

El término “dialquilamino alquilo C₁₋₆” como se usa en este documento designa un grupo di-alquil C₁₋₄-*N*-alquilo C₁₋₆, en el que alquilo C₁₋₆ es como se ha definido anteriormente. Los ejemplos representativos incluyen, aunque sin limitación, dimetilaminometilo.

El término “cicloalquilo C₃₋₁₀” como se usa en este documento se refiere a un radical de uno o más hidrocarburos saturados mono-, bi-, tri- o espirocíclicos que tienen de tres a diez átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, biciclo[3,2,1]octilo, espiro[4,5]decilo, norpinilo, norbonilo, norcarilo, adamantilo y similares.

El término “cicloalquenilo C₅₋₁₀” como se usa en este documento se refiere a un radical de uno o más hidrocarburos cíclicos saturados que tienen de cinco a diez átomos de carbono y al menos un doble enlace. Los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, ciclopentenilo y ciclohexenilo y similares.

El término “heterocicloalquilo C₃₋₇” como se usa en este documento se refiere a un radical de un heterociclo totalmente saturado tal como un hidrocarburo cíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, independientemente en el ciclo. Los ejemplos de heterociclos incluyen, aunque sin limitación, pirrolidina (1-pirrolidina, 2-pirrolidina, 3-pirrolidina, 4-pirrolidina, 5-pirrolidina), pirazolidina (1-pirazolidina, 2-pirazolidina, 3-pirazolidina, 4-pirazolidina, 5-pirazolidina), imidazolidina (1-imidazolidina, 2-imidazolidina, 3-imidazolidina, 4-imidazolidina, 5-imidazolidina), tiazolidina (2-tiazolidina, 3-tiazolidina, 4-tiazolidina, 5-tiazolidina), piperidina (1-piperidina, 2-piperidina, 3-piperidina, 4-piperidina, 5-piperidina, 6-piperidina), piperazina (1-piperazina, 2-piperazina, 3-piperazina, 4-piperazina, 5-piperazina, 6-piperazina), morfolina (2-morfolina, 3-morfolina, 4-morfolina, 5-morfolina, 6-morfolina), tiomorfolina (2-tiomorfolina, 3-tiomorfolina, 4-tiomorfolina, 5-tiomorfolina, 6-tiomorfolina), 1,2-oxatolano (3-(1,2-oxatolano), 4-(1,2-oxatolano), 5-(1,2-oxatolano)), 1,3-dioxolano (2-(1,3-dioxolano), 3-(1,3-dioxolano), 4-(1,3-dioxolano)), tetrahidropirano (2-tetrahidropirano, 3-tetrahidropirano, 4-tetrahidropirano, 5-tetrahidropirano, 6-tetrahidropirano), hexahidropiradizina (1-(hexahidropiradizina), 2-(hexahidropiradizina), 3-(hexahidropiradizina), 4-(hexahidropiradizina), 5-(hexahidropiradizina), 6-(hexahidropiradizina)).

El término “arilo” como se usa en este documento pretende incluir sistemas de anillo aromático carbocíclico. Arilo pretende incluir también los derivados parcialmente hidrogenados de los sistemas carbocíclicos enumerados a continuación.

El término “heteroarilo” como se usa en este documento incluye sistemas de anillo aromático heterocíclicos que contienen uno o más heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre tales como furilo, tienilo, pirrolilo, y pretende incluir también los derivados parcialmente hidrogenados de los sistemas heterocíclicos enumerados a continuación.

Los ejemplos de “arilo” y “heteroarilo” incluyen, aunque sin limitación, fenilo, bifenilo, indenilo, naftilo (1-naftilo, 2-naftilo), *N*-hidroxitetrazolilo, *N*-hidroxitriazolilo, *N*-hidroxiimidazolilo, antracenilo (1-antracenilo, 2-antracenilo, 3-antracenilo), fenantrenilo, fluorenilo, pentalenilo, azuleno, bifenilenilo, tiofenilo (1-tienilo, 2-tienilo), furilo (1-furilo, 2-furilo), furanilo, tiofenilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, piranilo, piridazinilo, pirazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tetrazolilo, tiadiazinilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo (tianaftenilo), indolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, quinazolinilo, fluorenilo, xantenilo, isoindanilo, benzhidrilo, acridinilo, bencisoxazolilo, purinilo, quinazolinilo, quinolizínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, fteridinilo, azepinilo, diazepinilo, pirrolilo (2-pirrolilo), pirazolilo (3-pirazolilo), imidazolilo (1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo), triazolilo (1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-2-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo), oxazolilo (2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo), tiazolilo (2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo), piridilo (2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), pirimidinilo (2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo), pirazinilo, piridazinilo (3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo), isoquinolilo (1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 4-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 6-isoquinolilo, 7-isoquinolilo, 8-isoquinolilo), quinolilo (2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 5-quinolilo, 6-quinolilo, 7-quinolilo, 8-quinolilo), benzo[b]furanilo (2-benzo[b]furanilo, 3-benzo[b]furanilo, 4-benzo[b]furanilo, 5-benzo[b]furanilo, 6-benzo[b]furanilo, 7-benzo[b]furanilo), 2,3-dihidro-benzo[b]furanilo (2-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 3-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 4-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 5-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 6-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 7-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), benzo[b]tiofenilo (2-benzo[b]tiofenilo, 3-benzo[b]tiofenilo, 4-benzo[b]tiofenilo, 5-benzo[b]tiofenilo, 6-benzo[b]tiofenilo, 7-

benzo[b]tiofenilo), 2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo (2-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo), 3-(2,3-dihidrobenzo[b]tiofenilo), 4-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo), 5-(2,3-dihidrobenzo[b]tiofenilo), 6-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo), 7-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo), indolilo (1-indolilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 4-indolilo, 5-indolilo, 6-indolilo, 7-indolilo), indazolilo (1-indazolilo, 2-indazolilo, 3-indazolilo, 4-indazolilo, 5-indazolilo, 6-indazolilo, 7-indazolilo), bencimidazolilo, (1-bencimidazolilo, 2-bencimidazolilo, 4-bencimidazolilo, 5-bencimidazolilo, 6-bencimidazolilo, 7-bencimidazolilo, 8-bencimidazolilo), benzoxazolilo (1-benzoxazolilo, 2-benzoxazolilo), benzotiazolilo (1-benzotiazolilo, 2-benzotiazolilo, 4-benzotiazolilo, 5-benzotiazolilo, 6-benzotiazolilo, 7-benzotiazolilo), carbazolilo (1-carbazolilo, 2-carbazolilo, 3-carbazolilo, 4-carbazolilo). Los ejemplos no limitantes de derivados parcialmente hidrogenados son 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, 1,4-dihidronaftilo, pirrolinilo, pirazolinilo, indolinilo, oxazolidinilo, oxazolinilo, oxazepinilo y similares.

El término “aril-alquilo C₁₋₅” como se usa en este documento se refiere a un grupo alquilo C₁₋₅ como se ha definido anteriormente que tiene uno, dos, tres, cuatro o cinco átomos de carbono unidos mediante un grupo arilo como se ha definido anteriormente.

El término “heteroaril-alquilo C₁₋₅” como se usa en este documento se refiere a un alquilo C₁₋₅ como se ha definido anteriormente que tiene uno, dos, tres, cuatro o cinco átomos de carbono unidos mediante un grupo heteroarilo como se ha definido anteriormente.

El término “alquil C₁₋₆arilo” como se usa en este documento se refiere a un grupo arilo como se ha definido anteriormente unido mediante un grupo alquilo C₁₋₆ como se ha definido anteriormente que tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis átomos de carbono.

El término “alquil C₁₋₆ heteroarilo” como se usa en este documento se refiere a un grupo heteroarilo como se ha definido anteriormente unido mediante un grupo alquilo C₁₋₆ como se ha definido anteriormente que tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis átomos de carbono.

El término “arofilo” como se usa en este documento representa un grupo -(CO)-arilo en el que arilo es como se ha definido anteriormente.

El término “cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₅” como se usa en este documento se refiere a un grupo cicloalquilo como se ha definido anteriormente unido mediante un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que tiene el número indicado de átomos de carbono.

El término “heterocicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₅” como se usa en este documento se refiere a un grupo heterocicloalquilo como se ha definido anteriormente unido mediante un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que tiene el número indicado de átomos de carbono.

“Halógeno” designa un átomo seleccionado entre el grupo constituido por F, Cl, Br y I.

Las expresiones “no sustituido” o “sustituido” como se usa en este documento se refieren a que los grupos en cuestión están opcionalmente no sustituidos o sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes independientemente entre sí seleccionados entre alquilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquil C₁₋₆ carbonilo, -N-alquil C₁₋₆ amida, alcoxi C₁₋₆, dialquilamino-alquilo C₁₋₆, amida, hidroxilo, carboxi, amino, halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio y ciano. Cuando los grupos en cuestión están sustituidos con más de un sustituyente los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Las expresiones “aminoácido”, “resto aminoácido”, “aminoácido natural” y “resto aminoácido natural” como se usa en este documento se refieren todos a los isómeros D o L de los 20 restos aminoácidos convencionales: alanina (Ala), arginina (Arg), asparagina (Asn), ácido aspártico (Asp), cisteína (Cys), glutamina (Gln), ácido glutámico (Glu), glicina (Gly), histidina (His), isoleucina (Ile), leucina (Leu), lisina (Lys), metionina (Met), fenilalanina (Phe), prolina (Pro), serina (Ser), treonina (Thr), triptófano (Trp), tirosina (Tyr) y valina (Val).

Las expresiones “aminoácido no natural” y “resto aminoácido no natural” como se usa en este documento se refiere a restos aminoácidos no convencionales, o modificados, o no naturales. Los ejemplos de restos aminoácidos no convencionales son 4-hidroxiprolina, 6-N-metil lisina, ácido 2-aminoisobutírico, isovalina, y alfa-metil serina. Los ejemplos de restos aminoácidos no naturales son ácido pipecólico, ácido tiazolidina carboxílico, deshidroprolina, 3- y 4-metilprolina, y 3,3-dimetilprolina.

Ciertos de los términos definidos anteriormente pueden aparecer más de una vez en las fórmulas estructurales, y tras dicha aparición cada término se definirá independientemente del otro.

Como se usa en este documento, la expresión “un grupo funcional que puede convertirse en hidrógeno *in vivo*” pretende incluir cualquier grupo, que tras administrar los presentes compuestos a los sujetos en necesidad de los mismos puede convertirse en hidrógeno enzimáticamente o mediante el entorno ácido del estómago. Los ejemplos no limitantes de dichos grupos son acilo, carbamoilo, carbamoilo monoalquilado, carbamoilo dialquilado, alcocarbonilo incluyendo alcoxi C₁₋₆carbonilo, grupos alcóxialquilo incluyendo alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ y similares tales como alquil C₁₋₆ carbonilo, aroilo, alquil C₁₋₆ carbamoilo (N-alquil C₁₋₆ amida) y di-alquil C₁₋₆-alquilcarbamoilo.

Como se usa en este documento, la expresión “enfermedades y trastornos relacionados con dipeptidil peptidasa I” pretende incluir cualquier enfermedad o trastorno en la que un efecto, preferiblemente un efecto inhibidor, sobre la enzima dipeptidil peptidasa I es beneficioso.

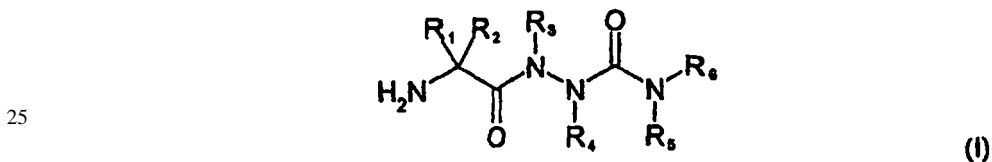
5 El término “ CI_{50} ” como se usa en este documento se refiere a la concentración requerida para el 50% de inhibición de DPP-I en un ensayo de unión descrito en este documento (ensayo de DPP-I).

10 Las abreviaturas y símbolos usados habitualmente en el péptido y en la técnica química se usan en este documento para describir los compuestos de la presente invención. En general, las abreviaturas de los aminoácidos siguen la nomenclatura de la Joint Comision on Biochemical Nomenclature de IUPAC-IUB como se describe en Eur. J. Biochem., 158, 9 (1984).

15 Ciertos grupos radicales se abrevian en este documento. t-Bu se refiere al radical butilo terciario, Boc se refiere al radical t-butiloxicarbonilo, Fmoc se refiere al radical fluorenilmetoxicarbonilo, Ph se refiere al radical fenilo, Cbz se refiere al radical benciloxicarbonilo.

Los compuestos

20 La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)



o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

30 R_1 y R_2 independientemente entre sí son hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , un grupo cicloalquilo C_{3-10} no sustituido o sustituido, un grupo cicloalquenilo C_{6-10} no sustituido o sustituido, un grupo heterocicloalquilo C_{3-7} no sustituido o sustituido, un grupo alquil C_{1-6} arilo no sustituido o sustituido pero que no es bencilo cuando R_8 son fenilo, un grupo alquil C_{1-6} heteroarilo no sustituido o sustituido, un grupo arilo no sustituido o sustituido, un grupo heteroarilo no sustituido o sustituido, un grupo aril-alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido, un grupo heteroaril-alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido, un grupo cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido, un grupo heterocicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido, o R_1 y R_2 forman juntos un grupo cicloalquilo C_{3-10} no sustituido o sustituido o un grupo heterocicloalquilo C_{3-7} no sustituido o sustituido;

40 R_3 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , o R_3 y R_1 forman juntos un grupo cicloalquilo C_{3-10} no sustituido o sustituido o un grupo heterocicloalquilo C_{3-7} no sustituido o sustituido, o R_3 y R_2 forman juntos un grupo cicloalquilo C_{3-10} no sustituido o sustituido o un grupo heterocicloalquilo C_{3-7} no sustituido o sustituido;

R_4 y R_5 independientemente entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

45 R_6 es alquilo C_{1-6} , $-CH(R_7)CONH(R_8)$, alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , un grupo cicloalquilo C_{3-10} no sustituido o sustituido, un grupo cicloalquenilo C_{6-10} no sustituido o sustituido, un grupo heterocicloalquilo C_{3-7} no sustituido o sustituido, un grupo cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido, un grupo heterocicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido, un grupo alquil C_{1-6} arilo no sustituido o sustituido, un grupo alquil C_{1-6} -heteroarilo no sustituido o sustituido, un grupo arilo no sustituido o sustituido, un grupo heteroarilo no sustituido o sustituido, un grupo aril-alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido, un grupo heteroaril-alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido;

55 R_7 es hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido, un grupo cicloalquilo C_{3-10} no sustituido o sustituido, un grupo alquil C_{1-6} arilo no sustituido o sustituido, un grupo alquil C_{1-6} heteroarilo no sustituido o sustituido o una cadena lateral de un resto aminoácido natural o no natural;

R_8 es hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido, un grupo cicloalquilo C_{3-10} no sustituido o sustituido, un grupo alquil C_{1-6} arilo no sustituido o sustituido, un grupo alquil C_{1-6} heteroarilo no sustituido o sustituido, una cadena lateral de un resto aminoácido natural o no natural o un grupo $-CH(R_7)CONH(R_9)$;

60 R_9 es hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido, un grupo cicloalquilo C_{3-10} no sustituido o sustituido, un grupo alquil C_{1-6} arilo no sustituido o sustituido o un grupo alquil C_{1-6} heteroarilo no sustituido o sustituido; en el que un grupo sustituido está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , alquil C_{1-6} carbonilo, N -alquil C_{1-6} amida, alcoxi C_{1-6} , dialquilamino-alquilo C_{1-6} , amida, hidroxilo, carboxi, amino, halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometilitio y ciano, con la condición de que cualquiera del compuesto no sea Ile-Gly^a-Leu-Met-NH₂ ni Tyr-AzAla-Gly-Phe-Leu, en la que en Gly^a es un α -axa-aminoácido; o con la condición de que para usar en medicina, el compuesto no es Ile-Gly^a-Leu-Met-NH₂, en la que en Gly^a es un α -axa-aminoácido; o con la condición de que para usar en la preparación de un

ES 2 308 181 T3

medicamento, el compuesto puede ser Ile-Gly^a-Leu-Met-NH₂ o Tyr-AzAla-Gly-Phe-Leu, en la que en Gly^a es un α -axa-aminoácido.

R₁ y R₂ pueden ser, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, un grupo fenilo no sustituido o sustituido, un grupo alquil C₁₋₆ arilo no sustituido o sustituido o un grupo alquil C₁₋₆ heteroarilo no sustituido o sustituido; o R₁ y R₂ pueden ser, independientemente entre sí, metilo, etilo, propilo, butilo, *iso*-butilo, bencilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo o (4-piridil)metilo.

En una realización específica R₁ es alquilo C₁₋₆ y R₂ es H.

En otras realizaciones, R₁ y R₂ forman juntos un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ no sustituido o sustituido o un grupo heterocicloalquilo C₃₋₇ no sustituido o sustituido tal como un grupo ciclohexilo no sustituido o sustituido.

R₃ puede ser hidrógeno o metilo.

R₁ y R₃ pueden formar juntos un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ no sustituido o sustituido o un grupo heterocicloalquilo C₃₋₇ no sustituido o sustituido.

También, R₂ y R₃ pueden formar juntos un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ no sustituido o sustituido o un grupo heterocicloalquilo C₃₋₇ no sustituido o sustituido.

R₄ y/o R₅ pueden ser hidrógeno o metilo.

En una interesante realización, al menos uno de R₃ y R₄ y R₅ es hidrógeno, y en particular todos los R₃ y R₄ y R₅ son hidrógeno.

R₆ puede ser -CH(R₇)CONH(R₈), alquilo C₁₋₆, un grupo alquil C₁₋₆ arilo no sustituido o sustituido o un grupo alquil C₁₋₆ heteroarilo no sustituido o sustituido. De esta manera, R₆ puede ser un grupo bencilo no sustituido o sustituido.

En otra realización R₆ puede ser el grupo -CH(R₇)CONH(R₈).

En particular R₆ puede seleccionarse entre 2S-3-fenilpropan-2-il-amida, 2S-N-[2S-3-(*m*-fluorofenil)propan-2-il-amida]-3-ciclohexilpropan-2-il-amida, 2S-N-[2S-3-(*m*-fluorofenil)propan-2-il-amida]-4-fenilbutan-2-il-amida, 2S-N-[2S-3-(indol-3-il)propan-2-il-amida]-3-fenilpropan-2-il-amida, 2S-N-[2S-3-(*m*-fluorofenil)propan-2-il-amida]-3-metilbutan-2-il-amida, 2S-N-[2S-3-(indol-3-il)propan-2-il-amida]-butan-2-il-amida, 2S-N-[2S-3-(indol-3-il)propan-2-il-amida]-2-feniletan-2-il-amida, 2S-N-[2S-3-(indol-3-il)propan-2-il-amida]-4-fenilbutan-2-il-amida, 2S-N-[2S-3-(*m*-fluorofenil)propan-2-il-amida]-3-(indol-3-il)propan-2-il-amida, 2S-N-[2S-3-(*m*-metoxifenil)propan-2-il-amida]-3-(*p*-clorofenil)propan-2-il-amida, 2S-N-[2S-3-(1,1'-bifenil-4-il)propan-2-il-amida]-3-fenilpropan-2-il-amida, 2S-N-[2S-3-(*m*-metoxifenil)propan-2-il-amida]-3-(1,1'-bifenil-4-il)propan-2-il-amida, 2S-N-[2S-3-(1,1'-bifenil-4-il)propan-2-il-amida]-3-(*p*-hidroxifenil)propan-2-il-amida, 2S-N-[2S-4-metilpentan-2-il-amida]-3, (benzo[b]tiofen-3-il)propan-2-il-amida, 2S-N-[2S-3-(2-naftil)propan-2-il-amida]-4-fenilbutan-2-il-amida, 2S-N-[2S-3-(*m*-metoxifenil)propan-2-il-amida]-4-fenilbutan-2-il-amida, 2S-N-[2S-3-(benzo[b]tiofen-3-il)propan-2-il-amida]-4-fenilbutan-2-il-amida, 2S-N-[2S-3-(*p*-clorofenil)propan-2-il-amida]-4-fenilbutan-2-il-amida, 2S-N-[2S-3-(*m*-fluorofenil)propan-2-il-amida]-3-(2-naftil)propan-2-il-amida, 2S-N-[2S-3-(*m*-fluorofenil)propan-2-il-amida]-3-(1,1'-bifenil-4-il)propan-2-il-amida, 2-feniletilo, 2-(*p*-hidroxifenil)etilo, bencilo, *o*-clorobencilo, 2-furfurilo, 2-(3-indolil)etilo, 1-naftilmetilo, 4-piperonilo, *p*-clorobencilo, 2-(tiofen-2-il)etilo, *m*-fluorobencilo, *o*-fluorobencilo, *p*-fluorobencilo, *o*-trifluorometilbencilo, *m*-clorobencilo, *o*-metoxibencilo, *o*-metilbencilo, alfa-metilbencilo, *o*-(*o*-hidroximetilfeniltio)bencilo, *o*-bromobencilo, 2-cloro-6-fluorobencilo, *o*-etoxibencilo, [1,1'-bifenil-4-il]metilo, [1,1'-bifenil-2-il]metilo, *p*-[tiofen-2-il]bencilo, *o*-[N-morfolinil]bencilo, *o*-[N-piperidinil]bencilo y *o*-metiltiobencilo.

En una interesante realización R₆ es un grupo [1,1'-bifenil-2-il]metilo no sustituido o sustituido o un grupo [1,1'-bifenil-4-il]metilo no sustituido o sustituido.

R₇ puede ser hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ no sustituido o sustituido, un grupo alquil C₁₋₆ arilo no sustituido o sustituido, un grupo alquil C₁₋₆ heteroarilo no sustituido o sustituido. De esta manera, R₇ puede ser 2-feniletilo.

R₈ puede ser hidrógeno, -CH(R₇)CONH(R₉) o un grupo alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido.

De esta manera, cuando R₈ es -CH(R₇)CONH(R₉), R₇ puede ser un grupo alquil C₁₋₆ arilo no sustituido o sustituido o un grupo alquil C₁₋₆ heteroarilo no sustituido o sustituido. En una interesante realización R₇ es (indol-3-il)metilo o (*m*-fluorofenil)metilo.

R₉ puede ser hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido. En particular, R₉ es hidrógeno.

Como se muestra en los ejemplos en este documento un compuesto representativo de la presente invención es un inhibidor selectivo de DPP-I, especialmente el compuesto del Ejemplo 11 se ha demostrado que inhibe selectivamente DPP-I, es decir, no inhibe Catepsina B, G, H, L, DPP-IV, elastasa neutrófila o triptasa.

ES 2 308 181 T3

Los compuestos preferidos de la invención son:

1-(2*S*-2-Aminopropionil)-4-(2*S*-3-fenilpropan-2-il-amida)semicarbazida;

1-(aminoacetil)-4-(2*S*-3-fenilpropan-2-il-amida)semicarbazida;

1-(2*S*-2-aminopropionil)-1-metil-4-(2*S*-3-fenilpropan-2-il-amida)semicarbazida;

1-(1-aminociclohexano-1-carbonil)-4-[2*S*-*N*-[2*S*-3-(*m*-fluorofenil)propan-2-il-amida]-3-ciclohexilpropan-2-il-amida]semicarbazida;

1-(1-aminociclohexano-1-carbonil)-4-[2*S*-*N*-[2*S*-3-(*m*-fluorofenil)propan-2-il-amida]-4-fenilbutan-2-il-amida]semicarbazida;

1-(2*S*-2-aminobutanoil)-4-[2*S*-*N*-[2*S*-3-(indol-3-il)propan-2-il-amida]-3-fenilpropan-2-il-amida]semicarbazida;

1-(2*S*-2-aminopropanoil)-4-[2*S*-*N*-[2*S*-3-(indol-3-il)propan-2-il-amida]-3-fenilpropan-2-il-amida]semicarbazida;

1-(2*S*-3-naftil-2-propanoil)-4-[2*S*-*N*-[2*S*-3-(*m*-fluorofenil)propan-2-il-amida]-3-metilbutan-2-il-amida]semicarbazida;

1-[2*S*-2-amino-3-(4-piridil)propanoil]-4-[2*S*-*N*-(2*S*-3-(indol-3-il)propan-2-il-amida)-butan-2-il-amida]semicarbazida;

1-[2*S*-2-amino-3-(4-piridil)propanoil]-4-[2*S*-*N*-(2*S*-3-(indol-3-il)propan-2-il-amida)-2-feniletan-2-il-amida]semicarbazida;

1-(2*S*-2-Aminobutanoil)-4-[2*S*-*N*-[2*S*-3-(indol-3-il)propan-2-il-amida]-4-fenilbutan-2-il-amida]semicarbazida;

1-(2*S*-2-Aminobutanoil)-4-[2*S*-*N*-[2*S*-3-(*m*-fluorofenil)propan-2-il-amida]-3-(indol-3-il)propan-2-il-amida]semicarbazida;

1-(2*S*-2-Aminobutanoil)-4-[2*S*-*N*-[2*S*-3-(*m*-metoxifenil)propan-2-il-amida]-3-(*p*-clorofenil)propan-2-il-amida]semicarbazida;

1-(2*S*-2-Aminopentanoil)-4-[2*S*-*N*-[2*S*-3-(*m*-metoxifenil)propan-2-il-amida]-3-(*p*-clorofenil)propan-2-il-amida]semicarbazida;

1-(2*S*-2-amino-4-fenilbutanoil)-4-[2*S*-*N*-[2*S*-3-(1,1'-bifenil-4-il)propan-2-il-amida]-3-fenilpropan-2-il-amida]semicarbazida;

1-(2*S*-2-aminopentanoil)-4-[2*S*-*N*-[2*S*-3-(*m*-metoxifenil)propan-2-il-amida]-3-(1,1'-bifenil-4-il)propan-2-il-amida]semicarbazida;

1-(2*S*-2-aminobutanoil)-4-[2*S*-*N*-[2*S*-3-(1,1'-bifenil-4-il)propan-2-il-amida]-3-(*p*-hidroxifenil)propan-2-il-amida]semicarbazida;

1-(2*S*-2-aminobutanoil)-4-[2*S*-*N*-[2*S*-4-metilpentan-2-il-amida]-3-(benzo[b]tiofen-3-il)propan-2-il-amida]semicarbazida;

1-(2*S*-2-Aminobutanoil)-4-[2*S*-*N*-[2*S*-3-(2-naftil)propan-2-il-amida]-4-fenilbutan-2-il-amida]semicarbazida;

1-(2*S*-2-Aminobutanoil)-4-[2*S*-*N*-[2*S*-3-(*m*-metoxifenil)propan-2-il-amida]-4-fenilbutan-2-il-amida]semicarbazida;

1-(2*S*-2-Aminobutanoil)-4-[2*S*-*N*-[2*S*-3-(benzo[b]tiofen-3-il)propan-2-il-amida]-4-fenilbutan-2-il-amida]semicarbazida;

1-(2*S*-2-Aminobutanoil)-4-[2*S*-*N*-[2*S*-3-(*p*-clorofenil)propan-2-il-amida]-4-fenilbutan-2-il-amida]semicarbazida;

1-(2*S*-2-Aminopentanoil)-4-[2*S*-*N*-[2*S*-3-(2-naftil)propan-2-il-amida]-4-fenilbutan-2-il-amida]semicarbazida;

1-(2*S*-2-Aminobutanoil)-4-[2*S*-*N*-[2*S*-3-(*m*-fluorofenil)propan-2-il-amida]-3-(2-naftil)propan-2-il-amida]semicarbazida;

1-(2*S*-2-Aminobutanoil)-4-[2*S*-*N*-[2*S*-3-(*m*-fluorofenil)propan-2-il-amida]-3-(1,1'-bifenil-4-il)propan-2-il-amida]semicarbazida;

ES 2 308 181 T3

- 1-(2*S*-2-aminopropionil)-4-(2-feniletil)semicarbazida;
- 1-(2*S*-2-aminopropionil)-4-(2-feniletil)-4-metilsemicarbazida;
- 5 1-(2*S*-2-aminopropionil)-4-[2-(*p*-hidroksifenil)etil]semicarbazida;
- 1-(2*S*-2-aminopropionil)-4-bencilsemicarbazida;
- 10 1-(2*S*-2-aminopropionil)-4-(*o*-clorobencil)semicarbazida;
- 1-(2*S*-2-aminopropionil)-4-(2-furfuril)semicarbazida;
- 1-(2*S*-2-aminopropionil)-4-[2-(3-indolil)etil]semicarbazida;
- 15 1-(2*S*-2-aminopropionil)-4-(1-naftilmetil)semicarbazida;
- 1-(2*S*-2-aminopropionil)-4-piperonilsemicarbazida;
- 1-(2*S*-2-aminopropionil)-4-(*p*-clorobencil)semicarbazida;
- 20 1-(2*S*-2-aminopropionil)-4-[2-(tiofen-2-il)etil]semicarbazida;
- 1-(2*S*-2-aminopropionil)-4-(*m*-fluorobencil)semicarbazida;
- 25 1-(2*S*-2-aminopropionil)-4-(*o*-fluorobencil)semicarbazida;
- 1-(2*S*-2-aminopropionil)-4-(*p*-fluorobencil)semicarbazida;
- 1-(2*S*-2-aminopropionil)-4-(*o*-trifluorometilbencil)semicarbazida;
- 30 1-(2*S*-2-aminopropionil)-4-(*m*-clorobencil)semicarbazida;
- 1-(2*S*-2-aminopropionil)-4-(*o*-metoxibencil)semicarbazida;
- 35 1-(2*S*-2-aminopropionil)-4-(*o*-metilbencil)semicarbazida;
- 1-(2*S*-2-aminopropionil)-4-(alfa-metilbencil)semicarbazida;
- 1-(2*S*-2-aminobutanoil)-4-(*o*-clorobencil)semicarbazida;
- 40 1-(2*S*-2-aminovaleril)-4-(*o*-clorobencil)semicarbazida;
- 1-(2*S*-2-aminohexanoil)-4-(*o*-crilorobencil)semicarbazida;
- 45 1-(2*S*-2-aminoisocaproil)-4-(*o*-clorobencil)semicarbazida;
- 1-(1-aminociclohexano-1-carbonil)-4-(*o*-clorobencil)semicarbazida;
- 1-(2*S*-2-amino-3-fenil-propionil)-4-(*o*-clorobencil)semicarbazida;
- 50 1,1-(2*S*-1,4-ciclo-aminobutanoil)-4-(*o*-clorobencil)semicarbazida;
- 1,1-(2*R*-1,4-ciclo-aminobutanoil)-4-(*o*-clorobencil)semicarbazida;
- 55 1-(2*S*-2-Aminobutanoil)-4-[2*S*-*N*-[2*S*-3-(*m*-fluorofenil)propan-2-il-amida]-4-fenilbutan-2-il-amida]semicarbazida;
- 1-(2*S*-2-Aminobutanoil)-4-[*o*-(*o*-hidroximatriilfeniltrio)bencil]semicarbazida;
- 60 1-(2*S*-2-Aminobutanoil)-4-(*o*-bromobencil)semicarbazida;
- 1-(2*S*-2-Aminobutanoil)-4-(2-cloro-6-fluorobencil)semicarbazida;
- 1-(2*S*-2-Aminobutanoil)-4-(*o*-etoxibencil)semicarbazida;
- 65 1-(2*S*-2-Aminobutanoil)-4-([1,1'-bifenil-4-il]metil)semicarbazida;
- 1-(2*S*-2-Aminobutanoil)-4-([1,1'-bifenil-2-il]metil)semicarbazida;

ES 2 308 181 T3

- 1-(2*S*-2-Aminobutanoil)-4-(*p*-[tiofen-2-il]bencil)semicarbazida;
- 1-(2*S*-2-Aminobutanoil)-4-(*o*-[*N*-morfolinil]bencil)semicarbazida;
- 5 1-(2*S*-2-Aminobutanoil)-4-(1-naftilmetil)semicarbazida;
- 1-(2*S*-2-Aminobutanoil)-4-(*o*-[*N*-piperidinil]bencil)semicarbazida;
- 10 1-(2*S*-2-Aminobutanoil)-4-(*o*-metiltiobencil)semicarbazida;
- 1-(2*R*-2-aminopropionil)-4-(2*S*-3-fenilpropan-2-il-amida)semicarbazida;
- 1-(2*R*-2-aminopropionil)-1-metil-4-(2*S*-3-fenilpropan-2-il-amida)semicarbazida;
- 15 1-(2*R*-2-aminobutanoil)-4-[2*S*-*N*-[2*S*-3-(indol-3-il)propan-2-il-amida]-3-fenilpropan-2-il-amida]semicarbazida;
- 1-(2*R*-2-aminopropanoil)-4-[2*S*-*N*-[2*S*-3-(indol-3-il)propan-2-il-amida]-3-fenilpropan-2-il-amida]semicarbazida;
- 20 1-(2*R*-3-naftil-2-propanoil)-4-[2*S*-*N*-[2*S*-3-(*m*-fluorofenil)propan-2-il-amida]-3-metilbutan-2-il-amida]semicarbazida;
- 1-[2*R*-2-amino-3-(4-piridil)propanoil]-4-[2*S*-*N*-(2*S*-3-(indol-3-il)propan-2-il-amida)-butan-2-il-amida]semicarbazida;
- 25 1-[2*R*-2-amino-3-(4-piridil)propanoil]-4-[2*S*-*N*-(2*S*-3-(indol-3-il)propan-2-il-amida)-2-feniletan-2-il-amida]semicarbazida;
- 1-(2*R*-2-Aminobutanoil)-4-[2*S*-*N*-[2*S*-3-(indol-3-il)propan-2-il-amida]-4-fenilbutan-2-il-amida]semicarbazida;
- 30 1-(2*R*-2-Aminobutanoil)-4-[2*S*-*N*-[2*S*-3-(*m*-fluorofenil)propan-2-il-amida]-3-(indol-3-il)propan-2-il-amida]semicarbazida;
- 1-(2*R*-2-Aminobutanoil)-4-[2*S*-*N*-[2*S*-3-(*m*-metoxifenil)propan-2-il-amida]-3-(*p*-clorofenil)propan-2-il-amida]semicarbazida;
- 35 1-(2*R*-2-Aminopentanoil)-4-[2*S*-*N*-[2*S*-3-(*m*-metoxifenil)propan-2-il-amida]-3-(*p*-clorofenil)propan-2-il-amida]semicarbazida;
- 1-(2*R*-2-amino-4-fenilbutanoil)-4-[2*S*-*N*-[2*S*-3-(1,1'-bifenil-4-il)propan-2-il-amida]-3-fenilpropan-2-il-amida]semicarbazida;
- 40 1-(2*R*-2-aminopentanoil)-4-[2*S*-*N*-[2*S*-3-(*m*-metoxifenil)propan-2-il-amida]-3-(1,1'-bifenil-4-il)propan-2-il-amida]semicarbazida;
- 45 1-(2*R*-2-aminobutanoil)-4-[2*S*-*N*-[2*S*-3-(1,1'-bifenil-4-il)propan-2-il-amida]-3-(*p*-hidroksifenil)propan-2-il-amida]semicarbazida;
- 1-(2*R*-2-aminobutanoil)-4-[2*S*-*N*-[2*S*-*N*-metilpentan-2-il-amida]-3-(benzo[*b*]tiofen-3-il)propan-2-il-amida]semicarbazida;
- 50 1-(2*R*-2-Aminobutanoil)-4-[2*S*-*N*-[2*S*-3-(2-naftil)propan-2-il-amida]-4-fenilbutan-2-il-amida]semicarbazida;
- 1-(2*R*-2-Aminobutanoil)-4-[2*S*-*N*-[2*S*-3-(*m*-metoxifenil)propan-2-il-amida]-4-fenilbutan-2-il-amida]semicarbazida;
- 55 1-(2*R*-2-Aminobutanoil)-4-[2*S*-*N*-[2*S*-3-(benzo[*b*]tiofen-3-il)propan-2-il-amida]-4-fenilbutan-2-il-amida]semicarbazida;
- 1-(2*R*-2-Aminobutanoil)-4-[2*S*-*N*-[2*S*-3-(*p*-clorofenil)propan-2-il-amida]-4-fenilbutan-2-il-amida]semicarbazida;
- 60 1-(2*R*-2-Aminopentanoil)-4-[2*S*-*N*-[2*S*-3-(2-naftil)propan-2-il-amida]-4-fenilbutan-2-il-amida]semicarbazida;
- 1-(2*R*-2-Aminobutanoil)-4-[2*S*-*N*-[2*S*-3-(*m*-fluorofenil)propan-2-il-amida]-3-(2-naftil)propan-2-il-amida]semicarbazida;
- 65 1-(2*R*-2-Aminobutanoil)-4-[2*S*-*N*-[2*S*-3-(*m*-fluorofenil)propan-2-il-amida]-3-(1,1'-bifenil-4-il)propan-2-il-amida]semicarbazida;

ES 2 308 181 T3

- 1-(2*R*-2-aminopropionil)-4-(2-feniletil)semicarbazida;
- 1-(2*R*-2-aminopropionil)-4-(2-feniletil)-4-metilsemicarbazida;
- 5 1-(2*R*-2-aminopropionil)-4-[2-(*p*-hidroksifenil)etil]semicarbazida;
- 1-(2*R*-2-aminopropionil)-4-bencilsemicarbazida;
- 10 1-(2*R*-2-aminopropionil)-4-(*o*-clorobencil)semicarbazida;
- 1-(2*R*-2-aminopropionil)-4-(2-furfuril)semicarbazida;
- 1-(2*R*-2-aminopropionil)-4-[2-(3-indolil)etil]semicarbazida;
- 15 1-(2*R*-2-aminopropionil)-4-(1-naftilmetil)semicarbazida;
- 1-(2*R*-2-aminopropionil)-4-piperonilsemicarbazida;
- 1-(2*R*-2-aminopropionil)-4-(*p*-clorobencil)semicarbazida;
- 20 1-(2*R*-2-aminopropionil)-4-[2-(tiofen-2-il)etil]semicarbazida;
- 1-(2*R*-2-aminopropionil)-4-(*m*-fluorobencil)semicarbazida;
- 25 1-(2*R*-2-aminopropionil)-4-(*o*-fluorobencil)semicarbazida;
- 1-(2*R*-2-aminopropionil)-4-(*p*-fluorobencil)semicarbazida;
- 1-(2*R*-2-aminopropionil)-4-(*o*-trifluorometilbencil)semicarbazida;
- 30 1-(2*R*-2-aminopropionil)-4-(*m*-clorobencil)semicarbazida;
- 1-(2*R*-2-aminopropionil)-4-(*o*-metoxibencil)semicarbazida;
- 35 1-(2*R*-2-aminopropionil)-4-(*o*-metilbencil)semicarbazida;
- 1-(2*R*-2-aminopropionil)-4-(alfa-metilbencil)semicarbazida;
- 40 1-(2*R*-2-aminobutanoil)-4-(*o*-clorobencil)semicarbazida;
- 1-(2*R*-2-aminovaleril)-4-(*o*-clorobencil)semicarbazida;
- 1-(2*R*-2-aminohexanoil)-4-(*o*-clorobencil)semicarbazida;
- 45 1-(2*R*-2-aminoisocaproil)-4-(*o*-clorobencil)semicarbazida;
- 1-(2*R*-2-amino-3-fenil-propionil)-4-(*o*-clorobencil)semicarbazida;
- 50 1-(2*R*-2-Aminobutanoil)-4-[2*S*-*N*-[2*S*-3-(*m*-fluorofenil)propan-2-il-amida]-4-fenilbutan-2-il-amida]semicarbazida;
- 1-(2*R*-2-Aminobutanoil)-4-[*o*-(*o*-hidroximetilfeniltio)bencil]semicarbazida;
- 55 1-(2*R*-2-Aminobutanoil)-4-(*o*-bromobencil)semicarbazida;
- 1-(2*R*-2-Aminobutanoil)-4-(2-cloro-6-fluorobencil)semicarbazida;
- 1-(2*R*-2-Aminobutanoil)-4-(*o*-etoxibencil)semicarbazida;
- 60 1-(2*R*-2-Aminobutanoil)-4-([1,1'-bifenil-4-il]metil)semicarbazida;
- 1-(2*R*-2-Aminobutanoil)-4-([1,1'-bifenil-2-il]metil)semicarbazida;
- 1-(2*R*-2-Aminobutanoil)-4-(*p*-[tiofen-2-il]bencil)semicarbazida;
- 65 1-(2*R*-2-Aminobutanoil)-4-(*o*-[*N*-morfolinil]bencil)semicarbazida;
- 1-(2*R*-2-Aminobutanoil)-4-(1-naftilmetil)semicarbazida;

ES 2 308 181 T3

1-(2*R*-2-Aminobutanoil)-4-(*o*-[*N*-piperidinil]bencil)semicarbazida; y

1-(2*R*-2-Aminobutanoil)-4-(*o*-metiltiobencil)semicarbazida.

5 Los compuestos de la invención pueden existir en forma de isómeros geométricos o isómeros ópticos o estereoisómeros así como tautómeros. Por consiguiente, la invención incluye todos los isómeros geométricos y tautómeros incluyendo mezclas y mezclas racémicas de los mismos y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, especialmente todos los isómeros *R* y *S*.

10 La presente invención incluye también sales farmacéuticamente aceptables de los presentes compuestos. Dichas sales incluyen sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, sales metálicas, sales de amonio y de amonio alquiladas farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácidos incluyen sales de ácidos inorgánicos así como de ácidos orgánicos. Los ejemplos representativos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, sulfúrico, nítrico y similares. Los ejemplos representativos de ácidos orgánicos
15 adecuados incluyen ácido fórmico, acético, tricloroacético, trifluoroacético, propiónico, benzoico, cinámico, cítrico, fumárico, glicólico, láctico, maleico, málico, malónico, mandélico, oxálico, pícrico, pirúvico, salicílico, succínico, metanosulfónico, etanosulfónico, tartárico, ascórbico, pamoico, bismetileno salicílico, etanodisulfónico, glucónico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, *p*-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico y similares. Los ejemplos adicionales de sales de adición de ácidos inorgánicos u orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen las sales farmacéuticamente aceptables indicadas en J. Pharm. Sci. 1977, 66,
20 2.

Los ejemplos de sales metálicas incluyen sales de litio, sodio, potasio, magnesio y similares. Los ejemplos de sales de amonio y amonio alquilado incluyen sales de amonio, metilamonio, dimetilamonio, trimetilamonio, etilamonio,
25 hidroxietilamonio, dietilamonio, butilamonio, tetrametilamonio y similares.

Se pretenden también como sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables los hidratos que los presentes compuestos son capaces de formar.

30 Las sales de adición de ácidos pueden obtenerse como los productos directos de la síntesis del compuesto. Como alternativa, la base libre puede disolverse en un disolvente adecuado que contiene el ácido apropiado, y la sal aislada evaporando el disolvente o separando de otra manera la sal y el disolvente.

Los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con disolventes convencionales de bajo peso molecular usando procedimientos bien conocidos por las personas especialistas en la técnica. Dichos solvatos se
35 contemplan también como dentro del alcance de la presente invención.

La invención incluye también profármacos de los presentes compuestos, que durante la administración experimentan conversión química por procedimientos metabólicos antes de convertirse en sustancias farmacológicas activas. En general, dichos profármacos serán derivados funcionales de los presentes compuestos, que pueden convertirse fácilmente *in vivo* en el compuesto requerido de Fórmula I. Los profármacos son cualquier compuesto unido covalentemente, que libere el fármaco precursor activo de acuerdo con la Fórmula I *in vivo*. Si un centro quiral u otra forma de un centro isomérico está presente en un compuesto de la presente invención, todas las formas de dicho isómero o isómeros, incluyendo enantiómeros y diastereómeros, pretenden incluirse en este documento. Los compuestos de la
45 invención que contienen un centro quiral pueden usarse como una mezcla racémica, una mezcla enantioméricamente enriquecida, o la mezcla racémica puede separarse usando técnicas bien conocidas y un enantiómero individual puede usarse en solitario. En los casos en los que los compuestos tienen dobles enlaces carbono-carbono insaturados, ambos isómeros *cis* (*Z*) y *trans* (*E*) están dentro del alcance de esta invención. En los casos en los que los compuestos pueden existir en formas tautoméricas, tales como tautómeros ceto-enol, cada forma tautomérica se contempla como incluida dentro de esta invención existiendo en equilibrio o predominantemente en una forma. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármaco adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.
50

La invención incluye también metabolitos activos de los presentes compuestos.

55 La presente invención incluye todos los complejos de los compuestos de esta invención.

El significado de cualquiera de los sustituyentes en cualquiera de sus apariciones en la Fórmula I o cualquier subfórmula de los mismos es independiente de su significado, o del significado de cualquier otro sustituyente, en
60 cualquiera de sus apariciones, a menos que se especifique otra cosa.

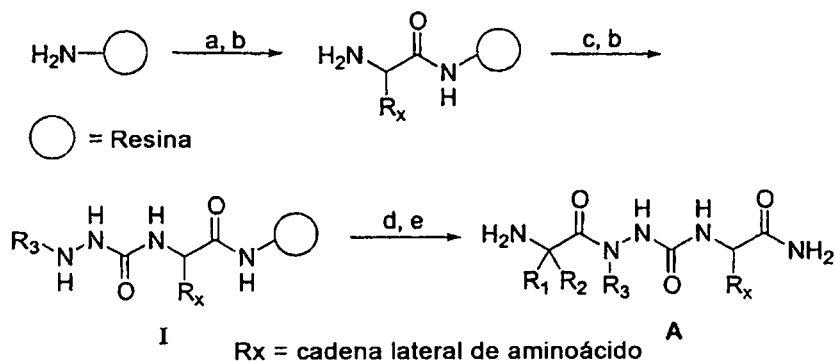
En una realización preferida de esta invención, los compuestos de Fórmula I presentan un valor de CI_{50} de menos de 500 μ M, preferiblemente menos de 100 μ M, más preferiblemente menos de 50 μ M, aún más preferiblemente menos de 1 μ M, especialmente menos de 500 nM, particularmente menos de 100 nM, cuando se somete a un ensayo con dipeptidil dipeptidasa I humana tal como el ensayo descrito en este documento.
65

Procedimientos de preparación

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por los procedimientos indicados en los esquemas 1-3 a continuación.

A continuación, se da una lista de las abreviaturas usadas después de Materiales y Procedimientos.

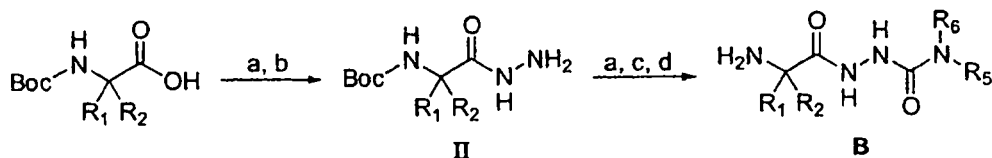
Esquema 1



Reactivos y condiciones: a) Fmoc-AA-OPfp, DhbtOH, DMF; o Fmoc-AA-OH, TBTU, NEM, DMF; b) piperidina, DMF; c) Fmoc-NHNH-CO₂Pfp, DhbtOH, DMF; o Fmoc-N(R₃)NH₂, CDI, DMF; d) FmocNHC(R₁)R₂CO₂H o BocNHC(R₁)R₂CO₂H TBTU, NEM, DMF; o, FmocNHC(R₁)R₂CO₂Pfp, DhbtOH, DMF; e) 2% TIPS en TFA.

El primer aminoácido protegido con Fmoc se carga en una resina derivatizada de Rink por procedimientos de acoplamiento peptídico convencionales (tal como usando ésteres de Pfp o el reactivo de acoplamiento TBTU), en un disolvente aprótico (tal como DMF). La semicarbazida (intermedio I) se forma por acilación con Fmoc-NHNH-CO₂Pfp o Fmoc-N(R₃)NH-COIm en un disolvente aprótico (tal como DMF), con o sin el uso del aditivo DhbtOH. El resto N-terminal se introduce por acilación, tal como con un aminoácido activado con Fmoc o protegido con Boc, en DCM o DMF, con o sin la adición de base. Los productos deseados A se obtienen tras la escisión con una mezcla TFA/TIPS (el grupo Fmoc, si lo hubiera, se retira antes de la escisión).

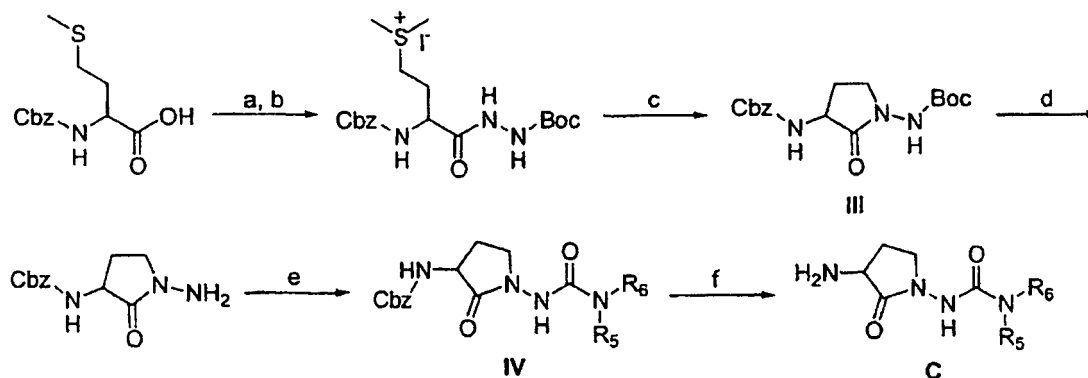
Esquema 2



Reactivos y condiciones: a) CDI, THF; b) NH₂NH₂, THF; c) R₅R₆NH, THF; d) TFA.

Las semicarbazidas de fórmula B se preparan sin usar un soporte sólido. Un aminoácido protegido con Boc se convierte en su hidrazida por activación con CDI, seguido de reacción con hidrazina hidratada. La hidrazida de aminoácido II se hace reaccionar después con CDI de nuevo, y el desplazamiento con un conjunto de aminas diferentes, seguido de desprotección con Boc da los productos brutos, que se purifican por HPLC.

Esquema 3



Reactivos y condiciones: a) CDI, THF; después BocNHNH₂; b) MeI; c) NaH, DMF, DCM; d) TFA, DCM; o HCl en dioxano; e) CDI, THF; después R₅R₆NH; f) TFA, TMSBr, PhSMe; o HBr en ácido acético.

Las semicarbazidas de fórmula C se preparan partiendo de la 3-benciloxycarbonylamino-1-*tert*-butoxycarbonylamino-2-pirrolidina-2-ona III, que se prepara de forma análoga a los procedimientos generales descritos por Freidinger *et al.* (J. Org. Chem., 1982, 47,104-109) y Duffy *et al.* (Bioorg. Med. Chem. Lett., 1999, 9,1907-1910). El grupo Boc se retira preferiblemente con HCl en dioxano. La formación del enlace de semicarbazida (intermedio IV) se consigue por reacción con CDI en THF seguido de desplazamiento con la amina apropiada. El grupo Cbz se retira mediante TMSBr en TFA usando tioanisol como eliminador, o mediante HBr en ácido acético. Los productos deseados se obtienen después de la purificación por HPLC.

Los materiales de partida usados en este documento son aminoácidos disponibles en el mercado o se preparan por procedimientos rutinarios bien conocidos por los especialistas en la técnica y pueden encontrarse en los libros de referencia convencionales, tales como el COMPENDIUM OF ORGANIC SYNTHETIC METHODS, Vol. I-VI (publicado por Wiley-Interscience).

Los procedimientos de acoplamiento para formar enlaces de amida en este documento generalmente se conocen bien en la técnica. Los procedimientos de síntesis de péptido indicado de forma general por Bodansky *et al.*, THE PRACTICE OF PEPTIDE SYNTHESIS, Springer-Verlag, Berlin, 1984; E. Gross y J. Meienhofer, THE PEPTIDES, Vol. 1, 1-284 (1979); y J. M. Stewart y J. D. Young, SOLID PHASE PEPTIDE SYNTHESIS, 2ª Ed., Pierce Chemical Co., Rockford, Ill., 1984, generalmente son ilustrativos de la técnica.

Los procedimientos sintéticos para preparar los compuestos de esta invención emplean frecuentemente grupos protectores para enmascarar una funcionalidad reactiva o minimizar reacciones secundarias no deseadas. Dichos grupos protectores se describen de forma general en Green, T. W. PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, John Wiley & Sons, Nueva York (1981). La expresión "grupos aminoprotectores" generalmente se refiere a los grupos Boc, acetilo, benzoilo, Fmoc y Cbz y derivados de los mismos como se conocen en la técnica. Los procedimientos para protección y desprotección, y sustitución de un grupo amino protector con otro resto se conocen bien.

Las sales de adición de ácidos de los compuestos de Fórmula I se preparan de una manera convencional en un disolvente adecuado a partir del compuesto precursor y un exceso de un ácido, tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, fluorhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, trifluoroacético, maleico, succínico o metanosulfónico. Ciertos de los compuestos forman sales internas o zwitteriones que pueden ser aceptables. Las sales catiónicas se preparan tratando el compuesto precursor con un exceso de un reactivo alcalino, tal como un hidróxido, carbonato o alcóxido, que contiene el catión apropiado; o con una amina orgánica apropiada. Los cationes tales como Li⁺, Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, Mg⁺⁺ y NH₄⁺ son ejemplos específicos de los cationes presentes en las sales farmacéuticamente aceptables. Haluros, sulfato, fosfato, alcanatoatos (tal como acetato y trifluoroacetato), benzoatos, y sulfonatos (tal como mesilato) son ejemplos de aniones presentes en las sales farmacéuticamente aceptables.

Composiciones farmacéuticas

En un aspecto de esta invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, un compuesto de la presente invención junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Esta composición puede estar en forma de una dosificación unitaria y puede comprender de aproximadamente 0,1 µg a aproximadamente 1000 mg tal como, por ejemplo, de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 5 µg a aproximadamente 250 mg, de aproximadamente 50 µg a aproximadamente 100 mg o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg, del compuesto de la invención o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo. La composición de la invención puede usarse para administración oral, nasal, transdérmica, pulmonar o parenteral. Se contempla que la composición farmacéutica de la invención es útil para el tratamiento de

inflamación, diabetes de tipo 2, asma, gripe severa, infección respiratoria por virus sincitial, inhibición de células CD8 T, enfermedades inflamatorias del intestino, psoriasis, dermatitis atópica, síndrome de Papillon Lefevre, síndrome de Haim Munk, enfermedad de las encías, periodontitis, artritis reumatoide, enfermedad de Huntington, enfermedad de Chagas, enfermedad de Alzheimer, sepsis y/o por aplicación en apoptosis de célula diana.

5 Los compuestos de la invención pueden administrarse solos o junto con vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables, en dosis únicas o múltiples. Por consiguiente, los compuestos de Fórmula I pueden usarse en la fabricación de un medicamento. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden formularse con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables así como cualquier otro adyuvante y excipiente de acuerdo con técnicas convencionales tales como las descritas en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19ª Edición, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1995.

15 Las composiciones farmacéuticas pueden formularse específicamente para administración por cualquier vía adecuada tal como la vía oral, rectal, nasal, pulmonar, tópica (incluyendo bucal y sublingual), transdérmica, intracisternal, intraperitoneal, vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intratecal, intravenosa e intradérmica), prefiriéndose la vía oral. Se entenderá que la vía preferida dependerá del estado general y edad del sujeto a tratar, la naturaleza de la afección a tratar y del ingrediente activo elegido.

20 Las composiciones farmacéuticas para administración oral incluyen formas de dosificación sólidas tales como cápsulas, comprimidos, grageas, píldoras, pastillas, polvos y gránulos. Cuando sea apropiado, pueden prepararse con recubrimientos tales como recubrimientos entéricos o pueden formularse para proporcionar la liberación controlada del ingrediente activo tal como liberación sostenida o prolongada de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica.

25 Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen soluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires.

30 Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas, dispersiones, suspensiones o emulsiones así como polvos estériles para reconstituir en soluciones o dispersiones inyectables estériles antes de su uso. Las formulaciones inyectables de depósito se contemplan también como dentro del alcance de la presente invención.

35 Otras formas de administración adecuadas incluyen supositorios, sprays, pomadas, cremas, geles, inhaladores, parches dérmicos, implantes, etc.

40 Una dosificación oral típica puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día, y más preferiblemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día administrados en una o más dosificaciones tal como de 1 a 3 dosificaciones. La dosificación exacta dependerá de la frecuencia y modo de administración, el sexo, edad, peso y estado general del sujeto tratado, la naturaleza y gravedad de la afección tratada y cualquier enfermedad concomitante a tratar y otros factores evidentes para los especialistas en la técnica. Una persona especialista en la técnica sabe cómo ajustar la dosificación para obtener el efecto deseado.

45 Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria por métodos conocidos por los especialistas en la técnica. Una forma de dosificación unitaria típica para administración oral una o más veces al día tal como de 1 a 3 veces al día puede contener de aproximadamente 1 μ g a aproximadamente 1000 mg tal como, por ejemplo, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1000 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 mg, y más preferiblemente de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 200 mg.

50 Para las vías parenterales, tal como administración intravenosa, intratecal, intramuscular y similares, las dosis típicamente son del orden de aproximadamente la mitad de la dosis empleada para administración oral.

55 Los compuestos de esta invención se utilizan generalmente como la sustancia libre o como una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Un ejemplo es una sal de adición de ácidos de un compuesto que tiene la utilidad de una base libre. Cuando un compuesto de Fórmula (I) contiene una base libre dichas sales se preparan de manera convencional tratando una solución o suspensión de una base libre de Fórmula (I) con un equivalente químico de un ácido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, ácidos orgánicos o inorgánicos. Los ejemplos representativos se han mencionado anteriormente. Las sales fisiológicamente aceptables de un compuesto con un grupo hidroxilo incluyen el anión de dicho compuesto junto con un catión adecuado tal como el ión sodio o amonio.

60 Para administración parenteral, pueden emplearse soluciones de los nuevos compuestos de Fórmula (I) en solución acuosa estéril, propilenglicol acuoso o aceite de sésamo o cacahuete. Dichas soluciones acuosas deben tamponarse adecuadamente si fuera necesario y el diluyente líquido primero se hace isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Las soluciones acuosas son particularmente adecuadas para administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Los medios acuosos estériles empleados son todos fácilmente disponibles por técnicas convencionales conocidas por los especialistas en la técnica.

Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes sólidos inertes o cargas, solución acuosa estéril y diversos disolventes orgánicos. Los ejemplos de vehículos sólidos son lactosa, terra alba, sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, goma de agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio, ácido esteárico o éteres de alquilo inferior de celulosa. Los ejemplos de vehículos líquidos son jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácido graso, polioxietileno o agua. Análogamente, el vehículo o diluyente pueden incluir cualquier material de liberación sostenida conocido en la técnica, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o mezclado con una cera. Las composiciones farmacéuticas formadas combinando los nuevos compuestos de Fórmula (I) y los vehículos farmacéuticamente aceptables se administran después fácilmente en diversas formas de dosificación adecuadas para las vías de administración descritas. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria por procedimientos conocidos en la técnica farmacéutica.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral pueden presentarse en forma de unidades discretas tales como cápsulas o comprimidos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo, y que pueden incluir un excipiente adecuado. Estas formulaciones pueden estar en forma de polvo o gránulos, como una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o en forma de una emulsión líquida de aceite-en-agua o agua-en-aceite.

Si se usa un vehículo sólido para administración oral, la preparación puede dividirse en comprimidos; ponerse en una cápsula de gelatina dura en polvo o en forma de gránulos o puede estar en forma de un trocisco o pastilla. La cantidad de vehículo sólido variará ampliamente aunque normalmente será de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g. Si se usa un vehículo líquido, la preparación puede estar en forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda o líquido inyectable estéril tal como una suspensión o solución líquida acuosa o no acuosa.

Un comprimido típico, que puede prepararse por técnicas convencionales de preparación de comprimidos, puede contener:

Núcleo:

30	Compuesto activo (compuesto libre o sal)	5,0 mg
	Lactosum Ph. Eur.	67,8 mg
	Celulosa, microcrist. (Avicel)	31,4 mg
35	Amberlite	1,0 mg
	Estearato de magnesio	c.s.

Recubrimiento:

40	Hidroxipropil metilcelulosa aprox.	9 mg
	Monoglicérido acilado aprox.	0,9 mg

Si se desea, la composición farmacéutica de la invención puede comprender el compuesto de Fórmula (I) junto con otras sustancias farmacológicamente activas tales como aquellas descritas en lo anterior.

Uso de la invención

Los compuestos de Fórmula I son útiles como inhibidores de proteasa, particularmente como inhibidores de cisteína y serina proteasas, más particularmente como inhibidores de cisteína proteasas, aún más particularmente como inhibidores de cisteína proteasas de la superfamilia de la papaína, todavía más particularmente como inhibidores de DPP-I e inhibidores selectivos de DPP-I. La presente invención proporciona composiciones útiles y formulaciones de dichos compuestos, incluyendo composiciones farmacéuticas y formulaciones de dichos compuestos.

Los compuestos de la presente invención pueden ser especialmente útiles para el tratamiento o prevención de enfermedades tales como inflamación, diabetes de tipo 2 y enfermedades similares que implican una proteasa. Los presentes compuestos son especialmente útiles para tratar enfermedades en las que están implicadas las cisteína proteasas y especialmente enfermedades en las que está implicada la dipeptidil peptidasa-I; más particularmente enfermedades inflamatorias mediadas por mastocitos. Los ejemplos de enfermedades en los que está empleada la dipeptidil peptidasa-I son: inflamación, diabetes de tipo 2, asma, gripe severa, infección respiratoria por virus sincitial, inhibición de células CD8 T, enfermedades inflamatorias del intestino, psoriasis, dermatitis atópica, síndrome de Papillon Lefevre, síndrome de Haim Munk, enfermedad de las encías, periodontitis, artritis reumatoide, enfermedad de Huntington, enfermedad de Chagas, enfermedad de Alzheimer, sepsis así como en la apoptosis de célula diana.

Se contempla que una cantidad eficaz de un compuesto o una composición de esta invención corresponde a una cantidad de ingrediente activo, es decir, compuesto activo o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en el intervalo de por ejemplo de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 100 mg por día, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg por día.

En otro aspecto más, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de esta invención para la preparación de un medicamento, preferiblemente un medicamento para el tratamiento de inflamación, diabetes de tipo 2, asma, enfermedades inflamatorias del intestino, psoriasis, dermatitis atópica, síndrome de Papillon Lefevre, síndrome de Haim Munk, enfermedad de las encías, periodontitis, artritis, enfermedad de Huntington, enfermedad de Chagas, enfermedad de Alzheimer, sepsis o por aplicación en apoptosis de célula diana.

Para terapia aguda, se prefiere la administración parenteral de un compuesto de Fórmula I. Una infusión intravenosa del compuesto en dextrosa al 5% en agua o solución salina normal, o una formulación similar con los excipientes adecuados, es más eficaz, aunque una inyección ósea intramuscular también es útil. Típicamente, la dosis parenteral será de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg; preferiblemente entre 0,1 y 20 mg/kg, de manera que se mantiene la concentración de fármaco en el plasma a una concentración eficaz para inhibir dipeptidil dipeptidasa I (cathepsina C). Los compuestos pueden administrarse de una a cuatro veces al día a un nivel para conseguir una dosis diaria total de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 400 mg/kg/día. La cantidad precisa de un compuesto de la invención que sea terapéuticamente eficaz, y la vía por la que dicho compuesto se administra mejor, la determinará fácilmente un especialista habitual en la técnica comparando el nivel en sangre del agente respecto a la concentración requerida para tener un efecto terapéutico.

Los compuestos de esta invención pueden administrarse también por vía oral al paciente, de una manera tal que la concentración de fármaco es suficiente para inhibir la resorción ósea o para conseguir cualquier otra indicación terapéutica como se describe en este documento. Típicamente, una composición farmacéutica que contiene el compuesto se administra a una dosis oral de entre aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg de una manera consistente con el estado del paciente. Preferiblemente, la dosis oral sería de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 mg/kg.

No se esperan efectos toxicológicos inaceptables cuando los compuestos de la presente invención se administran de acuerdo con la presente invención.

Los compuestos de la presente invención inhiben total o parcialmente dipeptidil peptidasa I y, de esta manera, son útiles para el tratamiento y/o prevención de una gran diversidad de afecciones y trastornos en los que la inhibición de DPP-I es beneficiosa. Es de un interés específico que un efecto inhibidor selectivo pueda obtenerse usando los compuestos de la invención, es decir, los efectos secundarios respecto a la inhibición de otras proteasas pueden reducirse notablemente o eliminarse.

Por consiguiente, en otro aspecto la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula general (I) o cualquier isómero óptico o geométrico o forma tautomérica del mismo incluyendo mezclas de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar como composición farmacéutica.

La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, al menos un compuesto de Fórmula (I) o cualquier isómero óptico o geométrico o forma tautomérica del mismo incluyendo mezclas de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con uno o más vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Adicionalmente, la invención se refiere también al uso de los compuestos y composiciones de la presente invención para modular los niveles de DPPI en un sujeto (por ejemplo, un ser humano) en necesidad del mismo en una cantidad eficaz para modular los niveles de DPPI. En una realización preferida, el compuesto o composición inhibe DPPI.

En los siguientes ejemplos sintéticos, todos los materiales de partida se obtuvieron de fuentes comerciales a menos que se indique otra cosa. Sin mayor elaboración, se cree que un especialista en la técnica, usando la descripción anterior, puede utilizar la presente invención en toda su extensión. Estos ejemplos se dan para ilustrar la invención, no para limitar su alcance.

Ejemplos

Materiales y Procedimientos

La temperatura está en grados centígrados (°C). Los experimentos se realizaron a temperatura ambiente (20°C), a menos que se indique otra cosa. Todos los disolventes eran de calidad para HPLC. Los disolventes anhidros se obtuvieron almacenando sobre tamices moleculares activados de 4 Å. A menos que se indique otra cosa, los materiales de partida se adquirieron de suministradores comerciales y se usaron sin purificación adicional.

Las reacciones en fase sólida ejecutadas a temperatura ambiente se realizaron en jeringuillas de polietileno de fondo plano equipadas con filtros de Teflón sinterizados (poros de 70 µm), tubos de Teflón, válvulas de Teflón para control de flujo, y succión para drenar las jeringuillas desde abajo, o en una parrilla de síntesis en paralelo VacMaster. La desprotección con Fmoc se realizó con piperidina al 20% (v/v) en DMF (2+10 min.). Los acoplamientos a TBTU se

ES 2 308 181 T3

realizaron disolviendo el ácido (3 equiv.) en DMF con NEM (4 equiv.), seguido de la adición de TBTU (2,88 equiv.). La solución resultante se preactivó durante 10 min. antes de su uso. Los ésteres de Pfp (3 equiv.) se acoplaron con el DhbtOH (1 equiv.) presente. La desaparición del brillante color amarillo indicaba el encapsulado completo de los grupos amino unidos a resina. Las reacciones en fase sólida se ejecutaron generalmente en una cantidad de disolvente que era suficiente para cubrir la resina. Las cargas de resina se determinaron por escisión con Fmoc y medidas de densidad óptica a 290 nm, usando una curva de calibrado.

Los datos de RMN se adquirieron en un Bruker Advance DRX250, CDCl₃ es deuteriocloroformo, DMSO-d₆ es hexadeuteriodimetilsulfóxido, D₂O es óxido de deuterio, y CD₃OD es tetradeuteriometanol. Las abreviaturas para los datos de RMN son las siguientes: s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuádruplete, m = multiplete, dd = doblete de dobletes, dt = doblete de tripletes, td = triplete de dobletes, ap = aparente, a = ancho. Los desplazamientos químicos se indican en ppm, respecto a picos internos de disolvente (2,49 para DMSO-d₆, 7,25 para CDCl₃, 4,75 para D₂O, 3,35 para CD₃OD). Las constantes de acoplamiento *J* se indican en Hz. Los espectros EN-EM se obtuvieron en un instrumento Micromass Quattro micro™ en el modo positivo a menos que se indique otra cosa.

La HPLC analítica se realizó en un sistema Gilson (detector UV/VIS-155 a 215 y 254 nm, jeringuilla de bombeo 402, módulo de inyección 819, acoplamiento de válvula 35, desgasificador 864, módulo de cambio de columna en línea 233 XL, y una columna Zorbax 300 SB RP-18, de 4,6 x 50 mm con una bomba 322). Eluyentes A (TFA al 0,1% en agua) y B (TFA al 1% en acetonitrilo) se usaron en un gradiente lineal (0% B → 100% B en 7 min.). La pureza (dada entre paréntesis) es a 215 nm.

La HPLC preparativa se realizó en el mismo sistema Gilson, usando una columna Zorbax 300 SB RP-18, de 21,2 mm x 25 cm, con un flujo de 15 ml/min.

25 Abreviaturas

AA	Aminoácido
AFC	7-Amino-trifluorometil cumarina
30 CDI	1,1'-Carbonildiimidazol
DCM	Diclorometano
35 DE	Éter dietílico
DhbtOH	3,4-Dihidro-3-hidroxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazina
40 DIC	<i>N,N'</i> -Diisopropilcarbodiimida
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
45 DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetil sulfóxido
EA	Acetato de etilo
50 EDTA	Ácido etilendiaminatetraacético
Fmoc	9-Fluorenilmetoxycarbonilo
55 Im	1-Imidazolilo
NEM	<i>N</i> -Etilmorfolina
60 PE	Éter de petróleo (pe. 60-80°)
PEGA	Copolímero poli(etilenglicol)-poli(acrilamida)
Pfp	Pentafluorofenilo
65 Enlazador de amida de Rink	Ácido <i>p</i> -[(<i>R,S</i>)-α-[1-(9 <i>H</i> -fluoren-9-il)-metoxiformamido]-2,4-dimetoxibencil]-feno-xiacético

ES 2 308 181 T3

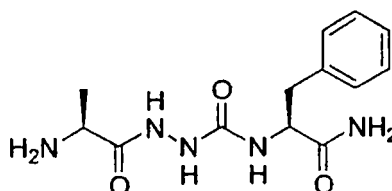
TBTU	<i>N</i> -óxido de tetrafluoroborato de <i>N</i> -[(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-il)-(dimetilamino)-metileno]- <i>N</i> -metilmetanaminio
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TIPS	Triisopropilsilano
TMSBr	Bromuro de trimetilsililo

Nomenclatura

La clase de compuesto descrita a continuación puede observarse como azapéptidos y como derivados de semicarbazida. Para nombrar los compuestos en los ejemplos a continuación el término semicarbazida se ha usado como grupo precursor, en lugar del término azapéptido.

Ejemplo 1

1-(2S-2-Aminopropionil)-4-(2S-3-fenilpropan-2-il-amida)semicarbazida

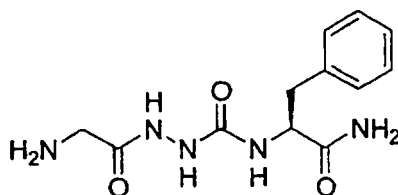


a) Preparación de Fmoc-NHNH₂: Fmoc-Cl (10 g, 38,7 mmol) disuelto en éter dietílico (180 ml) se añadió gota a gota a una solución de hidrazina hidrato (3,8 ml, 77 mmol) en éter dietílico (100 ml) enfriado en un baño de hielo. Se formó rápidamente una precipitación blanca. Cuando se hubo añadido todo el Fmoc-Cl la suspensión blanca resultante se calentó a ta. y se agitó durante 30 min. El sólido blanco se aisló por filtración, se lavó con éter dietílico (x 3) y agua (x 3) y se secó al vacío dando el producto deseado. Rendimiento: 8 g (81%); *R_f* = 0,2 (PE:EA 1:1 + unas cuantas gotas de ácido acético); HPLC: *R_t* = 4,16 min. (>99%); ¹H RMN (DMSO-d₆, 250 MHz) δ 8,34 (a, 1 H), 7,90-7,88 (d, J = 7,3, 2 H), 7,71-7,68 (d, J = 7,3, 2 H), 7,45-7,29 (m, 4 H), 4,30-4,18 (m, 3 H), 4,08 (a, 2 H); ¹³C (DMSO-d₆, 250 MHz) δ 158,2, 143,8, 140,7, 127,6, 127,0, 125,2, 120,0, 65,6, 46,7; EN-EM: masa calculada para C₁₅H₁₅N₂O₂ 255,1 (MH⁺). Encontrado m/z 255,1.

b) Preparación de Fmoc-NHNH-CO₂Pfp: Fmoc-NHNH₂ (750 mg, 2,95 mmol) y bis(pentafluorofenil)carbonato (1221 mg, 3,1 mmol) se agitaron en THF seco (15 ml) a ta durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EA (x 3). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 M (μ1) y salmuera (μ1), se secaron (MgSO₄) y concentraron dando un aceite transparente, que solidificó al vacío. Sólido blanquecino. Rendimiento: 1,32 g (96%). *R_f* = 0,4 (PE:EA 3:1). Este compuesto se usó en bruto, ya que era parcialmente inestable a purificación tanto por recristalización como por cromatografía en sílice.

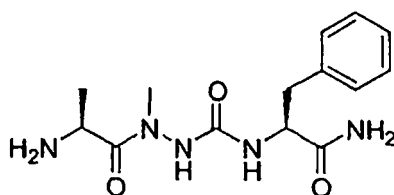
c) Esquema 1: la resina PEGA₈₀₀ derivatizada con el enlazador de amida de Rink (L = 0,3 mmol/g, 405 mg, 109 μmol) se desprotegió con Fmoc, y después se calentó con DMF (μ5). Fmoc-Fe-OPfp (182 mg, 328 μmol) y DhbtOH (18 mg, 109 μmol) se disolvieron en DMF (3 ml) y se añadieron a la resina. Después de la desaparición del color amarillo la resina se lavó con DMF (μ5). Después de la desprotección con Fmoc (como en el caso anterior) y de lavar con DMF (μ5) la amina unida a resina se aciló con Fmoc-NHNH-CO₂Pfp (170 mg, 366 μmol) en presencia de DhbtOH (18 mg, 109 μmol) en DMF (3 ml) durante 18 h. La resina se lavó con DMF (μ5), se desprotegió con Fmoc y se lavó de nuevo con DMF (μ5). Fmoc-Ala-OPfp (174 mg, 328 μmol) y DhbtOH (18 mg, 109 μmol) se disolvieron en DMF (3 ml) y añadieron a la resina. Después de la desaparición del color amarillo la resina se lavó con DMF (μ5), después se desprotegió con Fmoc y finalmente se lavó con DMF (μ5) y DCM (x 3). La escisión se consiguió mediante un tratamiento de 1 h con TIPS al 2% en TFA (se añadieron gotas de DCM para obtener una solución homogénea). La resina se lavó varias veces (μ6) con solución de TFA y los lavados combinados se concentraron dando un aceite transparente. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 24,5 mg (69%); HPLC: *R_t* = 2,77 min. (>98%); ¹H RMN (D₂O, 250 MHz) δ 7,13-6,99 (m, 5 H), 4,19-4,13 (dd, J = 6,1, 8,3, 1 H), 3,87-3,79 (c, J = 7,1, 1 H), 2,90-2,82 (dd, J = 6,1, 14,0, 1 H), 2,75-2,66 (dd, J = 8,4, 14,0, 1 H), 1,26-1,23 (d, J = 7,1, 3 H); EN-EM: masa calculada para C₁₃H₂₀N₅O₃ 294,1 (MH⁺). Encontrado m/z 294,2.

Ejemplo 2

1-(Aminoacetil)-4-(2S-3-fenilpropan-2-il-amida)semicarbazida

Esquema 1: partiendo de 200 mg de resina (0,06 mmol), siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 1c, excepto que se sustituye Fmoc-Ala-OPfp por Fmoc-Gly-OPfp. La formación del enlace de semicarbazida se consiguió por acilación con Fmoc-NHN-HCOIm. Esto se preparó justo antes de su uso por reacción de FmocNHNH₂ (0,18 mmol) y CDI (0,18 mmol) en DMF seca (1 ml) durante 1 h. La solución resultante se añadió después directamente a la resina. Tiempo de reacción 16 h. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 3,1 mg (19%); HPLC: R_t = 2,42 min. (>99%); EN-EM: masa calculada para C₁₂H₁₈N₅O₃ 280,1 (MH⁺). Encontrado m/z 280,1

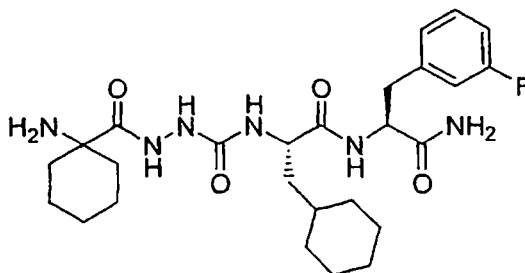
Ejemplo 3

1-(2S-2-Aminopropionil)-1-metil-4-(2S-3-fenilpropan-2-il-amida)semicarbazida

Partiendo de 315 mg de resina (0,095 mmol), siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 2, excepto sustituyendo FmocNHNH₂ por FmocN(Me)NH₂ (preparado de acuerdo con el procedimiento de J. Org. Chem., 1999, 64, 7388-7394). Preactivación con CDI realizada durante 3 h en lugar de solo 1 h. Sólido blanco. Rendimiento: 13,3 mg (46%); HPLC: R_t = 2,71 min. (>99%); ¹H RMN (DMSO-d₆, 250 MHz) δ 8,64 (s, 1 H), 8,10 (a, 2 H), 7,59 (s, 1 H), 7,31-7,14 (m, 6 H), 6,88 (a, 1 H), 4,43-4,35 (m, 1 H), 3,50 (1 H, oculto bajo la señal del agua), 3,09-3,05 (m, 1 H), 2,90 (s, 3 H), 2,84-2,74 (m, 1 H), 1,30-1,18 (a, 3 H); EN-EM: masa calculada para C₁₄H₂₂N₅O₃ 308,2 (MH⁺). Encontrado m/z 308,0.

Los Ejemplos 4-26 se prepararon todos usando la resina TentaGelS-NH₂ (L=0,41 mmol/g, 150 mg, 0,062 mmol) derivatizada con el enlazador de Rink. El acoplamiento de derivados aminoácidos individuales se realizó usando TBTU o química de Pfp-éster, como se describe en el Ejemplo 1 y en Materiales y Procedimientos. El enlace de semicarbazida se formó usando Fmoc-NHNH-COIm, como se describe en el Ejemplo 2. El lavado, escisión y purificación por HPLC se realizaron como se indica en el Ejemplo 1c.

Ejemplo 4

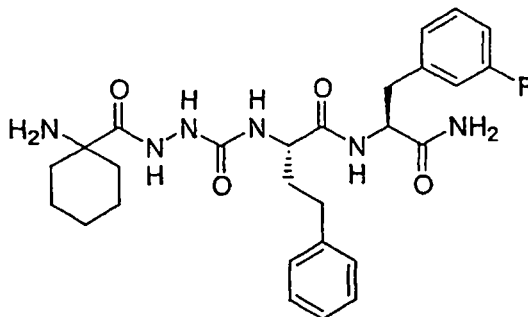
1-(1-Aminociclohexano-1-carbonil)-4-[2S-N-[2S-3-(m-fluorofenil)propan-2-il-amida]-3-ciclohexilpropan-2-il-amida]semicarbazida

ES 2 308 181 T3

Sólido blanco. Rendimiento: 19,9 mg (62%); HPLC: $R_t = 4,10$ min. (>99%); ^1H RMN (DMSO- d_6 /D $_2$ O 10:1, 250 MHz) δ 7,32-7,23 (m, 1 H), 7,05-6,94 (m, 3 H), 4,46-4,37 (m, 1 H), 4,07-4,01 (m, 1 H), 3,06-2,98 (dd, $J = 5,0, 13,8$, 1 H), 2,86-2,77 (dd, $J = 9,2, 13,8$, 1 H), 2,05-1,96 (m, 2 H), 1,74-1,15 (m, 19 H), 1,07-0,74 (m, 2 H); EN-EM: masa calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{FN}_6\text{O}_4$ 519,3 (MH $^+$). Encontrado m/z 519,1.

Ejemplo 5

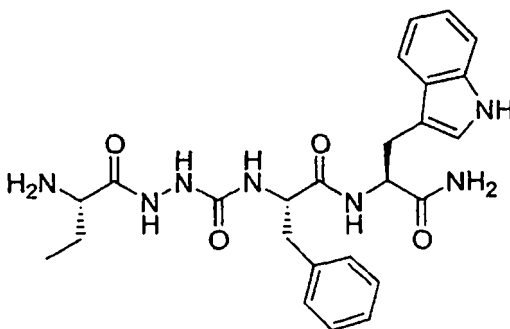
1-(1-Aminociclohexano-1-carbonil)-4-[2S-N-[2S-3-(m-fluorofenil)propan-2-il-amida]-4-fenilbutan-2-il-amida]semi-carbazida



Sólido blanco. Rendimiento: 16,9 mg (52%); HPLC: $R_t = 4,21$ min. (>99%); ^1H RMN (DMSO- d_6 /D $_2$ O 10:1, 250 MHz) δ 7,33-6,95 (m, 9 H), 4,50-4,44 (m, 1 H), 4,13-4,07 (m, 1 H), 3,09-3,02 (dd, $J = 5,0, 13,8$, 1 H), 2,88-2,79 (dd, $J = 9,7, 13,8$, 1 H), 2,53-2,44 (2 H, parcialmente bajo la señal de DMSO), 2,07-1,99 (m, 2 H), 1,87-1,14 (m, 10 H); EN-EM: masa calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{FN}_6\text{O}_4$ 527,3 (MH $^+$). Encontrado m/z 527,0.

Ejemplo 6

1-(2S-2-Aminobutanoil)-4-[2S-N-[2S-3-(indol-3-il)propan-2-il-amida]-3-fenilpropan-2-il-amida]semicarbazida

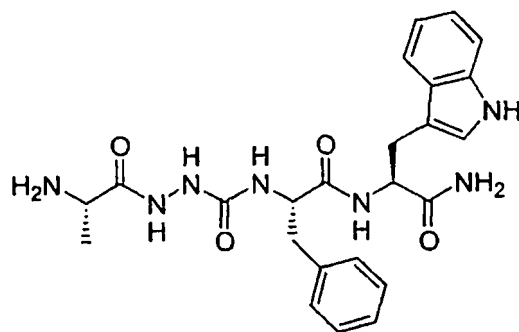


Sólido blanco. Rendimiento: 13,3 mg (44%); HPLC: $R_t = 3,64$ min. (>99%); ^1H RMN (D $_2$ O, 250 MHz) δ 7,66-7,63 (d, $J = 7,6$, 1 H), 7,52-7,49 (d, $J = 8,0$, 1 H), 7,34-7,13 (m, 6 H), 7,01-6,97 (m, 2 H), 4,61-4,56 (m, 1 H), 4,35-4,29 (t, $J = 7,4$, 1 H), 4,02-3,96 (t, $J = 6,6$, 1 H), 3,36-3,28 (dd, $J = 5,9, 14,7$, 1 H), 3,19-3,10 (dd, $J = 8,4, 14,7$, 1 H), 2,88-2,77 (m, 2 H), 1,99-1,87 (m, 2 H), 1,04-0,98 (t, $J = 7,6$, 3 H); EN-EM: masa calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}_4$ 494,2 (MH $^+$). Encontrado m/z 494,0.

ES 2 308 181 T3

Ejemplo 7

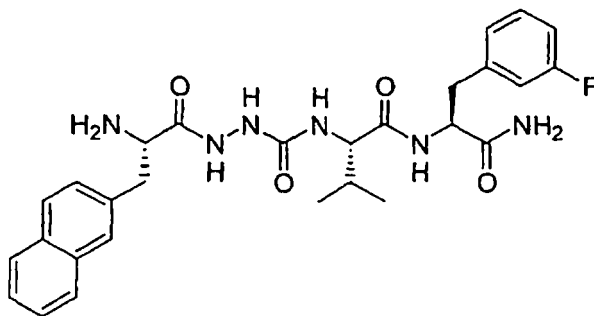
1-(2S-2-Aminopropanoil)-4-[2S-N-[2S-3-(indol-3-il)propan-2-il-amida]-3-fenilpropan-2-il-amida]semicarbazida



Sólido blanco. Rendimiento: 13,1 mg (44%); HPLC: $R_t = 3,56$ min. (>99%); ^1H RMN (D_2O , 250 MHz) δ 7,69-7,66 (d, $J = 7,6$, 1 H), 7,42-7,39 (d, $J = 7,9$, 1 H), 7,31-7,02 (m, 8 H), 4,56-4,41 (m, 2 H), 3,91-3,75 (1H, parcialmente bajo la señal del agua), 3,24-3,16 (dd, $J = 5,3$, 14,6, 1 H), 3,09-2,99 (m, 2 H), 2,86-2,77 (dd, $J = 8,1$, 13,8, 1 H), 1,44-1,41 (d, $J = 7,0$, 3H; señal isomérica minoritaria observada); EN-EM: masa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_7\text{O}_4$ 480,2 (MH^+). Encontrado m/z 480,1.

Ejemplo 8

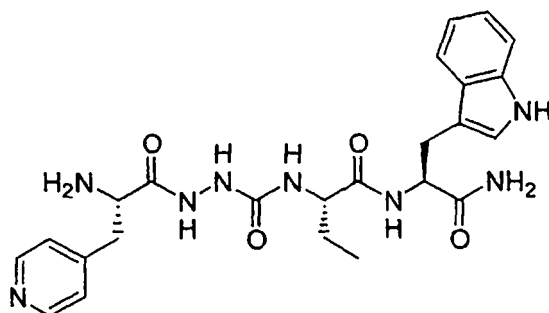
1-(2S-3-Naftil-2-propanoil)-4-[2S-N-[2S-3-(m-fluorofenil)propan-2-il-amida]3-metilbutan-2-il-amida]semicarbazida



Sólido blanco. Rendimiento: 20,5 mg (62%); HPLC: $R_t = 4,11$ min. (>95%); ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6/\text{D}_2\text{O}$ 10:1, 250 MHz) δ 7,92-7,81 (m, 4 H), 7,34-7,31 (d, $J = 7,9$, 1 H), 7,55-7,43 (m, 3 H), 7,34-7,25 (m, 1 H), 7,10-6,95 (m, 3 H), 4,50-4,45 (m, 1 H), 4,13-4,08 (m, 1 H), 4,03-4,01 (d, $J = 6,0$, 1 H), 3,36-3,28 (dd, $J = 5,7$, 14,4, 1 H), 3,21-3,13 (dd, $J = 7,5$, 14,4, 1 H), 3,06-2,95 (dd, $J = 5,3$, 13,8, 1 H), 2,88-2,79 (dd, $J = 9,4$, 13,8, 1 H), 1,99-1,86 (m, 1 H), 0,80-0,71 (dd, $J = 6,6$, 6 H); EN-EM: masa calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{FN}_6\text{O}_4$ 537,3 (MH^+). Encontrado m/z 537,0.

Ejemplo 9

1-[2S-2-Amino-3-(4-piridil)propanoil]-4-[2S-N-(2S-3-(indol-3-il)propan-2-il-amida)-butan-2-il-amida]semicarbazida

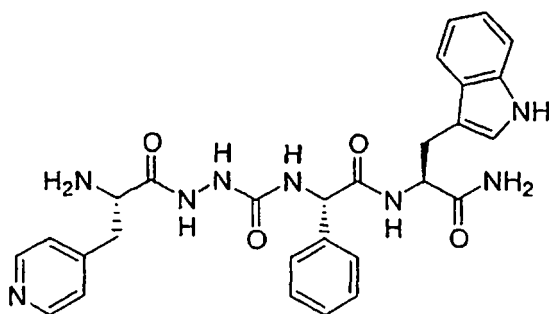


ES 2 308 181 T3

Sólido blanco. Rendimiento: 13,8 mg (45%); HPLC: $R_t = 2,91$ min. (>99%); ^1H RMN (DMSO- d_6 /D $_2$ O 10:1, 250 MHz) δ 8,79-8,76 (d, $J = 6,6$, 2 H), 7,87-7,84 (d, $J = 6,6$, 2 H), 7,62-7,59 (d, $J = 7,5$, 1 H), 7,34-7,31 (d, $J = 6,9$, 1 H), 7,13-6,95 (m, 3 H), 4,51-4,45 (m, 1 H), 4,20-4,14 (m, 1 H), 4,09-4,04 (dd, $J = 5,3$, 7,5, 1 H), 3,41-3,20 (m, 2 H), 3,17-3,09 (dd, $J = 5,3$, 14,8, 1 H), 3,01-2,92 (dd, $J = 8,2$, 14,8, 1 H), 1,70-1,40 (m, 2 H), 0,81-0,75 (t, $J = 7,2$, 3 H); EN-EM: masa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_8\text{O}_4$ 495,2 (MH^+). Encontrado m/z 495,0.

Ejemplo 10

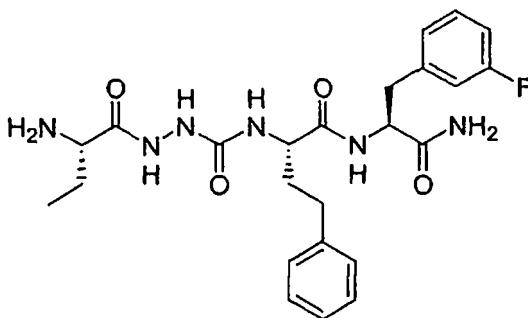
1-[2S-2-Amino-3-(4-piridil)propanoil]-4-[2S-N-(2S-3-(indol-3-il)propan-2-il-amida)-2-feniletan-2-il-amida]semicarbazida



Sólido blanco. Rendimiento: 18,9 mg (57%); HPLC: $R_t = 3,26$ min.(>36%)/3,36 min.(>63%); picos isobáricos; ^1H RMN (DMSO- d_6 /D $_2$ O 10:1, 250 MHz) δ 8,80-8,73 (m, 2 H), 7,89-7,84 (m, 2 H), 7,62-7,54 (m, 1 H), 7,36-6,88 (m, 9 H), 5,38 (s, 0,5 H), 5,32 (s, 0,5 H), 4,53-4,37 (m, 1 H), 4,21-4,15 (m, 1 H), 3,42-2,86 (m, 4 H); EN-EM: masa calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_8\text{O}_4$ 543,2 (MH^+). Encontrado m/z 543,0.

Ejemplo 11

1-(2S-2-Aminobutanoil)-4-[2S-N-[2S-3-(m-fluorofenil)propan-2-il-amida]-4-fenilbutan-2-il-amida]semicarbazida

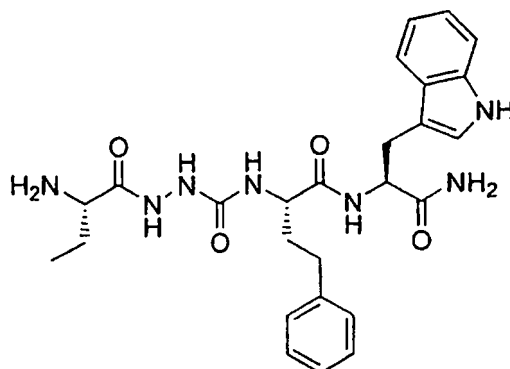


Sólido blanco. Rendimiento: 21,6 mg (54%); HPLC: $R_t = 4,17$ min. (>99%); ^1H RMN (D $_2$ O, 250 MHz) δ 7,22-6,72 (m, 9 H), 4,53-4,45 (m, 1 H), 3,92-3,81 (m, 2 H), 3,15-3,07 (dd, $J = 5,3$, 14,4, 1 H), 2,85-2,75 (dd, $J = 10,4$, 14,4, 1 H), 2,32-2,26 (t, $J = 7,8$, 2 H), 1,88-1,59 (m, 4 H), 0,92-0,81 (t, $J = 7,5$, 3 H); EN-EM: masa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{FN}_6\text{O}_4$ 487,24 (MH^+). Encontrado m/z 487,2

ES 2 308 181 T3

Ejemplo 12

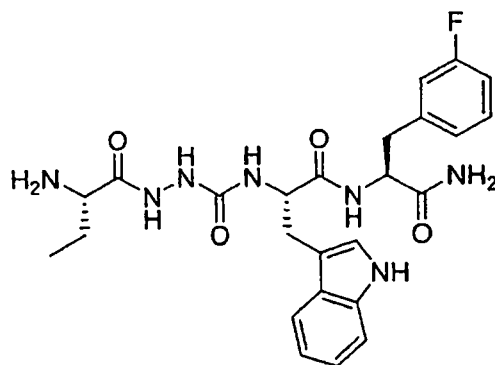
1-(2S-2-Aminobutanoil)-4-[2S-N-[2S-3-(indol-3-il)propan-2-il-amida]-4-fenilbutan-2-il-amida]semicarbazida



Sólido blanco. Rendimiento: 14 mg (44%); HPLC: $R_t = 4,03$ min. (>98%); ^1H RMN (CD_3OD , 250 MHz) δ 7,74-7,55 (d, $J = 7,0$, 1 H), 7,33-7,00 (m, 8 H), 4,79-4,70 (m, 1 H), 4,17-4,12 (dd, $J = 5,3$, 8,2, 1 H), 3,88-3,83 (t, $J = 6,6$, 1 H), 3,43-3,32 (m, 1 H, parcialmente oculto bajo la señal del metanol), 3,22-3,12 (dd, $J = 8,6$, 14,7, 1 H), 2,58-2,49 (t, $J = 8,5$, 2 H), 2,05-1,69 (m, 4 H), 1,14-1,08 (t, $J = 7,5$, 3 H); EN-EM: masa calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_7\text{O}_4$ 508,3 (MH^+). Encontrado m/z 508,5.

Ejemplo 13

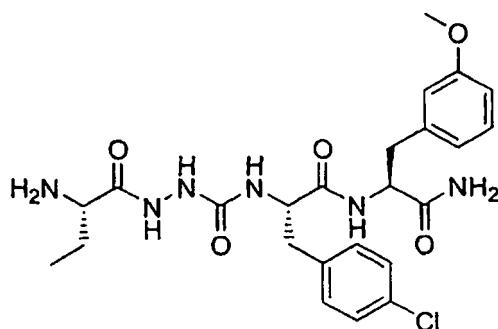
1-(2S-2-Aminobutanoil)-4-[2S-N-[2S-3-(m-fluorofenil)propan-2-il-amida]-3-(indol-3-il)propan-2-il-amida]semicarbazida



Sólido blanco. Rendimiento: 13 mg (41%); HPLC: $R_t = 3,97$ min. (>99%); ^1H RMN (CD_3OD , 250 MHz) δ 7,73-7,70 (d, $J = 7,3$, 1 H), 7,49-7,03 (m, 8 H), 4,75-4,68 (m, 1 H), 4,63-4,58 (t, $J = 7,0$, 1 H), 3,93-3,88 (m, 1 H), 3,35-3,17 (m, 3 H), 3,04-2,95 (dd, $J = 8,4$, 13,8, 1 H), 2,11-1,92 (m, 2 H), 1,23-1,15 (t, $J = 7,5$, 3 H); EN-EM: masa calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{FN}_7\text{O}_4$ 512,3 (MH^+). Encontrado m/z 512,4

Ejemplo 14

1-(2S-2-Aminobutanoil)-4-[2S-N-[2S-3-(m-metoxifenil)propan-2-il-amida]-3-(p-clorofenil)propan-2-il-amida]semicarbazida

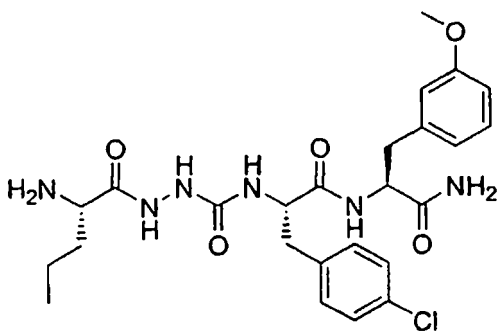


ES 2 308 181 T3

Sólido blanco. Rendimiento: 12 mg (38%); HPLC: $R_t = 4,14$ min. (>96%); ^1H RMN (CD_3OD , 250 MHz; una señal oculta bajo el pico del agua) δ 7,41-7,18 (m, 5 H), 6,98-6,89 (m, 4 H), 4,78-4,70 (m, 1 H), 4,62-4,44 (dd, $J = 5,6, 7,8$, 1 H), 3,33-2,91 (m, 4 H), 2,17-1,88 (m, 2 H), 1,29-1,18 (t, $J = 7,6, 3$ H); EN-EM: masa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{ClN}_6\text{O}_5$ 519,2 (MH^+). Encontrado m/z 519,4.

Ejemplo 15

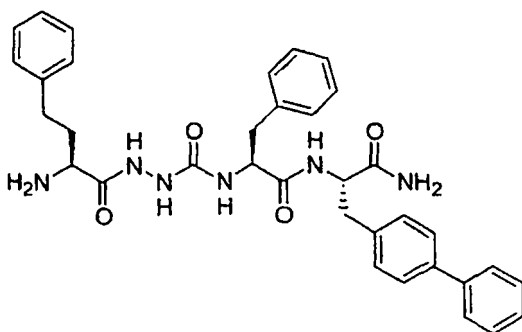
1-(2S-2-Aminopentanoil)-4-[2S-N-[2S-3-(m-metoxifenil)propan-2-il-amida]-3-(p-clorofenil)propan-2-il-amida]semi-carbazida



Sólido blanco. Rendimiento: 18 mg (33%); HPLC: $R_t = 4,21$ min. (>98%); EN-EM: masa calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{ClN}_6\text{O}_5$. 533,2 (MH^+) Encontrado m/z 533,4.

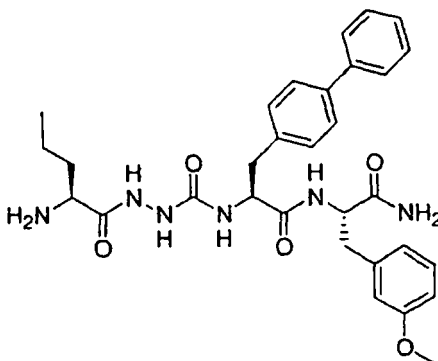
Ejemplo 16

1-(2S-2-amino-4-fenilbutanoil)-4-[2S-N-[2S-3-(1,1'-bifenil-4-il)propan-2-il-amida]-3-fenilpropan-2-il-amida]semi-carbazida



Ejemplo 17

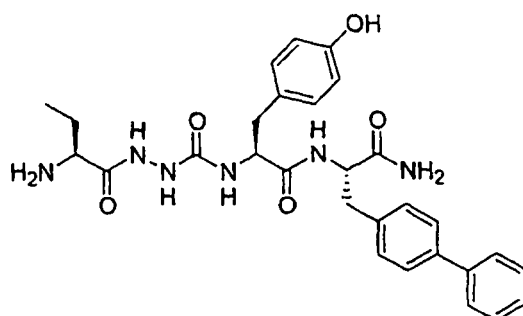
1-(2S-2-aminopentanoil)-4-[2S-N-[2S-3-(m-metoxifenil)propan-2-il-amida]-3-(1,1'-bifenil-4-il)propan-2-il-amida]semicarbazida



ES 2 308 181 T3

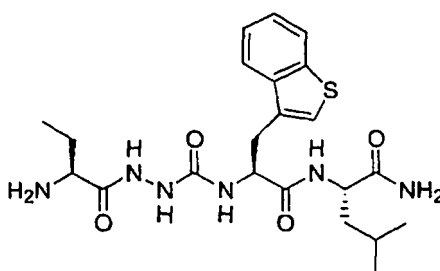
Ejemplo 18

1-(2S-2-aminobutanoil)-4-[2S-N-[2S-3-(1,1'-bifenil-4-il)propan-2-il-amida]-3-(p-hidroxifenil)propan-2-il-amida]semicarbazida



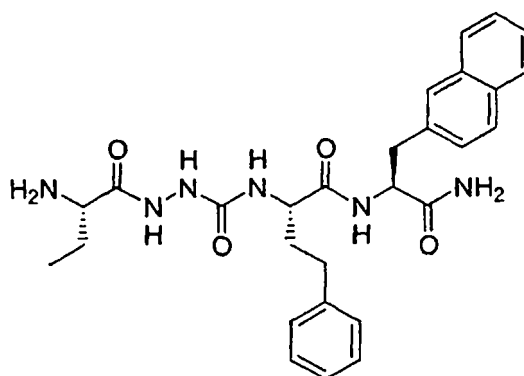
Ejemplo 19

1-(2S-2-aminobutanoil)-4-[2S-N-[2S-4-metilpentan-2-il-amida]-3-(benzo[b]tiofen-3-il)propan-2-il-amida]semicarbazida



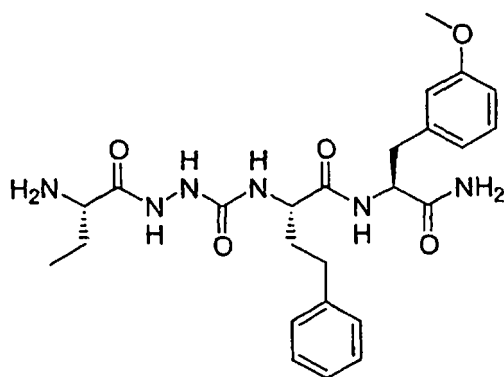
Ejemplo 20

1-(2S-2-Aminobutanoil)-4-[2S-N-[2S-3-(2-naftil)propan-2-il-amida]-4-fenilbutan-2-il-amida]semicarbazida



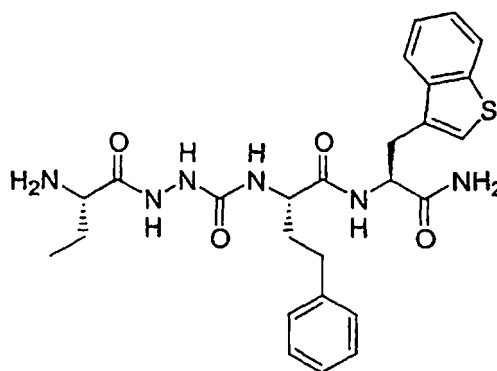
Ejemplo 21

1-(2S-2-Aminobutanoil)-4-[2S-N-[2S-3-(m-metoxifenil)propan-2-il-amida]-4-fenil]butan-2-il-amida]semicarbazida



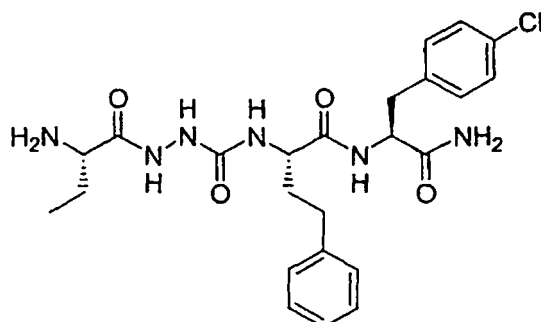
Ejemplo 22

1-(2S-2-Aminobutanoil)-4-[2S-N-[2S-3-(benzo[b]tiofen-3-il)propan-2-il-amida]-4-fenil]butan-2-il-amida]semicarbazida



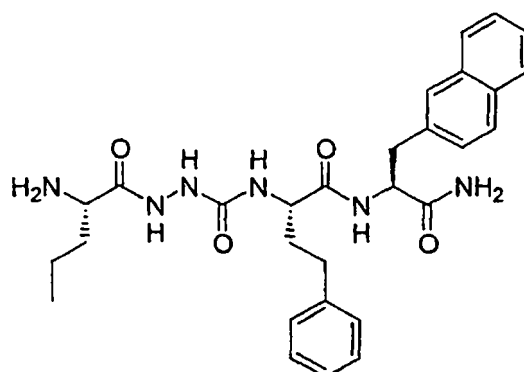
Ejemplo 23

1-(2S-2-Aminobutanoil)-4-[2S-N-[2S-3-(p-clorofenil)propan-2-il-amida]-4-fenil]butan-2-il-amida]semicarbazida



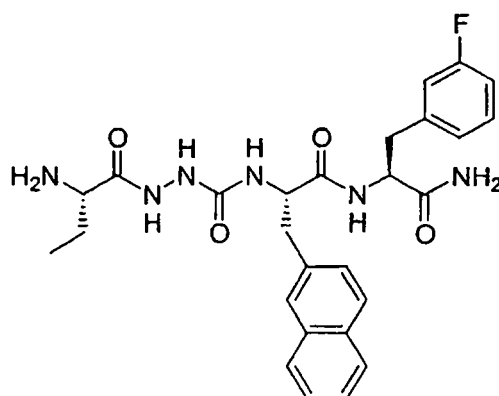
Ejemplo 24

1-(2S-2-Aminopentanoil)-4-[2S-N-[2S-3-(2-naftil)propan-2-il-amida]-4-fenilbutan-2-il-amida]semicarbazida



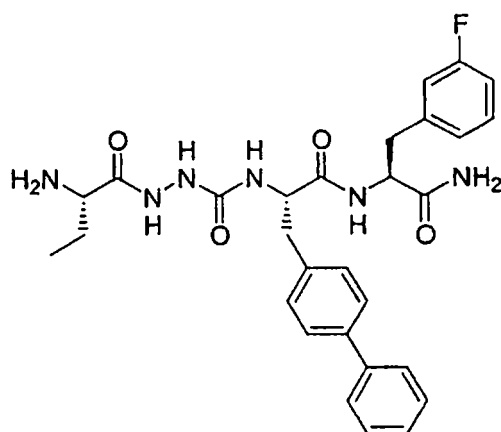
Ejemplo 25

1-(2S-2-Aminobutanoil)-4-[2S-N-[2S-3-(m-fluorofenil)propan-2-il-amida]-3-(2-naftil)propan-2-il-amida]semicarbazida

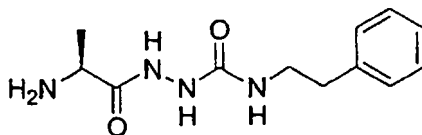


Ejemplo 26

1-(2S-2-Aminobutanoil)-4-[2S-N-[2S-3-(m-fluorofenil)propan-2-il-amida]-3-(1,1'-bifenil-4-il)propan-2-il-amida]semicarbazida



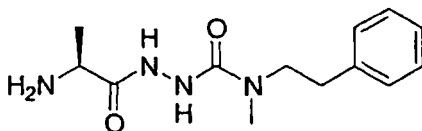
Ejemplo 27

1-(2S-2-Aminopropionil)-4-(2-feniletil)semicarbazida

Esquema 2: a) Preparación de W-Boc-L-alaninahidrazida: se añadió CDI (4,71 g, 29,1 mmol) lentamente a una solución de N^α-Boc-L-alanina (5,0 g, 26,4 mmol) en 50 ml THF seco. Después de la adición la solución se agitó durante 30 min. Después, se añadió hidrazina monohidrato (3,85 ml, 79,3 mmol) y la solución resultante se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y el sólido blanco se disolvió en 1,4-dioxano y se liofilizó durante una noche. El producto bruto se suspendió en éter dietílico, se enfrió a -18°C y se filtró. El filtrado se secó al vacío durante una noche produciendo 5,6 g (104%) de producto bruto. El sólido era una mezcla de imidazol y el producto deseado (imidazol:producto 2:1, determinada por ¹H RMN) y se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (DMSO-d₆ intercambiado con D₂O, 250 MHz) δ 3,96-3,85 (m, 1 H), 1,39-1,31 (s, 6 H), 1,18-1,10 (d, J = 7,2, 3 H).

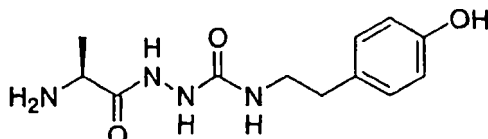
b) Se añadió CDI (44 mg, 0,27 mmol) a una solución de AP-Boc-L-alaninahidrazida (59,9 mg, 0,295 mmol) en 1,0 ml de THF seco. La solución resultante se agitó durante una noche y se añadió 2-feniletilamina (0,27 mmol) disuelta en 0,5 ml de THF seco. La mezcla de reacción se agitó durante una noche, y después se concentró. El residuo se trató con 1 ml de TFA al 95%/H₂O durante 5 min, y se concentró seguido de purificación por HPLC preparativa. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 45 mg (66%); HPLC: R_t = 3,11 min. (>99%); ¹H RMN (D₂O, 250 MHz) δ (se observó rotamería) 7,37-7,21 (m, 5 H), 4,10-4,02 (c, J = 7,2, 1 H), 3,40-3,31 (td, J = 6,9, 2,51, 2 H), 2,79-2,72 (t, J = 6,9, 2 H), 1,50-1,45 (d, J = 7,2, 3 H); EN-EM: masa calculada para C₁₂H₁₈N₄O₂ 251,1 (MH⁺). Encontrado m/z 251,0.

Ejemplo 28

1-(2S-2-Aminopropionil)-4-(2-feniletil)-4-metilsemicarbazida

Esquema 2: siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 27, excepto sustituyendo 2-feniletilamina por N-metil-2-feniletilamina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 29 mg (41%); HPLC: R_t = 3,17 min. (>99%); ¹H RMN (D₂O, 250 MHz) δ (se observó rotamería) 7,37-7,20 (m, 5 H), 4,15-4,04 (c, J = 7,2, 1 H), 3,54-3,45 (m, 2 H), 2,87-2,75 (m, 5 H), 1,54-1,49 (d, J = 7,2, 3 H); EN-EM: masa calculada para C₁₃H₂₁N₄O₂ 265,2 (MH⁺). Encontrado m/z 265,0.

Ejemplo 29

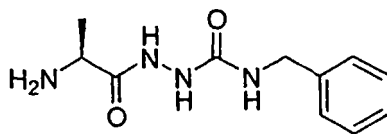
1-(2S-2-Aminopropionil)-4-[2-(p-hidroxifenil)etil]semicarbazida

Esquema 2: siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 27, excepto sustituyendo 2-feniletilamina por triamina (disuelta en DMF). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 20 mg (28%); HPLC: R_t = 2,46 min. (>99%); ¹H RMN (D₂O, 250 MHz) δ (se observó rotamería) 7,15-7,07 (m, 2 H), 6,84-6,76 (m, 2 H), 4,10-4,01 (c, J = 7,2, 1 H), 3,35-3,25 (td, J = 6,9, 3,14, 2 H), 2,71-2,63 (t, 6,9, 2 H), 1,50-1,43 (d, J = 7,2, 3 H); EN-EM: masa calculada para C₁₂H₁₉N₄O₃ 267,1 (MH⁺). Encontrado m/z 267,0.

ES 2 308 181 T3

Ejemplo 30

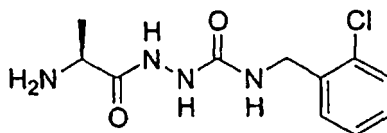
1-(2S-2-Aminopropionil)-4-bencilsemicarbazida



Esquema 2: siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 27, excepto sustituyendo 2-feniletilamina por bencilamina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 23 mg (36%); HPLC: R_t = 2,57 min. (>99%); ^1H RMN (D_2O , 250 MHz) δ (se observó rotamería) 7,40-7,23 (m, 5 H), 4,34-4,29 (s, 2 H), 4,15-4,05 (c, J = 7,2, 1 H), 1,55-1,49 (d, J = 7,2, 3 H); EN-EM: masa calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_2$ 237,1 (MH^+). Encontrado m/z 237,0.

Ejemplo 31

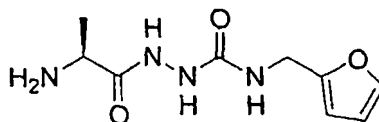
1-(2S-2-Aminopropionil)-4-(o-clorobencil)semicarbazida



Esquema 2: siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 27, excepto sustituyendo 2-feniletilamina por o-clorobencilamina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 24 mg (33%); HPLC: R_t = 3,02 min. (>99%); ^1H RMN (D_2O , 250 MHz) δ (se observó rotamería) 7,23-7,01 (m, 4 H), 4,20-4,15 (s, 2 H), 3,94-3,84 (c, J = 7,2, 1 H), 1,35-1,27 (d, J = 7,2, 3 H); EN-EM: masa calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{Cl}_4\text{O}_2$ 271,1 (MH^+). Encontrado m/z 271,0.

Ejemplo 32

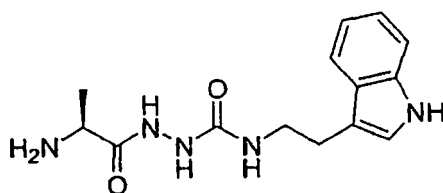
1-(2S-2-Aminopropionil)-4-(2-furfuril)semicarbazida



Esquema 2: siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 27, excepto sustituyendo 2-feniletilamina por furfurilamina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 6 mg (10%); HPLC (15 min. gradiente): R_t = 1,80 min. (>99%); ^1H RMN (D_2O , 250 MHz) δ (se observó rotamería) 7,44-7,37 (m, 1 H), 6,39-6,34 (m, 1 H), 6,26-6,22 (m, 1 H), 4,30-4,26 (s, 2 H), 4,16-4,05 (c, J = 7,2, 1 H), 1,55-1,47 (d, J = 7,2, 3 H); EN-EM: masa calculada para $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_3$ 227,1 (MH^+). Encontrado m/z 227,0.

Ejemplo 33

1-(2S-2-Aminopropionil)-4-[2-(3-indolil)etil]semicarbazida



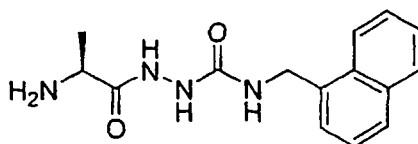
Esquema 2: siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 27, excepto sustituyendo 2-feniletilamina por triptamina. Se aplicaron los siguientes cambios: CDI (22 mg, 0,14 mmol), AP-Boc-L-alaninahidrazida (45 mg, 0,22 mmol) en 0,5 ml de THF seco, triptamina (22 mg, 0,14 mmol) en 100 μl de DMF. El compuesto del título se obtuvo en forma

ES 2 308 181 T3

de un sólido blanco. Rendimiento: 13 mg (17%); HPLC: $R_t = 3,11$ min. (>99%); ^1H RMN (D_2O , 250 MHz) δ (se observó rotamería) 7,68-7,61 (m, 1 H), 7,48-7,42 (m, 1 H), 7,27-7,06 (m, 3 H), 4,09-3,97 (c, $J = 7,2$, 1 H), 3,46-3,37 (td, $J = 6,9$, 3,14, 2 H), 2,95-2,87 (t, $J = 6,9$, 2 H), 1,48-1,41 (d, $J = 7,2$, 3 H); EN-EM: masa calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_2$ 290,2 (MH^+). Encontrado m/z 290,2.

Ejemplo 34

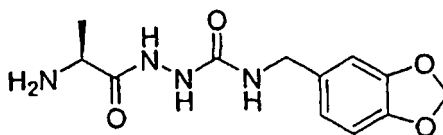
1-(2S-2-Aminopropionil)-4-(1-naftilmetil)semicarbazida



Esquema 2: siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 27, excepto sustituyendo 2-feniletilamina por 1-naftilmetilamina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 42 mg (55%); HPLC: $R_t = 3,50$ min. (>97%); ^1H RMN (D_2O , 250 MHz) δ (se observó rotamería) 8,03-7,81 (m, 3 H), 7,63-7,40 (m, 4 H), 4,79-4,74 (s, 2 H), 4,13-4,03 (c, $J = 7,2$, 1 H), 1,52-1,45 (d, $J = 7,2$, 3 H); EN-EM: masa calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2$ 287,0 (MH^+). Encontrado m/z 287,0.

Ejemplo 35

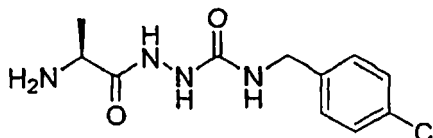
1-(2S-2-Aminopropionil)-4-piperonilsemicarbazida



Esquema 2: siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 27, excepto sustituyendo 2-feniletilamina por piperonilamina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 14 mg (19%); HPLC: $R_t = 2,70$ min. (>95%); ^1H RMN (D_2O , 250 MHz) δ (se observó rotamería) 6,85-6,72 (m, 3 H), 5,91-5,88 (s, 2 H), 4,23-4,20 (s, 2 H), 4,16-4,05 (c, $J = 7,2$, 1 H), 1,55-1,48 (d, $J = 7,2$, 3 H); EN-EM: masa calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_4$ 281,1 (MH^+). Encontrado m/z 280,9.

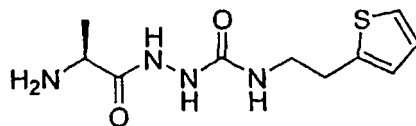
Ejemplo 36

1-(2S-2-Aminopropionil)-4-(p-clorobencil)semicarbazida



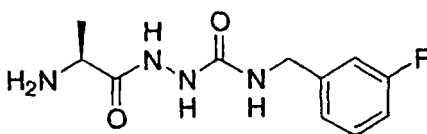
Esquema 2: siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 27, excepto sustituyendo 2-feniletilamina por p-clorobencilamina. Se aplicaron los siguientes cambios: CDI (44 mg, 0,27 mmol), *N*-Boc-L-alaninahidrazida (90 mg, 0,25 mmol), 4-clorobencilamina (35 μl , 0,44 mmol). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 52 mg (71%); HPLC: $R_t = 3,30$ min. (>97%); ^1H RMN (D_2O , 250 MHz) δ (se observó rotamería) 7,37-7,30 (m, 2 H), 7,27-7,19 (m, 2 H), 4,31-4,26 (s, 2 H), 4,16-4,05 (c, $J = 7,2$, 1 H), 1,55-1,49 (d, $J = 7,2$, 3 H); EN-EM: masa calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{ClN}_4\text{O}_2$ 271,1 (MH^+). Encontrado m/z 271,1.

Ejemplo 37

1-(2S-2-Aminopropionil)-4-[2-(tiofen-2-il)etil]semicarbazida

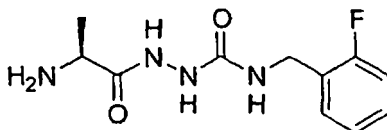
Esquema 2: siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 27, excepto sustituyendo 2-feniletilamina por 2-(tiofen-2-il)etilamina. Se aplicaron los siguientes cambios: CDI (44 mg, 0,27 mmol), AP-Boc-L-alaninahidrazida (90 mg, 0,44 mmol), 2-tiofenoetilamina (35 μ l, 0,27 mmol). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 47 mg (67%); HPLC: R_t = 2,72 min. (>91%); ^1H RMN (D_2O , 250 MHz) δ (se observó rotamería) 7,28-7,22 (m, 1 H), 7,00-6,94 (m, 1 H), 6,90-6,86 (m, 1 H), 4,12-4,02 (c, J = 7,2, 1 H), 3,45-3,32 (td, J = 6,5, 3,5, 2 H), 3,03-2,93 (t, J = 6,6, 2 H), 1,52-1,47 (d, J = 7,2, 3 H); EN-EM: masa calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ 257,1 (MH^+). Encontrado m/z 257,2.

Ejemplo 38

1-(2S-2-Aminopropionil)-4-(m-fluorobencil)semicarbazida

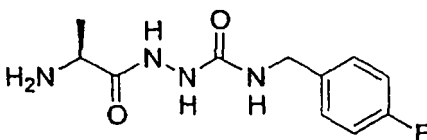
Esquema 2: siguiendo el procedimiento general del ejemplo 27, excepto sustituyendo 2-feniletilamina por 3-fluorobencilamina. Se aplicaron los siguientes cambios: CDI (44 mg, 0,27 mmol, 1,1 equiv.), AP-Boc-L-alanina (50 mg, 0,25 mmol, 1,0 equiv.), 3-fluorobencilamina (31 μ l, 0,27 mmol, 1,1 equiv.). Rendimiento: 34 mg (55%); HPLC: R_t = 2,71 min. (>99%); ^1H RMN (D_2O , 250 MHz) δ (se observó rotamería) 7,42-7,27 (m, 1 H), 7,11-6,94 (m, 3 H), 4,34-4,29 (s, 2 H), 4,17-4,01 (m, 1 H), 1,61-1,53 (d, J = 7,2, 3 H); EN-EM: masa calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}_2$ 255,1 (MH^+). Encontrado m/z 255,1.

Ejemplo 39

1-(2S-2-Aminopropionil)-4-(o-fluorobencil)semicarbazida

Esquema 2: siguiendo el procedimiento general del ejemplo 27, excepto sustituyendo 2-feniletilamina por 2-fluorobencilamina. Se aplicaron los siguientes cambios: CDI (44 mg, 0,27 mmol, 1,1 equiv.), AP-Boc-L-alanina (50 mg, 0,25 mmol, 1,0 equiv.), 2-fluorobencilamina (31 μ l, 0,27 mmol, 1,1 equiv.). Rendimiento: 27 mg (44%); HPLC: R_t = 2,59 min. (>99%); ^1H RMN (D_2O , 250 MHz) δ (se observó rotamería) 7,38-7,28 (m, 2 H), 7,22-7,07 (m, 2 H), 4,41-4,37 (s, 2 H), 4,21-4,08 (m, 1 H), 1,61-1,53 (d, J = 7,2, 3 H); EN-EM: masa calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}_2$ 255,1 (MH^+). Encontrado m/z 255,1.

Ejemplo 40

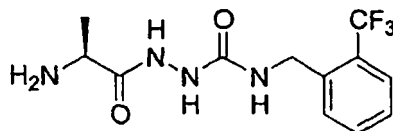
1-(2S-2-Aminopropionil)-4-(p-fluorobencil)semicarbazida

ES 2 308 181 T3

Esquema 2: siguiendo el procedimiento general del ejemplo 27, excepto sustituyendo 2-feniletilamina por 4-fluorobencilamina. Se aplicaron los siguientes cambios: CDI (44 mg, 0,27 mmol, 1,1 equiv.), AP-Boc-L-alanina (50 mg, 0,25 mmol, 1,0 equiv.), 4-fluorobencilamina (31 μ l, 0,27 mmol, 1,1 equiv.). Rendimiento: 39 mg (62%); HPLC: R_t = 2,70 min. (>99%); ^1H RMN (D_2O , 250 MHz) δ (se observó rotamería) 7,39-7,31 (m, 2 H), 7,22-7,10 (m, 2 H), 4,40-4,33 (s, 2 H), 4,28-4,15 (m, 1 H), 1,61-1,53 (d, J = 7,2, 3 H); EN-EM: masa calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}_2$ 255,1 (MH^+). Encontrado m/z 255,1.

Ejemplo 41

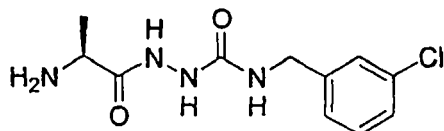
1-(2S-2-Aminopropionil)-4-(o-trifluorometilbencil)semicarbazida



Esquema 2: siguiendo el procedimiento general del ejemplo 27, excepto sustituyendo 2-feniletilamina por 2-trifluorometilbencilamina. Se aplicaron los siguientes cambios: CDI (44 mg, 0,27 mmol, 1,1 equiv.), N^x -Boc-L-alanina (50 mg, 0,25 mmol, 1,0 equiv.), 2-trifluorometilbencilamina (38 μ l, 0,27 mmol, 1,1 equiv.). Rendimiento: 31 mg (41%); HPLC: R_t = 3,37 min. (>98%); ^1H RMN (D_2O , 250 MHz) δ (se observó rotamería) 7,85-7,46 (m, 4 H), 4,54-4,52 (s, 2 H), 4,22-4,08 (c, J = 7,2, 1 H), 1,61-1,53 (d, J = 7,2, 3 H); EN-EM: masa calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ 305,1 (MH^+). Encontrado m/z 305,1.

Ejemplo 42

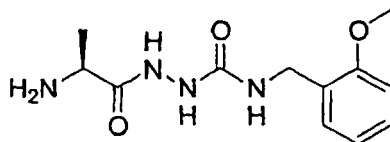
1-(2S-2-Aminopropionil)-4-(m-clorobencil)semicarbazida



Esquema 2: siguiendo el procedimiento general del ejemplo 27, excepto sustituyendo 2-feniletilamina por 3-clorobencilamina. Se aplicaron los siguientes cambios: CDI (44 mg, 0,27 mmol, 1,1 equiv.), AP-Boc-L-alanina (50 mg, 0,25 mmol, 1,0 equiv.), 3-clorobencilamina (34 μ l, 0,27 mmol, 1,1 equiv.). Rendimiento: 47 mg (70%); HPLC: R_t = 3,17 min. (>98%); ^1H RMN (D_2O , 250 MHz) δ (se observó rotamería) 7,31-7,21 (m, 3 H), 7,18-7,11 (m, 1 H), 4,31-4,26 (s, 2 H), 4,16-4,05 (m, J = 7,2, 1 H), 1,61-1,53 (d, J = 7,2, 3 H); EN-EM: masa calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_2$ 271,1 (MH^+). Encontrado m/z 271,1.

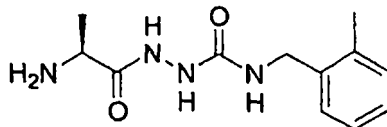
Ejemplo 43

1-(2S-2-Aminopropionil)-4-(o-metoxibencil)semicarbazida



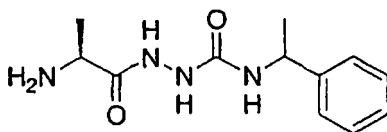
Esquema 2: siguiendo el procedimiento general del ejemplo 27, excepto sustituyendo 2-feniletilamina por 2-metoxibencilamina. Se aplicaron los siguientes cambios: CDI (44 mg, 0,27 mmol, 1,1 equiv.), AP-Boc-L-alanina (50 mg, 0,25 mmol, 1,0 equiv.), 2-metoxibencilamina (36 μ l, 0,27 mmol, 1,1 equiv.). Rendimiento: 35 mg (53%); HPLC: R_t = 2,91 min. (>97%); ^1H RMN (D_2O , 250 MHz) δ (se observó rotamería) 7,33-7,21 (m, 2 H), 7,09-6,99 (m, 2 H), 4,31-4,28 (s, 2 H), 4,16-4,05 (m, 1 H), 1,61-1,53 (d, J = 7,2, 3 H); EN-EM: masa calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$ 267,1 (MH^+). Encontrado m/z 267,1.

Ejemplo 44

1-(2S-2-Aminopropionil)-4-(o-metilbencil)semicarbazida

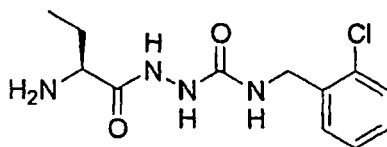
Esquema 2: siguiendo el procedimiento general del ejemplo 27, excepto sustituyendo 2-feniletilamina por 2-metilbencilamina. Se aplicaron los siguientes cambios: CDI (44 mg, 0,27 mmol, 1,1 equiv.), AF-Boc-L-alanina (50 mg, 0,25 mmol, 1,0 equiv.), 2-metilbencilamina (34 μ l, 0,27 mmol, 1,1 equiv.). Rendimiento: 41 mg (66%); HPLC: R_t = 2,98 min. (>98%); ^1H RMN (D_2O , 250 MHz) δ (se observó rotamería) 7,33-7,25 (s, 4 H), 4,31-4,26 (s, 2 H), 4,25-4,14 (m, 1 H), 2,35-2,29 (s, 3 H), 1,61-1,53 (d, J = 7,2, 3 H); EN-EM: masa calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ 251,1 (MH^+). Encontrado m/z 251,2.

Ejemplo 45

1-(2S-2-Aminopropionil)-4-(alfa-metilbencil)semicarbazida

Esquema 2: siguiendo el procedimiento general del ejemplo 27, excepto sustituyendo 2-feniletilamina por (+/-)-alfa-metilbencilamina. Se aplicaron los siguientes cambios: CDI (44 mg, 0,27 mmol, 1,1 equiv.), N^{α} -Boc-L-alanina (50 mg, 0,25 mmol, 1,0 equiv.), (+/-)-alfa-metilbencilamina (35 μ l, 0,27 mmol, 1,1 equiv.). Rendimiento: 20 mg (33%); HPLC: R_t = 2,91 min. (>92%); ^1H RMN (D_2O , 250 MHz) δ (se observó rotamería) 7,51-7,31 (m, 5 H), 4,90-4,80 (m, 1 H), 4,25-4,14 (m, 1 H), 1,61-1,55 (d, J = 7,2, 3 H), 1,51-1,45 (d, J = 6,91, 3 H); EN-EM: masa calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ 251,1 (MH^+). Encontrado m/z 251,2.

Ejemplo 46

1-(2S-2-Aminobutanoil)-4-(o-clorobencil)semicarbazida

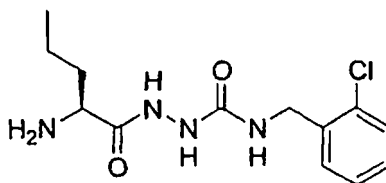
Esquema 2 sin el aislamiento del compuesto II: se añadió CDI (45 mg, 0,28 mmol, 1,1 equiv.) lentamente a una solución de ácido N^{α} -Boc-L-aminobutírico (51 mg, 0,25 mmol, 1,0 equiv.) en 1,0 ml de THF seco. Después de la adición la solución se agitó durante 2 h. Después, se añadió hidrazina monohidrato (13,4 μ l, 0,28 mmol, 1,1 equiv.) y la solución resultante se agitó durante una noche. Se añadió CDI (45 mg, 0,28 mmol, 1,1 equiv.) y la solución se agitó durante 6 h. Se añadió 2-clorobencilamina (27 μ l, 0,23 mmol, 0,9 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche, y se concentró. El residuo se trató con 1 ml de TFA al 95%/H₂O durante 2 h, y se concentró seguido de purificación sobre HPLC preparativa. Rendimiento: 9,4 mg (13%); HPLC: R_t = 3,39 min. (>99%); ^1H RMN (CD_3OD , 250 MHz) δ (se observó rotamería) 7,41-7,28 (m, 2 H), 7,26-7,13 (m, 2 H), 4,44-4,37 (s, 2 H), 3,80-3,71 (t, J = 6,59,

ES 2 308 181 T3

1 H), 1,96-1,79 (m, 2 H), 1,07-0,95 (t, J = 7,54, 3 H); EN-EM: masa calculada para C₁₂H₁₇ClN₄O₂ 285,1 (MH⁺). Encontrado m/z 285,1.

5 Ejemplo 47

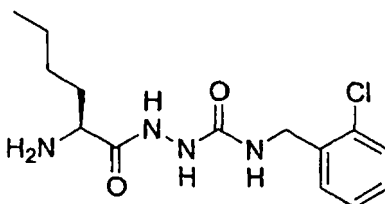
1-(2S-2-Aminovaleril)-4-(o-clorobencil)semicarbazida



Esquema 2: siguiendo el procedimiento general del ejemplo 46, excepto sustituyendo ácido AP-Boc-L-aminobutírico por ácido AP-Boc-L-aminovalérico. Rendimiento: 11,7 mg (16%); HPLC: R_t = 3,36 min. (>99%); ¹H RMN (CD₃OD, 250 MHz) δ (se observó rotamería) 7,41-7,28 (m, 2 H), 7,26-7,13 (m, 2 H), 4,44-4,37 (s, 2 H), 3,80-3,71 (t, J = 6,59, 1 H), 1,93-1,66 (m, 2 H), 1,49-1,34 (m, 2 H), 0,98-0,86 (t, J = 7,22, 3 H); EN-EM: masa calculada para C₁₃H₁₉ClN₄O₂ 299,1 (MH⁺). Encontrado m/z 299,1.

25 Ejemplo 48

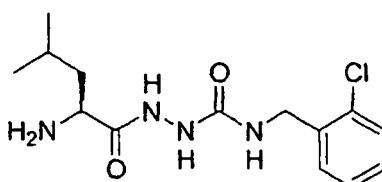
1-(2S-2-Aminohexanoil)-4-(o-clorobencil)semicarbazida



Esquema 2: siguiendo el procedimiento general del ejemplo 46, excepto sustituyendo ácido Af-Boc-L-aminobutírico por ácido N^α-Boc-L-aminocaproico. Rendimiento: 30 mg (38%); HPLC: R_t = 3,46 min. (>99%); ¹H RMN (CD₃OD, 250 MHz) δ (se observó rotamería) 7,41-7,28 (m, 2 H), 7,26-7,13 (m, 2 H), 4,44-4,37 (s, 2 H), 3,80-3,71 (t, J = 6,59, 1 H), 1,89-1,68 (m, 2 H), 1,43-1,21 (m, 4 H), 0,94-0,82 (t, J = 7,22, 3 H); EN-EM: masa calculada para C₁₄H₂₁ClN₄O₂ 313,1 (MH⁺). Encontrado m/z 313,1.

Ejemplo 49

1-(2S-2-Aminoisocaproil)-4-(o-clorobencil)semicarbazida

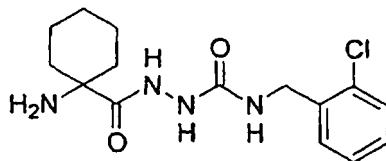


Esquema 2: siguiendo el procedimiento general del ejemplo 46, excepto sustituyendo ácido N^α-Boc-L-aminobutírico por ácido N^α-Boc-L-aminoisocaproico. Rendimiento: 17,8 mg (23%); HPLC: R_t = 3,45 min. (>99%); ¹H RMN (CD₃OD, 250 MHz) δ (se observó rotamería) 7,41-7,28 (m, 2 H), 7,26-7,13 (m, 2 H), 4,44-4,37 (s, 2 H), 3,80-3,71 (t, J = 6,59, 1 H), 1,77-1,57 (m, 3 H), 0,98-0,90 (m, 6 H); EN-EM: masa calculada para C₁₄H₂₁ClN₄O₂ 313,1 (MH⁺). Encontrado m/z 313,1.

ES 2 308 181 T3

Ejemplo 50

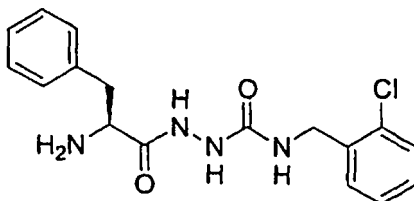
1-(1-Aminociclohexano-1-carbonil)-4-(o-clorobencil)semicarbazida



Esquema 2: siguiendo el procedimiento general del ejemplo 46, excepto sustituyendo ácido N^α-Boc-L-aminobutírico por ácido Boc-1-amino-1-ciclohexanoico. Rendimiento: 3,8 mg (5%); HPLC: R_t = 3,42 min. (>98%); ¹H RMN (CD₃OD, 250 MHz) δ (se observó rotamería) 7,41-7,28 (m, 2 H), 7,26-7,13 (m, 2 H), 4,44-4,37 (s, 2 H), 2,19-1,20 (m, 10 H); EN-EM: masa calculada para C₁₅H₂₁ClN₄O₂ 325,1 (MH⁺). Encontrado m/z 325,1.

Ejemplo 51

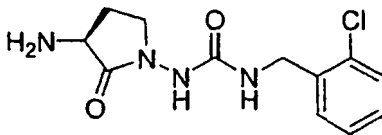
1-(2S-2-Amino-3-fenil-propionil)-4-(o-clorobencil)semicarbazida



Esquema 2: siguiendo el procedimiento general del ejemplo 46, excepto sustituyendo ácido N^α-Boc-L-aminobutírico por N^α-Boc-L-fenilalanina. Rendimiento: 15,6 mg (18%); HPLC: R_t = 3,71 min. (>97%); ¹H RMN (CD₃OD, 250 MHz) δ (se observó rotamería) 7,38-7,14 (m, 9 H), 4,44-4,37 (s, 2 H), 3,80-3,61 (m, 3 H); EN-EM: masa calculada para C₁₇H₁₉ClN₄O₂ 347,1 (MH⁺). Encontrado m/z 347,1.

Ejemplo 52

1,1-(2S-1,4-ciclo-Aminobutanoil)-4-(o-clorobencil)semicarbazida



Esquema 3:

Etapa a)

Preparación de Cbz-L-Met-NHNHBoc

Se disolvió Cbz-L-metionina (5 g, 17,65 mmol) en THF seco (20 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió CDI (3,15 g, 19,42 mmol) en una porción, dando como resultado un desprendimiento vigoroso de gas. Después de 20 min. se añadió BocNHNH₂ (2,57 g, 19,42 mmol) y la solución resultante se agitó durante un periodo de 20 h, momento en el cual se vertió en agua (150 ml) y se extrajo con EA (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron una vez con NaHCO₃ ac. sat., ácido cítrico ac. al 10% y salmuera. El secado sobre MgSO₄ seguido de evaporación dio

ES 2 308 181 T3

un aceite que se secó al vacío dando un sólido blanco. Rendimiento: 6,75 g (96%); HPLC: $R_t = 5,00$ (>99%); ^1H RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ 9,00 (a, 1 H), 7,29 (m, 5 H), 7,27 (a, 1 H), 6,15-6,11 (d, $J = 8,4$, 1 H), 5,12-4,98 (m, 2 H), 4,45-4,40 (m, 1 H), 2,57-2,52 (t, $J = 7,1$, 2 H), 2,13-1,89 (m, 5 H), 1,42 (s, 9 H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ 171,7, 156,7, 155,7, 136,5, 128,9, 128,5, 128,4, 81,9, 67,5, 52,8, 32,3, 30,3, 28,5, 15,6; EN-EM: masa calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ 398,2 (MH^+). Encontrado m/z 398,1.

Etapa b)

Preparación de yoduro de Cbz-L-Met-NHNHBoc metil sulfonio

Se agitó Cbz-L-Met-NHNHBoc (6,65 g, 16,73 mmol) en yoduro de metilo (25 ml) a ta durante un periodo de 72 h. Se añadió DCM (50 ml) y la solución amarilla se concentró dando un aceite amarillo, que se secó al vacío dando la sal sulfonio en forma de un sólido amarillo. Rendimiento: 9,1 g (100%); HPLC: $R_t = 3,86$ (>99%); ^1H RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ 9,33 (a, 1 H), 7,27-7,19 (m, 5 H), 6,93 (a, 1 H), 6,38-6,36 (d, $J = 7,1$, 1 H), 5,01 (s, 2 H), 4,61-4,59 (m, 1 H), 3,75-3,58 (m, 2 H), 3,08 (s, 3 H), 2,99 (s, 3 H), 2,45-2,30 (m, 2 H), 1,34 (s, 9 H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ 171,1, 156,9, 155,8, 136,5, 129,0, 128,6, 128,4, 82,0, 67,7, 52,3, 40,3, 28,7, 26,8, 26,4; EN-EM: masa calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ 412,2 (M^+). Encontrado m/z 412,1.

Etapa c)

Preparación de 3(S)-benciloxycarbonilamino-1-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-2-ona

Se disolvió yoduro de Cbz-L-Met-NHNHBoc metil sulfonio (9 g, 16,68 mmol) en DCM seco:DMF 1:1 (338 ml). La solución amarilla resultante se enfrió en un baño de hielo en atmósfera de Ar, y se añadió NaH (suspensión al 60% en aceite mineral; 1344 mg, 33,6 mmol) en una porción. La solución se agitó a 0°C durante 3 h, durante este tiempo el color cambió de amarillo a diversas tonalidades de rojo. La reacción se interrumpió mediante la adición de EA (115 ml) y agua (27 ml), y después se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El volumen se concentró hasta aprox. 100 ml, se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo con EA (x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron dando el producto bruto en forma de un resto semi-sólido (6 g después del secado). Esto se disolvió en EA caliente:DE 1:2 (60 ml), después se enfrió lentamente a ta y finalmente a -18°C . Después de 1 h se añadieron 10 ml más de DE y 20 ml más de n-heptano en porciones a la solución fría. Después del almacenamiento a -18°C durante una noche, se aisló un sólido blanco, se lavó con n-heptano (x 3) y se secó. Rendimiento: 2,9 g (50%); HPLC: $R_t = 4,68$ (>86%)/4,97 (>12%); picos isobáricos; ^1H RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ 7,28-7,19 (m, 5 H), 6,81 (s, 1 H), 5,51-5,49 (d, $J = 7,1$, 1 H), 5,03 (s, 2 H), 4,30-4,20 (m, 1 H), 3,58-3,37 (m, 2 H), 2,58-2,47 (m, 1 H), 2,02-1,70 (m, 1 H), 1,39 (s, 9 H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ 172,1, 156,8, 154,7, 136,7, 128,9, 128,5, 128,4, 82,2, 67,3, 51,2, 46,3, 28,5, 26,4; EN-EM: masa calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_5$ 350,2 (MH^+). Encontrado m/z 350,1.

Etapa d)

Preparación de 3(S)-benciloxycarbonilamino-1-aminopirrolidin-2-ona

Se disolvió 3(S)-benciloxycarbonilamino-1-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-2-ona (100 mg, 0,286 mmol) en HCl en dioxano (4 M, 2 ml) y se dejó a ta durante 18 h. La solución se evaporó a sequedad y el residuo bruto se purificó por HPLC preparativa dando un sólido blanco. Rendimiento: 35 mg (49%); HPLC: $R_t = 3,61$ (>99%); EN-EM: masa calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3$ 250,1 (MH^+). Encontrado m/z 250,1.

Etapa e)

Preparación de 1,1-(2S-1,4-ciclo-benciloxycarbonilaminobutanoil)-4-(o-clorobencil)semicarbazida

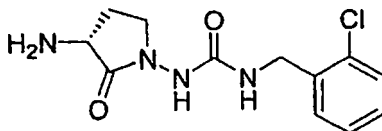
Se disolvieron 3(S)-benciloxycarbonilamino-1-aminopirrolidin-2-ona (35 mg, 0,14 mmol) y NEM (35 μl , 0,28 mmol) en THF seco (1,5 ml), y se añadió CDI (25 mg, 0,154 mmol). Después de un periodo de 21 h a ta se añadió o-clorobencilamina (19 μl , 0,154 mmol). Después de 4,5 h el producto bruto se purificó por HPLC preparativa dando un sólido blanco. Rendimiento: 20 mg (34%); HPLC: $R_t = 4,84$ (>99%); EN-EM: masa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$ 417,1 (MH^+). Encontrado m/z 417,0.

Etapa f)

Preparación de 1,1-(2S-1,4-ciclo-aminobutanoil)-4-(o-clorobencil)semicarbazida

Se disolvió 1,1-(2S-1,4-ciclo-benciloxycarbonilaminobutanoil)-4-(o-clorobencil)semicarbazida (19 mg, 46 μmol) en ácido acético glacial (300 μl). Se añadió HBr en ácido acético (5,7 M, 20 μl , 114 μmol). Después de 22 h a se añadieron 20 μl más de HBr en ácido acético, y otros 20 μl después de 3,5 h más. Tres horas después el producto bruto se purificó por HPLC preparativa dando un sólido blanco. Rendimiento: 10,7 mg (83%); HPLC: $R_t = 3,34$ (>99%); ^1H RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ 7,56-7,34 (m, 4 H), 4,59 (s, 2 H), 4,29-4,21 (t, $J = 9,1$, 1 H), 3,85-3,66 (m, 2 H), 2,78-2,66 (m, 1 H), 2,34-2,21 (m, 1 H); EN-EM: masa calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ClN}_4\text{O}_2$ 283,1 (MH^+). Encontrado m/z 283,1.

Ejemplo 53

1,1-(2R-1,4-ciclo-Aminobutanoil)-4-(o-clorobencil)semicarbazida

Esquema 3:

Etapa a)

Preparación de Cbz-D-Met-NHNHBoc

Partiendo de Cbz-D-metionina (2 g, 7,06 mmol), siguiendo el procedimiento del Ejemplo 52 a) dio un sólido blanco. Rendimiento: 2,7 g (71%); HPLC: $R_t = 4,03$ (gradiente más corto; >99%); R_f (PE:EA 1:1) = 0,62; ^1H RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ 8,92 (a, 1 H), 7,32 (m, 5 H), 7,09 (a, 1 H), 6,09-6,05 (d, $J = 8,2$, 1 H), 5,15-5,00 (m, 2 H), 4,54-4,45 (m, 1 H), 2,60-2,55 (t, $J = 7,1$, 2 H), 2,19-1,89 (m, 5 H), 1,45 (s, 9 H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ 173,2, 156,8, 155,8, 136,4, 128,9, 128,6, 128,5, 82,2, 67,6, 52,8, 32,2, 30,3, 28,5, 15,6; EN-EM: masa calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ 398,2 (MH^+). Encontrado m/z 398,2.

Etapa b)

Preparación de yoduro de Cbz-D-Met-NHNHBoc metil sulfonio

Partiendo de Cbz-D-Met-NHNHBoc (2,6 g, 6,55 mmol), siguiendo el procedimiento del Ejemplo 52 b) dio un sólido amarillo. Rendimiento: 3,5 g (100%); HPLC: $R_t = 3,71$ (>99%); ^1H RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ 9,55 (a, 1 H), 7,58 (a, 1 H), 7,28-7,19 (m, 5 H), 6,73-6,70 (d, $J = 7,5$, 1 H), 5,00 (s, 2 H), 4,50-4,47 (m, 1 H), 3,68-3,59 (m, 2 H), 3,08 (s, 3 H), 3,03 (s, 3 H), 2,33-2,21 (m, 2 H), 1,35 (s, 9 H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ 171,8, 156,9, 155,8, 136,5, 128,8, 128,5, 128,3, 81,4, 67,3, 52,0, 40,0, 28,6, 26,3, 26,0; EN-EM: masa calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ 412,2 (M^+). Encontrado m/z 412,2.

Etapa c)

Preparación de 3(R)-benciloxicarbonilamino-1-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-2-ona

Partiendo de yoduro de Cbz-D-Met-NHNHBoc metil sulfonio (1,7 g, 3,15 mmol), siguiendo el procedimiento del Ejemplo 52 c) dio el producto bruto en forma de un aceite transparente (1,1 g después del secado). Esto se purificó sobre sílice, usando EA:n-heptano 2:1 dando un sólido blanco. Rendimiento: 660 mg (60%); HPLC: $R_t = 4,47$ (>66%)/4,80 (>28%); picos isobáricos; R_f (PE:EA 1:1) = 0,3; ^1H RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ 7,18-7,10 (m, 5 H), 6,65 (a, 1 H), 5,36 (a, 1 H), 4,93 (s, 2 H), 4,19-4,06 (m, 1 H), 3,44-3,27 (m, 2 H), 2,49-2,38 (m, 1 H), 1,90-1,77 (m, 1 H), 1,29 (s, 9 H); EN-EM: masa calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_5$ 350,2 (MH^+). Encontrado m/z 350,1.

Etapa d)

Preparación de 3(R)-benciloxicarbonilamino-1-aminopirrolidin-2-ona

3(R)-Benciloxicarbonilamino-1-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-2-ona (650 mg, 1,86 mmol) se disolvió en DCM (10 ml). Se añadió TFA: H_2O 95:5 (12 ml) y la solución resultante se dejó a -18°C durante 3 días, punto en el cual se recogió a ta durante 6 h y finalmente se concentró al vacío. El aceite residual bruto se purificó por HPLC preparativa dando un sólido blanco. Rendimiento: 56 mg (12%); HPLC: $R_t = 3,36$ (>95%); EN-EM: masa calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3$ 250,1 (MH^+). Encontrado m/z 250,1.

Etapa e)

Preparación de 1,1-(2R-1,4-ciclo-benciloxicarbonilaminobutanoil)-4-(o-clorobencil)semicarbazida

Partiendo de 3(R)-benciloxicarbonilamino-1-aminopirrolidin-2-ona (28 mg, 0,113 mmol), siguiendo el procedimiento del Ejemplo 52 e) dio un sólido blanco. Rendimiento: 13 mg (28%); HPLC: $R_t = 4,90$ (>95%); EN-EM: masa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$ 417,1 (MH^+). Encontrado m/z 417,1.

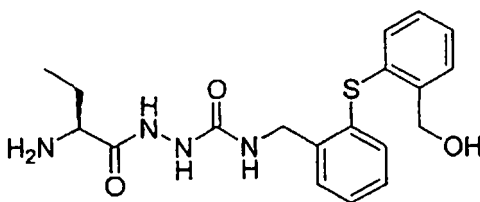
Etapa f)

Preparación de 1,1-(2R-1,4-ciclo-aminobutanoil)-4-(o-clorobencil)semicarbazida

- 5 Se disolvió 1,1-(2R-1,4-ciclo-benciloxicarbonilaminobutanoil)-4-(o-clorobencil)semicarbazida (13 mg, 31 μ mol) en TFA puro (625 μ l, 8 mmol). Se añadió tioanisol (185 μ l, 1,56 mmol), seguido de TMSBr (41 μ l, 312 μ mol). Después de 3 h a ta la solución se concentró, y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa dando un sólido blanco. Rendimiento: 3 mg (34%); HPLC: $R_t = 3,15$ (>99%); ^1H RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ 7,57-7,35 (m, 4 H), 4,60 (s, 2 H), 4,30-4,22 (t, J = 9,1, 1 H), 3,86-3,67 (m, 2 H), 2,79-2,67 (m, 1 H), 2,34-2,18 (m, 1 H); EN-EM: masa calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ClN}_4\text{O}_2$ 283,1 (MH^+). Encontrado m/z 283,1.

Ejemplo 54

- 15 *1-(2S-2-Aminobutanoil)-4-[o-(o-hidroximetilfeniltio)bencil]semicarbazida*

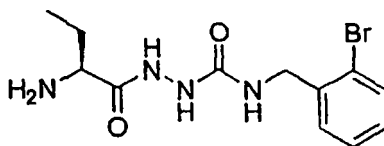


- 30 Esquema 2: a) Preparación de hidrazida del ácido N^α -Boc-L-aminobutírico: se añadió CDI (1,76 g, 10,8 mmol) lentamente a una solución de ácido N^α -Boc-L-aminobutírico (2,0 g, 9,84 mmol) en 20 ml de THF seco. Después de la adición la solución se agitó durante 1 h. Después, se añadió hidrazina monohidrato (1,44 ml, 29,5 mmol) y la solución resultante se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y el sólido blanco se volvió a disolver en 1,4-dioxano y se liofilizó durante una noche produciendo 3,85 g (180%) de producto bruto. El sólido era una mezcla de imidazol y producto deseado (imidazol:producto 2:1, determinado por ^1H RMN) y se usó sin purificación adicional.
- 35 ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 250 MHz) δ 9,08-8,89 (s, 1 H), 6,75-6,10 (d, J = 8,2, 1 H), 3,79-3,64 (c, J = 7,91, 14,4, 1 H), 1,61-1,34 (m, 2 H), 1,34-1,18 (s, 9 H), 0,81-0,63 (t, J = 7,54, 3 H).

- b) Se añadió CDI (41 mg, 0,26 mmol) a una solución de hidrazida del ácido N^α -Boc-L-aminobutírico (50 mg, 0,23 mmol) en 1,0 ml de THF seco. La solución resultante se agitó durante una noche y se añadió alcohol 2-[2-(aminometil)feniltio]-bencílico (0,26 mmol) disuelto en 1,0 ml de THF seco. La mezcla de reacción se agitó durante una noche, y después se concentró. El residuo se trató con 1 ml de TFA al 95%/H₂O durante 5 min, y se concentró seguido de purificación por HPLC preparativa. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 25 mg (28%); HPLC: $R_t = 3,66$ min. (>98%); EN-EM: masa calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ 389,2 (MH^+). Encontrado m/z 389,1.

Ejemplo 55

- 50 *1-(2S-2-Aminobutanoil)-4-(o-bromobencil)semicarbazida*

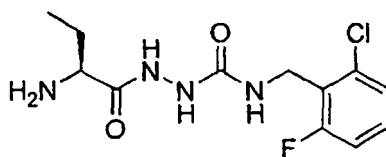


- Esquema 2: siguiendo el procedimiento general del ejemplo 54, excepto sustituyendo alcohol 2-[2-(aminometil)feniltio]-bencílico por o-bromobencilamina. Rendimiento: 49 mg (65%); HPLC: $R_t = 3,12$ min. (>99%); EN-EM: masa calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{O}_2$ 329,1 (MH^+). Encontrado m/z 329,1

ES 2 308 181 T3

Ejemplo 56

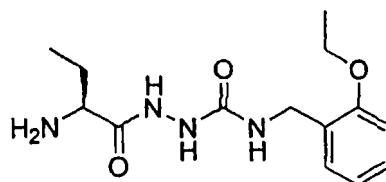
1-(2S-2-Aminobutanoil)-4-(2-cloro-6-fluorobencil)semicarbazida



Esquema 2: siguiendo el procedimiento general del ejemplo 54, excepto sustituyendo alcohol 2-[2-(aminometil)feniltio]-bencílico por 2-cloro-6-fluorobencilamina. Rendimiento: 14 mg (20%); HPLC: $R_t = 3,03$ min. (>99%); EN-EM: masa calculada para $C_{12}H_{17}ClFN_4O_2$ 303,1 (MH^+). Encontrado m/z 303,0

Ejemplo 57

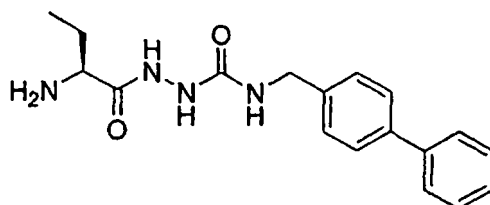
1-(2S-2-Aminobutanoil)-4-(o-etoxibencil)semicarbazida



Esquema 2: siguiendo el procedimiento general del ejemplo 54, excepto sustituyendo alcohol 2-[2-(aminometil)feniltio]-bencílico por o-etoxibencilamina. Rendimiento: 28 mg (41%); HPLC: $R_t = 3,27$ min. (>99%); EN-EM: masa calculada para $C_{14}H_{23}N_4O_3$ 295,2 (MH^+). Encontrado m/z 295,2

Ejemplo 58

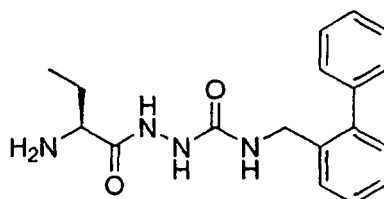
1-(2S-2-Aminobutanoil)-4-([1,1'-bifenil-4-il]metil)semicarbazida



Esquema 2: siguiendo el procedimiento general del ejemplo 54, excepto sustituyendo alcohol 2-[2-(aminometil)feniltio]-bencílico por (1,1'-bifenil-4-il)metilamina. Rendimiento: 34 mg (45%); HPLC: $R_t = 3,86$ min. (>99%); EN-EM: masa calculada para $C_{18}H_{23}N_4O_2$ 327,2 (MH^+). Encontrado m/z 327,2.

Ejemplo 59

1-(2S-2-Aminobutanoil)-4-([1,1'-bifenil-2-il]metil)semicarbazida

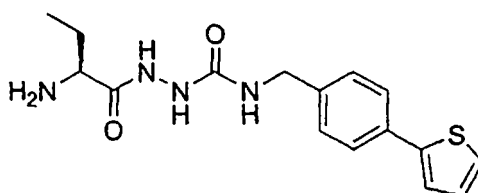


Esquema 2: siguiendo el procedimiento general del ejemplo 54, excepto sustituyendo alcohol 2-[2-(aminometil)feniltio]-bencílico por (1,1'-bifenil-2-il)metilamina. Rendimiento: 63 mg (83%); HPLC: $R_t = 3,97$ min. (>97%); EN-EM: masa calculada para $C_{18}H_{23}N_4O_2$ 327,2 (MH^+). Encontrado m/z 327,4.

ES 2 308 181 T3

Ejemplo 60

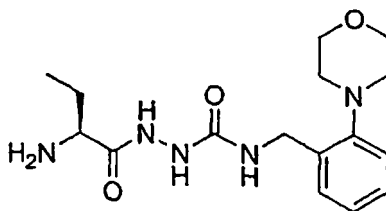
1-(2S-2-Aminobutanoil)-4-(p-[tiofen-2-il]bencil)semicarbazida



Esquema 2: siguiendo el procedimiento general del ejemplo 54, excepto sustituyendo alcohol 2-[2-(aminometil)feniltio]-bencílico por p-(tiofen-2-il)bencilamina. Rendimiento: 29 mg (37%); HPLC: $R_t = 3,92$ min. (>99%); EN-EM: masa calculada para $C_{16}H_{21}N_4O_2S$ 333,1 (MH^+). Encontrado m/z 333,2.

Ejemplo 61

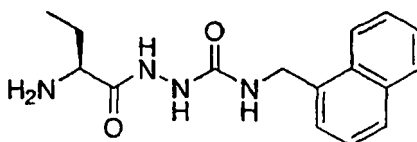
1-(2S-2-Aminobutanoil)-4-(o-[N-morfolinil]bencil)semicarbazida



Esquema 2: siguiendo el procedimiento general del ejemplo 54, excepto sustituyendo alcohol 2-[2-(aminometil)feniltio]-bencílico por o-(N-morfolinil)bencilamina. Rendimiento: 32 mg (41%); HPLC: $R_t = 2,55$ min. (>99%); EN-EM: masa calculada para $C_{16}H_{26}N_5O_3$ 336,2 (MH^+). Encontrado m/z 336,3.

Ejemplo 62

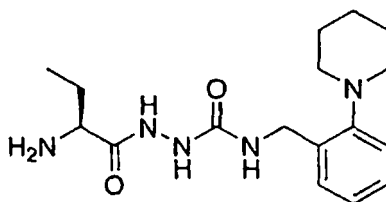
1-(2S-2-Aminobutanoil)-4-(1-naftilmetil)semicarbazida



Esquema 2: siguiendo el procedimiento general del ejemplo 54, excepto sustituyendo alcohol 2-[2-(aminometil)feniltio]-bencílico por 1-naftilmetilamina. Rendimiento: 32 mg (46%); HPLC: $R_t = 3,53$ min. (>99%); EN-EM: masa calculada para $C_{16}H_{21}N_4O_2$ 301,2 (MH^+). Encontrado m/z 301,3.

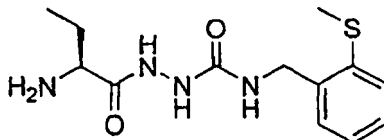
Ejemplo 63

1-(2S-2-Aminobutanoil)-4-(o-[N-piperidinil]bencil)semicarbazida



Esquema 2: siguiendo el procedimiento general del ejemplo 54, excepto sustituyendo alcohol 2-[2-(aminometil)feniltio]-bencílico por o-(N-piperidinil)bencilamina. Rendimiento: 7 mg (9%); HPLC: $R_t = 2,71$ min. (>96%); EN-EM: masa calculada para $C_{17}H_{28}N_5O_2$ 334-2 (MH^+). Encontrado m/z 334,2.

Ejemplo 64

1-(2S-2-Aminobutanoil)-4-(o-metiltiobencil)semicarbazida

Esquema 2: siguiendo el procedimiento general del ejemplo 54, excepto sustituyendo alcohol 2-[2-(aminometil)feniltio]-bencílico por o-metiltiobencilamina. Rendimiento: 20 mg (29%); HPLC: $R_t = 3,27$ min. (99%); EN-EM: masa calculada para $C_{13}H_{21}N_4O_2S$ 297,1 (MH^+). Encontrado m/z 297,2.

Ensayos Biológicos

Los compuestos de esta invención pueden ensayarse en uno de los diversos ensayos biológicos para determinar sus propiedades farmacológicas.

Ensayo de dipeptidil peptidasa I (DPP-I) humana

Usando este ensayo, se determinó el valor CI_{50} de un compuesto de la invención como inhibidor de DPP-I usando un sustrato de AFC.

Tampón de ensayo (pH 6,0)

Se disolvieron fosfato sódico 100 mM (8,9 g de Na_2HPO_4 ; $M = 177,99$), KCl 150 mM (5,6 g de KCl; $M = 74,6$) y EDTA 1,5 mM (279 mg de EDTA; $M = 372,2$) en 500 ml de H_2O , y el pH se ajustó a 6,0. Cisteína*HCl (Sigma C-1276; $M = 157,6$), 1 mg/ml de tampón de ensayo, correspondiente a 6 mM, se añadió a la solución para la activación de la enzima DPP-I.

Sustrato

Se usó Gly-Phe-AFC*TFA (Enzyme Systems Products AFC-033) como sustrato para la determinación de los valores de CI_{50} . K_m era 270 μM . El sustrato se solubilizó en DMSO dando una solución madre 7,5 mM (se añadieron 2,2 mg de sustrato a 0,5 ml de DMSO).

DPP-I

DPP-I humana (hDDP-I; obtenida de UniZyme NS, DK-2970 Horsholm, Dinamarca) se almacenó a $-20^\circ C$ en un tampón que contenía Na-fosfato 2,5 mM, NaCl 150 mM, cisteína 2 mM, glicerol al 50%, pH 7,0 a una concentración de 2,5 mg/ml. Esta solución madre se diluyó 200 veces en el tampón de ensayo.

Condiciones de ensayo

El ensayo se realizó en placas de 96 pocillos. Se añadió tampón de ensayo (230 μl) al pocillo, seguido de 10 μl de DPP-I diluida, correspondiente a 9,1 nM en el ensayo. Después, se añadieron 5 μl de DMSO (control) o de sustancia de ensayo en diversas concentraciones, y la solución se mezcló. La placa se incubó a $37^\circ C$ durante 10 minutos, seguido de la adición de 5 μl de sustrato 7,5 mM (correspondiente a 150 μM en el ensayo). La longitud de onda de excitación era de 400 nm, y la emisión se midió a 505 nm durante 10 minutos a $37^\circ C$. Cada medida se realizó por duplicado. En el software (SOFTmax Pro) usado para la recogida de datos desde el fluorómetro (Molecular Devices: Gemini XS), se aseguró que las pendientes medidas fueran lineales ($R^2 > 0,99$). Los datos se exportaron a GraphPad Prism y se realizó una regresión no lineal usando la opción de respuesta a dosis sigmoidea (pendiente variable).

Ensayo de catepsina B de hígado humana

Usando este ensayo, se determinó la selectividad de un compuesto de la invención para hDPP-I sobre catepsina B humana, usando un sustrato fluorogénico.

ES 2 308 181 T3

Tampón de ensayo (pH 6, 1)

Tampón MES 0,1 M (1,95 g; M = 195,2) y EDTA 1 mM (37 mg; M = 372,2) se mezclaron en 100 ml de H₂O y el pH se ajustó a 6,1. Se añadió DTT (10 µl, 0,5 M) para activación de la enzima (correspondiente a 5 mM).

Catepsina B

Catepsina B de hígado humana (Enzyme System Products, CAT-B; reserva 25 µg/54 µl = 463 ng/µl). Se diluyó una alícuota a una concentración de 40 ng/µl añadiendo 53 µl de tampón de ensayo (sin DTT). Justo antes del experimento, se realizaron dos etapas más de dilución:

4 ng/µl: 5 µl (40 ng/µl) + 45 µl tampón (sin DTT)

0,1 ng/µl: 5 µl (4 ng/µl) + 285 µl tampón (sin DTT)

Sustrato

Boc-Leu-Arg-Arg-AFC*2TFA (Enzyme System Products AFC113). Reserva de solución madre (20 mM; 15,1 mg disuelto en 1 ml de DMSO). Diluido adicionalmente en H₂O hasta 10 mM. K_m para este sustrato se ha determinado que es de 600 µM.

Condiciones de ensayo

El ensayo se realizó en placas de 96 pocillos. Se añadieron 84 µl de tampón de ensayo al pocillo seguido de 10 µl de DMSO al 1% en tampón de ensayo (control) o un compuesto de la invención (10 µM en el ensayo). Después se añadieron 10 µl (0,1 ng/µl, correspondiente a 1 ng en el ensayo) de enzima, y 5 min. después se añadieron 6 µl de sustrato (10 mM, correspondiente a 600 µM en el ensayo). La longitud de onda de excitación era 400 nm, y la emisión se midió a 505 nm durante 10-20 minutos a 37°C. Cada medida se realizó por duplicado. En el software (SOFTmax Pro) usado para la recogida de datos desde el fluorómetro (Molecular Devices: Gemini XS), se aseguró que las pendientes medidas eran lineales (R² > 0,99). Los datos se exportaron a GraphPad Prism y se realizó la regresión no lineal usando la opción de respuesta a dosis sigmoidea (pendiente variable).

Ensayo de catepsina G humana

Usando este ensayo, se determinó la selectividad de un compuesto de la invención para hDPP-I respecto a catepsina G humana, usando un sustrato cromogénico.

Tampón de ensayo (pH 8,3)

Se preparó un tampón que contenía Tris/HCl 100 mM pH 8,3 (25°C), NaCl 500 mM, y CaCl₂ 20 mM. Se añadió DTNB (ácido 5,5'-ditio-bis(2-nitrobenzoico)) justo antes del experimento (10 µl, 1,25 mM/pocillo).

Catepsina G

La catepsina G humana (Calbiochem N° Cat 219373, 50 ng/µl = 0,1 mU/µl de reserva) se reconstituyó en acetato sódico 50 mM y NaCl 150 mM (pH 5,5), y se almacenó a -20°C. Se diluyó a 2 ng/µl en tampón justo antes del experimento.

Sustrato

Suc-Ala-Ala-Pro-Phel-SBzl (Bachem N° Cat 4009924.0050) diluido a 1 mM en tampón a partir de la reserva 10 mM en tampón. K_m se determinó a 100-200 µM.

Condiciones de ensayo

El ensayo se realizó en placas de 96 pocillos. Se añadieron 60 µl de tampón de ensayo al pocillo seguido de 10 µl de DTNB (1,25 mM), y 10 µl de un compuesto de la invención (100 µM, diluido con tampón de ensayo dando 10 µM en el ensayo). Después, se añadieron 10 µl (2 ng/µl) de enzima, y 10 min. después (a 37°C) se añadieron 10 µl de sustrato (100 µM de concentración final). La absorción se midió a 410 nm durante 10 minutos a 37°C. Cada medida se realizó por duplicado. En el software (SOFTmax Pro) usado para la recogida de datos desde el espectrómetro UV se aseguró que las pendientes medidas eran lineales (R² > 0,99). Los datos se exportaron a GraphPad Prism y se realizó la regresión no lineal usando la opción de respuesta a dosis sigmoidea (pendiente variable).

Ensayo de catepsina H de hígado humana

Usando este ensayo, se determinó la selectividad de un compuesto de la invención para hDPP-I respecto a catepsina H humana, usando un sustrato fluorogénico.

ES 2 308 181 T3

Tampón de ensayo (pH 6,0)

Fosfato sódico 50 mM (0,89 g de Na_2HPO_4 ; M = 177,99), EDTA 2,0 mM (74 mg de EDTA; M = 372,2), Triton-X al 0,012% (390 μl al 3%) disuelto en 100 ml de H_2O y el pH se ajustó a 6,0.

Catepsina H

La catepsina H de hígado humana (Enzyme System Products, Cath-1; 25 μg) se solubilizó en 60 μl de tampón de enzima (dando una reserva con una concentración de 417 ng/ μl). La reserva de enzima (5 μl) se diluyó con 1245 μl de tampón de enzima. Antes de ejecutar el experimento se añadió 1 μl de DTT 0,5 M/100 μl de solución de enzima. Se incubó durante 5 minutos en hielo, después se añadió a la mezcla de reacción.

Sustrato

ARG-AFC*2HBR (Enzyme System Products AF002; 10,6 mg) se disolvió en 1 ml de DMSO, dando una solución 20 mM. K_m para este sustrato se ha determinado que era 27 μM

Condiciones de ensayo

El ensayo se realizó en placas de 96 pocillos. Se añadieron 50 μl de tampón de ensayo al pocillo seguido de 25 μl de inhibidor de referencia (cistatina; reserva 1 mg/ml, diluido con tampón de ensayo dando 10 nM en el ensayo) o un compuesto de la invención (diluido con tampón de ensayo dando 10 μM en el ensayo). Después se añadieron 25 μl (40 ng) de enzima, y 1 min. después (a 37°C), se añadieron 100 μl de sustrato ARG-AFC (15 μM en el ensayo). La longitud de onda de excitación era 400 nm, y la emisión se midió a 505 nm durante 10-20 minutos a 37°C. Cada medida se realizó por duplicado. En el software (SOFTmax Pro) usado para la recogida de datos desde el fluorómetro (Molecular Devices: Gemini XS), se aseguró que las pendientes medidas eran lineales ($R^2 > 0,99$). Los datos se exportaron a GraphPad Prism y se realizó la regresión no lineal usando la opción de respuesta a dosis sigmoidea (pendiente variable).

Ensayo de catepsina L de hígado humana

Usando este ensayo, se determinó la selectividad de un compuesto de la invención para hDPP-I respecto a catepsina L humana, usando un sustrato fluorogénico.

Tampón de ensayo (pH 5,5)

Acetato sódico 20 mM (M = 82,04; 164 mg), EDTA 4,0 mM (M = 372,2; 149 mg), Triton-X al 0,012% (390 μl al 3%) disuelto en 100 ml de H_2O y el pH se ajustó a 5,5.

Catepsina L

La catepsina L de hígado humana (Enzyme System Products, CatL-1; 5 μl de una reserva de 1,61 $\mu\text{U}/\mu\text{l}$) se solubilizó en 2500 μl de tampón de enzima. Antes de ejecutar el experimento, se añadió 1 μl de DTT 0,5 M/100 μl de solución de enzima. Se incubó durante 5 minutos en hielo, después se añadió a la mezcla de reacción.

Sustrato

Z-Phe-ARG-AFC*TFA (Enzyme System Products AF052; 15,6 mg) se disolvió en 1 ml de DMSO, dando una solución 20 mM.

Condiciones de ensayo

El ensayo se realizó en placas de 96 pocillos. Se añadieron 50 μl de tampón de ensayo al pocillo seguido de 25 μl de inhibidor de referencia (cistatina, reserva 1 mg/ml, diluido con tampón de ensayo dando 25 nM en el ensayo) o un compuesto de la invención (diluido con tampón de ensayo dando 10 μM en el ensayo). Después se añadieron 25 μl (80 nU) de enzima, y 1 min. después (a 37°C) se añadieron 100 μl de sustrato (10 μM en el ensayo). La longitud de onda de excitación era 400 nm, y la emisión se midió a 505 nm durante 10-20 minutos a 37°C. Cada medida se realizó por duplicado. En el software (SOFTmax Pro) usado para la recogida de datos desde el fluorómetro (Molecular Devices: Gemini XS), se aseguró que las pendientes medidas eran lineales ($R^2 > 0,99$). Los datos se exportaron a GraphPad Prism y se realizó la regresión no lineal usando la opción de respuesta a dosis sigmoidea (pendiente variable).

Ensayo de DPP-IV de Aspergillus

Usando este ensayo, se determinó la selectividad de un compuesto de la invención para hDPP-I respecto a DPP-IV de *Aspergillus*, usando un sustrato fluorogénico.

Tampón de ensayo (pH 7,4)

Tris 50 mM, Triton al 0,1%.

DPP-IV de Aspergillus

DPP-IV de *Aspergillus* (Enzyme System Products, SPE01; 5 mU disuelto en 25 μ l de tampón de ensayo, dando una reserva con una concentración de 0,2 mU/ μ l). Antes de ejecutar el experimento, se diluyeron 5 μ l de solución madre de enzima a 0,004 mU/ μ l con 245 μ l de tampón.

Sustrato

Gly-Pro-AFC*^TFA (Enzyme System Products AF039; 10 mg) se disolvió en 1 ml de DMSO, dando una solución 20 mM. Se diluyó adicionalmente en tampón a 1 mM.

Condiciones de ensayo

El ensayo se realizó en placas de 96 pocillos. Se añadieron 60 μ l de tampón de ensayo al pocillo seguido de 10 μ l de DMSO al 1% en tampón de ensayo (control) o un compuesto de la invención (100 μ M, correspondiente a 10 μ M en el ensayo). Se incubó a 37°C, después se añadieron 10 μ l de enzima (correspondiente a 0,04 mU en el ensayo), seguido de 10 μ l de sustrato (100 μ M en el ensayo). La longitud de onda de excitación era 400 nm, y la emisión se midió a 505 nm durante 10-20 minutos a 30°C. Cada medida se realizó por duplicado. En el software (SOFTmax Pro) usado para la recogida de datos desde el fluorómetro (Molecular Devices: Gemini XS), se aseguró que las pendientes medidas eran lineales ($R^2 > 0,99$). Los datos se exportaron a GraphPad Prism y se realizó la regresión no lineal usando la opción de respuesta a dosis sigmoidea (pendiente variable).

Ensayo de elastasa neutrófila humana

Usando este ensayo, se determinó la selectividad de un compuesto de la invención para hDPP-1 respecto a elastasa neutrófila humana, usando un sustrato fluorogénico.

Tampón de ensayo (pH 7,5)

Tampón que contiene Tris/HCl 100 mM, pH 7,5 (25°C), y NaCl 500 mM.

Elastasa neutrófila

Elastasa neutrófila humana (Calbiochem N° Cat 324681, 50 ng/ μ l de reserva) se reconstituyó en acetato sódico 50 mM, pH 5,5 y NaCl 200 mM, después se almacenó a -20°C. Se diluyó a 1 ng/ μ l en tampón justo antes del experimento.

Sustrato

MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC (Calbiochem N° Cat 324740) se disolvió en tampón hasta 4 mM (398 μ l/mg) justo antes del experimento. K_m se determinó que era 560 μ M.

Condiciones de ensayo

El ensayo se realizó en placas de 96 pocillos. Se añadieron 80 μ l de tampón de ensayo al pocillo seguido de 10 μ l de enzima (1 ng/ μ l). Se incubó durante 10 min. a 37°C, después se añadieron 10 μ l de sustrato, y posteriormente un compuesto de la invención (10 μ M en el ensayo). La longitud de onda de excitación era 380 nm, y la emisión se midió a 460 nm durante 10-20 minutos a 37°C. Cada medida se realizó por duplicado. En el software (SOFTmax Pro) usado para la recogida de datos desde el fluorómetro (Molecular Devices: Gemini XS), se aseguró que las pendientes medidas eran lineales ($R^2 > 0,99$). Los datos se exportaron a GraphPad Prism y se realizó la regresión no lineal usando la opción de respuesta a dosis sigmoidea (pendiente variable).

Ensayo de triptasa

Usando este ensayo, se determinó la selectividad de un compuesto de la invención para hDPP-I respecto a β -triptasa, usando un sustrato fluorogénico.

Tampón de ensayo (pH 7,5)

Tampón HEPES 0,1 M (pH 7,5) con NaCl 0,5 M.

ES 2 308 181 T3

Triptasa

Rh-piel β -triptasa (Promega N° G7061) se diluyó hasta una solución madre final de 0,08 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ en tampón de ensayo.

Rh-pulmón β -triptasa (Promega N° G5631) se diluyó hasta una solución madre final de 0,08 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ en tampón de ensayo.

Sustrato

Z-ARG-AMC*HCl (BACHEM 11130; 10 mg) se disolvió en 1 ml de DMSO, dando una solución 20 mM. K_m se determinó que era $> 400 \mu\text{M}$.

Condiciones de ensayo

El ensayo se realizó en placas de 96 pocillos. Se añadieron 85 μl de tampón de ensayo al pocillo seguido de 5 μl de reserva de enzima. Después se añadieron 5 μl de sustrato, y posteriormente 5 μl de DMSO al 4% en tampón de ensayo (control) o un compuesto de la invención (10 μM en el ensayo). La longitud de onda de excitación era 380 nm, y la emisión se midió a 460 nm durante 10-20 minutos a 37°C. Cada medida se realizó por duplicado. En el software (SOFTmax Pro) usado para la recogida de datos desde el fluorómetro (Molecular Devices: Gemini XS), se aseguró que las pendientes medidas eran lineales ($R^2 > 0,99$).

Los datos se exportaron a GraphPad Prism y se realizó la regresión no lineal usando la opción de respuesta a dosis sigmoidea (pendiente variable).

Ensayo de CYP1A2 humana

Este ensayo se usó para determinar el efecto de un compuesto de la invención sobre la enzima metabolizante del hígado CYP1A2.

Se usó el kit de selección Vivid® CYP1A2 Azul de PanVera.

Componentes del kit

Tampón de Reacción Vivid® CYP450 I: tampón fosfato potásico 200 mM, pH 8.

Reactivo CYP1A2 baculosomes®: CYP1A2 y NADH-P450 reductasa (contenido específico de P450: 1,1 μM). Microsomas preparados a partir de células de insecto que se infectaron con baculovirus que contiene el ADNc para CYP1A2 humana y citocromo P450 reductasa de conejo.

Sistema de Regeneración: glucosa-6-fosfato 333 mM y 40 U/ml de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en tampón fosfato potásico 100 mM, pH 8.

Sustrato Vivid® CYP1A2 Azul.

Azul Convencional Vivid®: 3-ciano-7-hidroxycumarina.

NADP⁺ 10 mM en tampón fosfato potásico 100 mM, pH 8.

Procedimiento

Los tubos se descongelaron en hielo. Se suministró tampón de reacción 2x (temperatura ambiente) en dos tubos eppendorf (para Mezcla A y Mezcla B).

Controles o compuestos de la invención: se diluyó a una concentración de 50 μM .

Compuesto de control positivo: α -naftoflavona.

Controles negativos: DMSO y H₂O.

Mezcla A: 485 μl de tampón de reacción, 10 μl del sistema de regeneración, 5 μl de reactivo de baculosoma. Mezclar suavemente y poner en hielo.

Mezcla B: 88,5 μl de tampón de reacción, 1,5 μl de sustrato, 10 μl de NADP⁺ 10 mM.

En una placa de 96 pocillos (Costar c-3904), se suministraron 40 μl de una muestra 50 μM . SE añadieron 50 μl de Mezcla A. Se incubó 20 min. a ta. Después, se añadieron 10 μl de Mezcla B. Se determinó la fluorescencia (Molecular

ES 2 308 181 T3

Devices, SPECTRAmax Gemini EM): Ex: 409 nm, Em: 460 nm, a 37°C durante 20 min. (Automezcla: 5 s, lectura superior).

Seguendo el procedimiento para CYP1A2, usando los siguientes kits apropiados, se determinó el efecto de un compuesto de la invención sobre las otras enzimas CYP:

Kit de Selección Vivid® CYP2C9 Rojo de PanVera.

Kit de Selección Vivid® CYP2C19 Rojo de PanVera.

Kit de Selección Vivid® CYP2D6 Cian de PanVera.

Kit de Selección Vivid® CYP3A4 Rojo de PanVera.

Ensayo de DPP-I celular

Se usó el siguiente ensayo para determinar el efecto inhibitor de los compuestos de la invención sobre DPP-I

Cultivo celular

Las células RBL-2H3 (línea celular de leucemia basófila), se obtuvieron de la American Type Culture Collection. Las células se cultivaron a 37°C en una atmósfera de aire humidificado con CO₂ al 5%. Las células se cultivaron en un medio completo (CM) constituido por RPMI (GIBCO) complementado con suero bovino fetal inactivado celular de rata. con calor al 10% (FBS; GIBCO), 100 U/ml de penicilina y 100 ug/ml de estreptomycin (GIBCO).

Tratamiento de las células

Todos los experimentos basados en células que emplean inhibidores de DPP-I se realizaron por adición del compuesto (mantenido a menos de -20°C como una solución madre 10 mM en DMSO (Sigma)) durante el tiempo y las y concentraciones indicadas hasta que los cultivos que crecían en los platillos de cultivo se hicieron sub-confluentes. Todos los experimentos se realizaron por triplicado. Después del tratamiento, las células se lavaron dos veces en PBS enfriado con hielo (Sigma) y se rasparon del platillo de cultivo. Después de otro lavado en PBS las células se lisaron en H₂O enfriada con hielo que contenía Triton al 0,3% x 100. Se añadió un volumen adicional de tampón que contenía MOPS 40 mM, NaCl 2 M, EDTA 2 mM y 20% de glicerol. El lisado celular se clarificó por centrifugación a 3000 rpm durante 10 min. El sobrenadante resultante se transfirió a tubos eppendorf. Se usó el ensayo de Coomassie más Proteína (Pierce) para determinar los niveles de proteína de las muestras.

Medida *in vitro* de la actividad de DPP-I

La actividad de DPP-I en lisados celulares se realizó en fosfato sódico 100 mM, KCl 150 mM, EDTA 1,5 mM (pH = 6) usando 50 uM de H-G(Y(3NO₂))GPP(K(Abz))G-OH (Schafer-N, Dinamarca) como sustrato. Para cada medida, se usó un lisado celular correspondiente a aproximadamente 50 µg de proteína. Todas las muestras se prepararon por duplicado.

Ensayo para la determinación de la estabilidad metabólica en microsomas de hígado de rata

El ensayo se realizó en Cerep. (Seattle) de acuerdo con el protocolo descrito por Kuhn et al. (Kuhn, W., Gieschan, H. Drug Metab. Dispos., 26,1120-1127), usando microsomas de hígado de rata (0,3 mg/ml), compuesto de ensayo (1 µM), NADP (1 mM), y G6P (5 mM), y G6PDHase (1 U/ml) con metanol al 0,6%/acetonitrilo al 0,6% en agua. La incubación se realizó a 37°C en tampón fosfato (50 mM, pH = 7,4), y las muestras se analizaron para el producto iónico restante (control de reacción seleccionado) por HPLC-EM/EM (Thermo Finnigan) a intervalos de 0, 15, 30, 45 y 60 min..

Resultados

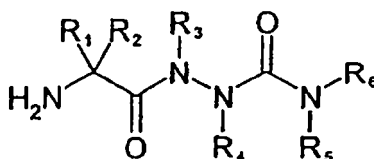
Ensayo	Enzima/ especie	Ejemplo 11
Selección enzimática primaria (CI ₅₀)	DPP-I	40 ± 6 nM

Selección enzimática secundaria (corte a 10 μ M o CI ₅₀)	Catepsina B	4500 nM
	Catepsina G	>10 μ M
	Catepsina H	3200 nM
	Catepsina L	>10 μ M
	DPP-IV	>10 μ M
	Elastasa neutrófila	>10 μ M
Metabolismo: enzimas CYP (corte a 20 μ M o CI ₅₀)	Triptasa	>10 μ M
	CYP1A2	>20 μ M
	CYP2C9	>20 μ M
	CYP2C19	>20 μ M
	CYP2D6	>20 μ M
Celular (% de inhibición)	CYP3A4	600 nM
	DPP-I (células RBL-2H3)	54%
Estabilidad metabólica (t _{1/2} en min.)	Microsomas de hígado de rata	23

Los resultados muestran que el compuesto ensayado es un inhibidor selectivo de DPP-I.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) para usar en medicina



o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R_1 y R_2 independientemente entre sí son hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , un grupo cicloalquilo C_{3-10} no sustituido o sustituido, un grupo cicloalquenilo C_{5-10} no sustituido o sustituido, un grupo heterocicloalquilo C_{3-7} no sustituido o sustituido, un grupo alquil C_{1-6} arilo no sustituido o sustituido pero que no es bencilo cuando R_6 son fenilo, un grupo alquil C_{1-6} heteroarilo no sustituido o sustituido, un grupo arilo no sustituido o sustituido, un grupo heteroarilo no sustituido o sustituido, un grupo aril-alquilo C_{1-5} no sustituido o sustituido, un grupo heteroaril-alquilo C_{1-5} no sustituido o sustituido, un grupo cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-5} no sustituido o sustituido, un grupo heterocicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-5} no sustituido o sustituido, o R_1 y R_2 forman juntos un grupo cicloalquilo C_{3-10} no sustituido o sustituido o un grupo heterocicloalquilo C_{3-7} no sustituido o sustituido;

R_3 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , o R_3 y R_1 forman juntos un grupo cicloalquilo C_{3-10} no sustituido o sustituido o un grupo heterocicloalquilo C_{3-7} no sustituido o sustituido, o R_3 y R_2 forman juntos un grupo cicloalquilo C_{3-10} no sustituido o sustituido o un grupo heterocicloalquilo C_{3-7} no sustituido o sustituido;

R_4 y R_5 independientemente entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R_6 es alquilo C_{1-6} , $-\text{CH}(R_7)\text{CONH}(R_8)$, alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , un grupo cicloalquilo C_{3-10} no sustituido o sustituido, un grupo cicloalquenilo C_{5-10} no sustituido o sustituido, un grupo heterocicloalquilo C_{3-7} no sustituido o sustituido, un grupo cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-5} no sustituido o sustituido, un grupo heterocicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-5} no sustituido o sustituido, un grupo alquil C_{1-6} arilo no sustituido o sustituido, un grupo alquil C_{1-6} heteroarilo no sustituido o sustituido, un grupo arilo no sustituido o sustituido, un grupo heteroarilo no sustituido o sustituido, un grupo aril-alquilo C_{1-5} no sustituido o sustituido, un grupo heteroaril-alquilo C_{1-5} no sustituido o sustituido; R_7 es hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido, un grupo cicloalquilo C_{3-10} no sustituido o sustituido, un grupo alquil C_{1-6} arilo no sustituido o sustituido, un grupo alquil C_{1-6} heteroarilo no sustituido o sustituido o una cadena lateral de un resto aminoacídico natural o no natural;

R_8 es hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido, un grupo cicloalquilo C_{3-10} no sustituido o sustituido, un grupo alquil C_{1-6} arilo no sustituido o sustituido, un grupo alquil C_{1-6} heteroarilo no sustituido o sustituido, una cadena lateral de un resto aminoacídico natural o no natural o un grupo $-\text{CH}(R_7)\text{CONH}(R_9)$;

R_9 es hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido, un grupo cicloalquilo C_{3-10} no sustituido o sustituido, un grupo alquil C_{1-6} arilo no sustituido o sustituido o un grupo alquil C_{1-6} heteroarilo no sustituido o sustituido, en el que un grupo sustituido está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , alquil C_{1-6} carbonilo, N -alquil C_{1-6} amida, alcoxi C_{1-6} , dialquilamino-alquilo C_{1-6} , amida, hidroxilo, carboxi, amino, halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio y ciano; con la condición de que el compuesto no sea Ile-Gly^a-Leu-Met-NH₂, en la que Gly^a es un resto α -aza-aminoácido.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R_1 y R_2 , independientemente entre sí, son hidrógeno, alquilo C_{1-6} , un grupo fenilo no sustituido o sustituido, un grupo alquil C_{1-6} arilo no sustituido o sustituido o un grupo alquil C_{1-6} heteroarilo no sustituido o sustituido.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que R_1 y R_2 , independientemente entre sí, se seleccionan entre metilo, etilo, propilo, butilo, *iso*-butilo, bencilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo y (4-piridil)metilo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que R_1 es alquilo C_{1-6} y R_2 es H.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R_1 y R_2 forman juntos un grupo cicloalquilo C_{3-10} no sustituido o sustituido o un grupo heterocicloalquilo C_{3-7} no sustituido o sustituido.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que R_1 y R_2 juntos forman un grupo ciclohexilo no sustituido o sustituido.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R_3 es hidrógeno o metilo.

ES 2 308 181 T3

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R₁ y R₃ forman juntos un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ no sustituido o sustituido o un grupo heterocicloalquilo C₃₋₇ no sustituido o sustituido.
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R₂ y R₃ forman juntos un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ no sustituido o sustituido o un grupo heterocicloalquilo C₃₋₇ no sustituido o sustituido.
10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R₄ es hidrógeno o metilo.
11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R₅ es hidrógeno o metilo.
12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, 10-11, en el que al menos uno de R₃ y R₄ y R₅ es hidrógeno.
13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en el que R₃ y R₄ y R₅ es hidrógeno.
14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R₆ es -CH(R₇)CONH(R₈), alquilo C₁₋₆, un grupo alquil C₁₋₆ arilo no sustituido o sustituido o un grupo alquil C₁₋₆ heteroarilo no sustituido o sustituido.
15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R₆ es un grupo bencilo no sustituido o sustituido.
16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que R₆ es el grupo -CH(R₇)CONH(R₈).
17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R₆ se selecciona entre 2S-3-fenilpropan-2-il-amida, 2S-N-[2S-3-(*m*-fluorofenil)propan-2-il-amida]-3-ciclohexilpropan-2-il-amida, 2S-N-[2S-3-(*m*-fluorofenil)propan-2-il-amida]-4-fenilbutan-2-il-amida, 2S-N-[2S-3-(indol-3-il)propan-2-il-amida]-3-fenilpropan-2-il-amida, 2S-N-[2S-3-(*m*-fluorofenil)propan-2-il-amida]-3-metilbutan-2-il-amida, 2S-N-[2S-3-(indol-3-il)propan-2-il-amida]-butan-2-il-amida, 2S-N-[2S-3-(indol-3-il)propan-2-il-amida]-2-feniletan-2-il-amida, 2S-N-[2S-3-(indol-3-il)propan-2-il-amida]-4-fenilbutan-2-il-amida, 2S-N-[2S-3-(*m*-fluorofenil)propan-2-il-amida]-3-(indol-3-il)propan-2-il-amida, 2S-N-[2S-3-(*m*-metoxifenil)propan-2-il-amida]-3-(*p*-clorofenil)propan-2-il-amida, 2S-N-[2S-3-(1,1'-bifenil-4-il)propan-2-il-amida]-3-fenilpropan-2-il-amida, 2S-N-[2S-3-(*m*-metoxifenil)propan-2-il-amida]-3-(1,1'-bifenil-4-il)propan-2-il-amida, 2S-N-[2S-3-(1,1'-bifenil-4-il)propan-2-il-amida]-3-(*p*-hidroxifenil)propan-2-il-amida, 2S-N-[2S-4-metilpentan-2-il-amida]-3, (benzo[b]tiofen-3-il)propan-2-il-amida, 2S-N-[2S-3-(2-naftil)propan-2-il-amida]-4-fenilbutan-2-il-amida, 2S-N-[2S-3-(*m*-metoxifenil)propan-2-il-amida]-4-fenilbutan-2-il-amida, 2S-N-[2S-3-(benzo[b]tiofen-3-il)propan-2-il-amida]-4-fenilbutan-2-il-amida, 2S-N-[2S-3-(*p*-clorofenil)propan-2-il-amida]-4-fenilbutan-2-il-amida, 2S-N-[2S-3-(*m*-fluorofenil)propan-2-il-amida]-3-(2-naftil)propan-2-il-amida, 2S-N-[2S-3-(*m*-fluorofenil)propan-2-il-amida]-3-(1,1'-bifenil-4-il)propan-2-il-amida, 2-feniletilo, 2-(*p*-hidroxifenil)etilo, bencilo, *o*-clorobencilo, 2-furfurilo, 2-(3-indolil)etilo, 1-naftilmetilo, 4-piperonilo, *p*-clorobencilo, 2-(tiofen-2-il)etilo, *m*-fluorobencilo, *o*-fluorobencilo, *p*-fluorobencilo, *o*-trifluorometilbencilo, *m*-clorobencilo, *o*-metoxibencilo, *o*-metilbencilo, alfa-metilbencilo, *o*-(*o*-hidroximetilfenil)etilo, *o*-bromobencilo, 2-cloro-6-fluorobencilo, *o*-etoxibencilo, [1,1'-bifenil-4-il]metilo, [1,1'-bifenil-2-il]metilo, *p*-[tiofen-2-il]bencilo, *o*-[N-morfolinil]bencilo, *o*-[N-piperidinil]bencilo y *o*-metiltiobencilo.
18. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que R₆ es un grupo [1,1'-bifenil-2-il]metilo no sustituido o sustituido o un grupo [1,1'-bifenil-4-il]metilo no sustituido o sustituido.
19. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, 16, en el que R₇ es hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ no sustituido o sustituido, un grupo alquil C₁₋₆ arilo no sustituido o sustituido, un grupo alquil C₁₋₆ heteroarilo no sustituido o sustituido.
20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 19, en el que R₇ es un grupo alquil C₁₋₆ arilo no sustituido o sustituido o un grupo alquil C₁₋₆ heteroarilo no sustituido o sustituido.
21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en el que R₇ es 2-feniletilo.
22. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, 16-21, en el que R₈ es hidrógeno, -CH(R₇)CONH(R₉) o un grupo alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido.
23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 22, en el que R₈ es -CH(R₇)CONH(R₉) y R₇ es un grupo alquil C₁₋₆ arilo no sustituido o sustituido o un grupo alquil C₁₋₆-heteroarilo no sustituido o sustituido.
24. Un compuesto de la reivindicación 23, en el que R₇ es (indol-3-il)metilo o (*m*-fluorofenil)metilo.
25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 23, en el que R₉ es hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido.
26. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 25, en el que R₉ es hidrógeno.

ES 2 308 181 T3

27. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo constituido por

1-(2*S*-2-Aminopropionil)-4-(2*S*-3-fenilpropan-2-il-amida)semicarbazida;

5 1-(aminoacetil)-4-(2*S*-3-fenilpropan-2-il-amida)semicarbazida;

1-(2*S*-2-aminopropionil)-1-metil-4-(2*S*-3-fenilpropan-2-il-amida)semicarbazida;

10 1-(1-aminociclohexano-1-carbonil)-4-[2*S*-*N*-[2*S*-3-(*m*-fluorofenil)propan-2-il-amida]-3-ciclohexilpropan-2-il-amida]semicarbazida;

1-(1-aminociclohexano-1-carbonil)-4-[2*S*-*N*-[2*S*-3-(*m*-fluorofenil)propan-2-il-amida]-4-fenilbutan-2-il-amida]semicarbazida;

15 1-(2*S*-2-aminobutanoil)-4-[2*S*-*N*-[2*S*-3-(indol-3-il)propan-2-il-amida]-3-fenilpropan-2-il-amida]semicarbazida;

1-(2*S*-2-aminopropanoil)-4-[2*S*-*N*-[2*S*-3-(indol-3-il)propan-2-il-amida]-3-fenilpropan-2-il-amida] semicarbazida;

20 1-(2*S*-3-naftil-2-propanoil)-4-[2*S*-*N*-[2*S*-3-(*m*-fluorofenil)propan-2-il-amida]-3-metilbutan-2-il-amida] semicarbazida;

1-[2*S*-2-amino-3-(4-piridil)propanoil]-4-[2*S*-*N*-(2*S*-3-(indol-3-il)propan-2-il-amida)-butan-2-il-amida]semicarbazida;

25 1-[2*S*-2-amino-3-(4-piridil)propanoil]-4-[2*S*-*N*-(2*S*-3-(indol-3-il)propan-2-il-amida)-2-feniletan-2-il-amida] semicarbazida;

1-(2*S*-2-Aminobutanoil)-4-[2*S*-*N*-[2*S*-3-(indol-3-il)propan-2-il-amida]-4-fenilbutan-2-il-amida]semicarbazida;

30 1-(2*S*-2-Aminobutanoil)-4-[2*S*-*N*-[2*S*-3-(*m*-fluorofenil)propan-2-il-amida]-3-(indol-3-il)propan-2-il-amida]semicarbazida;

1-(2*S*-2-Aminobutanoil)-4-[2*S*-*N*-[2*S*-3-(*m*-metoxifenil)propan-2-il-amida]-3-(*p*-clorofenil)propan-2-il-amida]semicarbazida;

35 1-(2*S*-2-Aminopentanoil)-4-[2*S*-*N*-[2*S*-3-(*m*-metoxifenil)propan-2-il-amida]-3-(*p*-clorofenil)propan-2-il-amida]semicarbazida;

40 1-(2*S*-2-amino-4-fenilbutanoil)-4-[2*S*-*N*-[2*S*-3-(1,1'-bifenil-4-il) propan-2-il-amida]-3-fenilpropan-2-il-amida]semicarbazida;

1-(2*S*-2-aminopentanoil)-4-[2*S*-*N*-[2*S*-3-(*m*-metoxifenil)propan-2-il-amida]-3-(1,1'-bifenil-4-il)propan-2-il-amida]semicarbazida;

45 1-(2*S*-2-aminobutanoil)-4-[2*S*-*N*-[2*S*-3-(1,1'-bifenil-4-il)propan-2-il-amida]-3-(*p*-hidroxifenil)propan-2-il-amida]semicarbazida;

1-(2*S*-2-aminobutanoil)-4-[2*S*-*N*-[2*S*-4-metilpentan-2-il-amida]-3-(benzo[b]tiofen-3-il)propan-2-il-amida]semicarbazida;

50 1-(2*S*-2-Aminobutanoil)-4-[2*S*-*N*-[2*S*-3-(2-naftil)propan-2-il-amida]-4-fenilbutan-2-il-amida]semicarbazida;

1-(2*S*-2-Aminobutanoil)-4-[2*S*-*N*-[2*S*-3-(*m*-metoxifenil)propan-2-il-amida]4-fenilbutan-2-il-amida]semicarbazida;

55 1-(2*S*-2-Aminobutanoil)-4-[2*S*-*N*-[2*S*-3-(benzo[b]tiofen-3-il)propan-2-il-amida]-4-fenilbutan-2-il-amida]semicarbazida;

1-(2*S*-2-Aminobutanoil)-4-[2*S*-*N*-[2*S*-3-(*p*-clorofenil)propan-2-il-amida]-4-fenilbutan-2-il-amida]semicarbazida;

60 1-(2*S*-2-Aminopentanoil)-4-[2*S*-*N*-[2*S*-3-(2-naftil)propan-2-il-amida]-4-fenilbutan-2-il-amida]semicarbazida;

1-(2*S*-2-Aminobutanoil)-4-[2*S*-*N*-[2*S*-3-(*m*-fluorofenil)propan-2-il-amida]-3-(2-naftil) propan-2-il-amida]semicarbazida;

65 1-(2*S*-2-Aminobutanoil)-4-[2*S*-*N*-[2*S*-3-(*m*-fluorofenil)propan-2-il-amida]-3-(1,1'-bifenil-4-il) propan-2-il-amida]semicarbazida;

ES 2 308 181 T3

- 1-(2*S*-2-aminopropionil)-4-(2-feniletil)semicarbazida;
- 1-(2*S*-2-aminopropionil)-4-(2-feniletil)-4-metilsemicarbazida;
- 5 1-(2*S*-2-aminopropionil)-4-[2-(*p*-hidroxifenil)etil]semicarbazida;
- 1-(2*S*-2-aminopropionil)-4-bencilsemicarbazida;
- 10 1-(2*S*-2-aminopropionil)-4-(*o*-clorobencil)semicarbazida;
- 1-(2*S*-2-aminopropionil)-4-(2-furfuril)semicarbazida;
- 1-(2*S*-2-aminopropionil)-4-[2-(3-indolil)etil]semicarbazida;
- 15 1-(2*S*-2-aminopropionil)-4-(1-naftilmetil)semicarbazida;
- 1-(2*S*-2-aminopropionil)-4-piperonilsemicarbazida;
- 20 1-(2*S*-2-aminopropionil)-4-(*p*-clorobencil)semicarbazida;
- 1-(2*S*-2-aminopropionil)-4-[2-(tiofen-2-il)etil]semicarbazida;
- 1-(2*S*-2-aminopropionil)-4-(*m*-fluorobencil)semicarbazida;
- 25 1-(2*S*-2-aminopropionil)-4-(*o*-fluorobencil)semicarbazida;
- 1-(2*S*-2-aminopropionil)-4-(*p*-fluorobencil)semicarbazida;
- 1-(2*S*-2-aminopropionil)-4-(*o*-trifluorometilbencil)semicarbazida;
- 30 1-(2*S*-2-aminopropionil)-4-(*m*-clorobencil)semicarbazida;
- 1-(2*S*-2-aminopropionil)-4-(*o*-metoxibencil)semicarbazida;
- 35 1-(2*S*-2-aminopropionil)-4-(*o*-metilbencil)semicarbazida;
- 1-(2*S*-2-aminopropionil)-4-(alfa-metilbencil)semicarbazida;
- 40 1-(2*S*-2-aminobutanoil)-4-(*o*-clorobencil)semicarbazida;
- 1-(2*S*-2-aminovaleril)-4-(*o*-clorobencil)semicarbazida;
- 1-(2*S*-2-aminohexanoil)-4-(*o*-clorobencil)semicarbazida;
- 45 1-(2*S*-2-aminoisocaproil)-4-(*o*-clorobencil)semicarbazida;
- 1-(1-aminociclohexano-1-carbonil)-4-(*o*-clorobencil)semicarbazida;
- 1-(2*S*-2-amino-3-fenil-propionil)-4-(*o*-clorobencil)semicarbazida;
- 50 1,1-(2*S*-1,4-ciclo-aminobutanoil)-4-(*o*-clorobencil)semicarbazida;
- 1,1-(2*R*-1,4-ciclo-aminobutanoil)-4-(*o*-clorobencil)semicarbazida;
- 55 1-(2*S*-2-Aminobutanoil)-4-[2*S*-N[2*S*-3-(*m*-fluorofenil)propan-2-il-amida]-4-fenilbutan-2-il-amida]semicarbazida;
- 1-(2*S*-2-Aminobutanoil)-4-[*o*-(*o*-hidroximetilfeniltio)bencil]semicarbazida;
- 1-(2*S*-2-Aminobutanoil)-4-(*o*-bromobencil)semicarbazida;
- 60 1-(2*S*-2-Aminobutanoil)-4-(2-cloro-6-fluorobencil)semicarbazida;
- 1-(2*S*-2-Aminobutanoil)-4-(*o*-etoxibencil)semicarbazida;
- 65 1-(2*S*-2-Aminobutanoil)-4-([1,1'-bifenil-4-il]metil)semicarbazida;
- 1-(2*S*-2-Aminobutanoil)-4-([1,1'-bifenil-2-il]metil)semicarbazida;

ES 2 308 181 T3

1-(2*S*-2-Aminobutanoil)-4-(*p*-[tiofen-2-il]bencil)semicarbazida;

1-(2*S*-2-Aminobutanoil)-4-(*o*-[*N*-morfolinil]bencil)semicarbazida;

1-(2*S*-2-Aminobutanoil)-4-(1-naftilmetil)semicarbazida;

1-(2*S*-2-Aminobutanoil)-4-(*o*-[*N*-piperidinil]bencil)semicarbazida; y

1-(2*S*-2-Aminobutanoil)-4-(*o*-metiltiobencil)semicarbazida.

28. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo constituido por

1-(2*R*-2-aminopropionil)-4-(2*S*-3-fenilpropan-2-il-amida)semicarbazida;

1-(2*R*-2-aminopropionil)-1-metil-4-(2*S*-3-fenilpropan-2-il-amida)semicarbazida;

1-(2*R*-2-aminobutanoil)-4-[2*S*-*N*[2*S*-3-(indol-3-il)propan-2-il-amida]-3-fenilpropan-2-il-amida]semicarbazida;

1-(2*R*-2-aminopropanoil)-4-[2*S*-*N*[2*S*-3-(indol-3-il)propan-2-il-amida]-3-fenilpropan-2-il-amida]semicarbazida;

1-(2*R*-3-naftil-2-propanoil)-4-[2*S*-*N*[2*S*-3-(*m*-fluorofenil)propan-2-il-amida]-3-metilbutan-2-il-amida]semicarbazida;

1-[2*R*-2-amino-3-(4-piridil)propanoil]-4-[2*S*-*N*-(2*S*-3-(indol-3-il)propan-2-il-amida)-butan-2-il-amida]semicarbazida;

1-[2*R*-2-amino-3-(4-piridil)propanoil]-4-[2*S*-*N*-(2*S*-3-(indol-3-il)propan-2-il-amida)-2-feniletan-2-il-amida]semicarbazida;

1-(2*R*-2-Aminobutanoil)-4-[2*S*-*N*[2*S*-3-(indol-3-il)propan-2-il-amida]-4-fenilbutan-2-il-amida]semicarbazida;

1-(2*R*-2-Aminobutanoil)-4-[2*S*-*N*[2*S*-3-(*m*-fluorofenil)propan-2-il-amida]-3-(indol-3-il)propan-2-il-amida]semicarbazida;

1-(2*R*-2-Aminobutanoil)-4-[2*S*-*N*[2*S*-3-(*m*-metoxifenil)propan-2-il-amida]-3-(*p*-clorofenil)propan-2-il-amida]semicarbazida;

1-(2*R*-2-Aminopentanoil)-4-[2*S*-*N*[2*S*-3-(*m*-metoxifenil)propan-2-il-amida]-3-(*p*-clorofenil)propan-2-il-amida]semicarbazida;

1-(2*R*-2-amino-4-fenilbutanoil)-4-[2*S*-*N*[2*S*-3-(1,1'-bifenil-4-il)propan-2-il-amida]-3-fenilpropan-2-il-amida]semicarbazida;

1-(2*R*-2-aminopentanoil)-4-[2*S*-*N*[2*S*-3-(*m*-metoxifenil)propan-2-il-amida]-3-(1,1'-bifenil-4-il)propan-2-il-amida]semicarbazida;

1-(2*R*-2-aminobutanoil)-4-[2*S*-*N*[2*S*-3-(1,1'-bifenil-4-il)propan-2-il-amida]-3-(*p*-hidroxifenil)propan-2-il-amida]semicarbazida;

1-(2*R*-2-aminobutanoil)-4-[2*S*-*N*[2*S*-4-metilpentan-2-il-amida]-3-(benzo[*b*]tiofen-3-il)propan-2-il-amida]semicarbazida;

1-(2*R*-2-Aminobutanoil)-4-[2*S*-*N*[2*S*-3-(2-naftil)propan-2-il-amida]-4-fenilbutan-2-il-amida]semicarbazida;

1-(2*R*-2-Aminobutanoil)-4-[2*S*-*N*[2*S*-3-(*m*-metoxifenil)propan-2-il-amida]-4-fenilbutan-2-il-amida]semicarbazida;

1-(2*R*-2-Aminobutanoil)-4-[2*S*-*N*[2*S*-*N*-(benzo[*b*]tiofen-3-il)propan-2-il-amida]-4-fenilbutan-2-il-amida]semicarbazida;

1-(2*R*-2-Aminobutanoil)-4-[2*S*-*N*[2*S*-3-(*p*-clorofenil)propan-2-il-amida]-4-fenilbutan-2-il-amida]semicarbazida;

1-(2*R*-2-Aminopentanoil)-4-[2*S*-*N*[2*S*-3-(2-naftil)propan-2-il-amida]-4-fenilbutan-2-il-amida]semicarbazida;

1-(2*R*-2-Aminobutanoil)-4-[2*S*-*N*[2*S*-3-(*m*-fluorofenil)propan-2-il-amida]-3-(2-naftil)propan-2-il-amida]semicarbazida;

ES 2 308 181 T3

- 1-(2*R*-2-Aminobutanoil)-4-[25-*N*-[25-3-(*m*-fluorofenil)propan-2-il-amida]-3-(1,1'-bifenil-4-il)propan-2-il-amida] semicarbazida;
- 5 1-(2*R*-2-aminopropionil)-4-(2-feniletil)semicarbazida;
- 1-(2*R*-2-aminopropionil)-4-(2-feniletil)-metilsemicarbazida;
- 1-(2*R*-2-aminopropionil)-4-[2-(*p*-hidroxifenil)etil]semicarbazida;
- 10 1-(2*R*-2-aminopropionil)-4-bencilsemicarbazida;
- 1-(2*R*-2-aminopropionil)-4-(*o*-clorobencil)semicarbazida;
- 1-(2*R*-2-aminopropionil)-4-(2-furfuril)semicarbazida;
- 15 1-(2*R*-2-aminopropionil)-4-[2-(3-indolil)etil]semicarbazida;
- 1-(2*R*-2-aminopropionil)-4-(1-naftilmetil)semicarbazida;
- 20 1-(2*R*-2-aminopropionil)-4-piperonilsemicarbazida;
- 1-(2*R*-2-aminopropionil)-4-(*p*-clorobencil)semicarbazida;
- 1-(2*R*-2-aminopropionil)-4-[2-(tiofen-2-il)etil]semicarbazida;
- 25 1-(2*R*-2-aminopropionil)-4-(*m*-fluorobencil)semicarbazida;
- 1-(2*R*-2-aminopropionil)-4-(*o*-fluorobencil)semicarbazida;
- 30 1-(2*R*-2-aminopropionil)-4-(*p*-fluorobencil)semicarbazida;
- 1-(2*R*-2-aminopropionil)-4-(*o*-trifluorometilbencil)semicarbazida;
- 1-(2*R*-2-aminopropionil)-4-(*m*-clorobencil)semicarbazida;
- 35 1-(2*R*-2-aminopropionil)-4-(*o*-metoxibencil)semicarbazida;
- 1-(2*R*-2-aminopropionil)-4-(*o*-metilbencil)semicarbazida;
- 40 1-(2*R*-2-aminopropionil)-4-(alfa-metilbencil)semicarbazida;
- 1-(2*R*-2-aminobutanoil)-4-(*o*-clorobencil)semicarbazida;
- 1-(2*R*-2-aminovaleril)-4-(*o*-clorobencil)semicarbazida;
- 45 1-(2*R*-2-aminohexanoil)-4-(*o*-clorobencil)semicarbazida;
- 1-(2*R*-2-aminoisocaproil)-4-(*o*-clorobencil)semicarbazida;
- 50 1-(2*R*-2-amino-3-fenil-propionil)-4-(*o*-clorobencil)semicarbazida;
- 1-(2*R*-2-Aminobutanoil)-4-[2*S*-*N*-[2*S*-3-(*m*-fluorofenil)propan-2-il-amida]-4-fenilbutan-2-il-amida] semicarbazida;
- 55 1-(2*R*-2-Aminobutanoil)-4-[*o*-(*o*-hidroximetilfeniltio)bencil]semicarbazida;
- 1-(2*R*-2-Aminobutanoil)-4-(*o*-bromobencil)semicarbazida;
- 1-(2*R*-2-Aminobutanoil)-4-(2-cloro-6-fluorobencil)semicarbazida;
- 60 1-(2*R*-2-Aminobutanoil)-4-(*o*-etoxibencil)semicarbazida;
- 1-(2*R*-2-Aminobutanoil)-4-([1,1'-bifenil-4-il]metil)semicarbazida;
- 65 1-(2*R*-2-Aminobutanoil)-4-([1,1'-bifenil-2-il]metil)semicarbazida;
- 1-(2*R*-2-Aminobutanoil)-4-(*p*-[tiofen-2-il]bencil)semicarbazida;

1-(2*R*-2-Aminobutanoil)-4-(*o*-[*N*-morfolinil]bencil)semicarbazida;

1-(2*R*-2-Aminobutanoil)-4-(1-naftilmetil)semicarbazida;

5 1-(2*R*-2-Aminobutanoil)-4-(*o*-[*N*-piperidinil]bencil)semicarbazida; y

1-(2*R*-2-Aminobutanoil)-4-(*o*-metiltiobencil)semicarbazida.

10 29. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que en el ensayo de DPP-I presenta un valor de CI_{50} menor de 500 μ M tal como, por ejemplo, menor de 100 μ M, menor de 50 μ M, menor de 1 μ M, menor de 500 nM, menor de 100 nM o menor de 50 nM.

15 30. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-29 para usar como inhibidor de proteasa.

31. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 30 para usar como inhibidor de cisteína proteasa.

32. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-31 para usar en el tratamiento, profilaxis y/o diagnóstico de inflamación, diabetes de tipo 2, asma, gripe severa, infección respiratoria por virus sincitial, inhibición de células CD8 T, enfermedades inflamatorias del intestino, psoriasis, dermatitis atópica, síndrome de Papillon Lefevre, síndrome de Haim Munk, enfermedad de las encías, periodontitis, artritis reumatoide, enfermedad de Huntington, enfermedad de Chagas, enfermedad de Alzheimer, sepsis o para aplicación en apoptosis de célula diana.

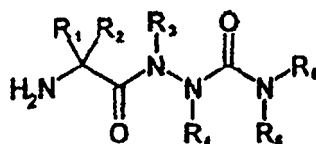
25 33. Una composición farmacéutica que comprende, como sustancia activa, un compuesto como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-32 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

34. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 33 en forma de dosificación unitaria, que comprende de aproximadamente 1 μ g a aproximadamente 1000 mg tal como, por ejemplo, de aproximadamente 10 μ g a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 100 mg o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg, de la sustancia activa.

35 35. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 33 o 34 para administración oral, nasal, transdérmica, pulmonar o parenteral.

36. Uso de un compuesto como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-32 para la preparación de un medicamento.

37. El uso de un compuesto de fórmula (I)



fórmula (I)

para la preparación de un medicamento para modular los niveles de DPP-1 en un sujeto, o para el tratamiento, profilaxis y/o diagnóstico de inflamación, diabetes de tipo 2, asma, gripe severa, infección respiratoria por virus sincitial, inhibición de células CD8 T, enfermedades inflamatorias del intestino, psoriasis, dermatitis atópica, síndrome de Papillon Lefevre, síndrome de Haim Munk, enfermedad de las encías, periodontitis, artritis reumatoide, enfermedad de Huntington, enfermedad de Chagas, enfermedad de Alzheimer, sepsis o para aplicación en apoptosis de célula diana, en la que

R_1 y R_2 independientemente entre sí son hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , un grupo cicloalquilo C_{3-10} no sustituido o sustituido, un grupo cicloalquenilo C_{5-10} no sustituido o sustituido, un grupo heterocicloalquilo C_{3-7} no sustituido o sustituido, un grupo alquil C_{1-6} arilo no sustituido o sustituido pero que no es bencilo cuando R_6 son fenilo, un grupo alquil C_{1-6} heteroarilo no sustituido o sustituido, un grupo arilo no sustituido o sustituido, un grupo heteroarilo no sustituido o sustituido, un grupo aril-alquilo C_{1-5} no sustituido o sustituido, un grupo heteroaril-alquilo C_{1-5} no sustituido o sustituido, un grupo cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-5} no sustituido o sustituido, un grupo heterocicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-5} no sustituido o sustituido, o R_1 y R_2 forman juntos un grupo cicloalquilo C_{3-10} no sustituido o sustituido o un grupo heterocicloalquilo C_{3-7} no sustituido o sustituido;

R₃ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, o R₃ y R₁ forman juntos un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ no sustituido o sustituido o un grupo heterocicloalquilo C₃₋₇ no sustituido o sustituido, o R₃ y R₂ forman juntos un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ no sustituido o sustituido o un grupo heterocicloalquilo C₃₋₇ no sustituido o sustituido;

R₄ y R₅ independientemente entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

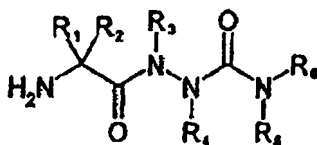
R₆ es alquilo C₁₋₆, -CH(R₇)CONH(R₈), alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ no sustituido o sustituido, un grupo cicloalqueno C₅₋₁₀ no sustituido o sustituido, un grupo heterocicloalquilo C₃₋₇ no sustituido o sustituido, un grupo cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₅ no sustituido o sustituido, un grupo heterocicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₅ no sustituido o sustituido, un grupo alquil C₁₋₆ arilo no sustituido o sustituido, un grupo alquil C₁₋₆-heteroarilo no sustituido o sustituido, un grupo arilo no sustituido o sustituido, un grupo heteroarilo no sustituido o sustituido, un grupo aril-alquilo C₁₋₅ no sustituido o sustituido, un grupo heteroaril-alquilo C₁₋₅ no sustituido o sustituido;

R₇ es hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ no sustituido o sustituido, un grupo alquil C₁₋₆ arilo no sustituido o sustituido, un grupo alquil C₁₋₆ heteroarilo no sustituido o sustituido o una cadena lateral de un resto aminoácido natural o no natural;

R₈ es hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ no sustituido o sustituido, un grupo alquil C₁₋₆ arilo no sustituido o sustituido, un grupo alquil C₁₋₆ heteroarilo no sustituido o sustituido, una cadena lateral de un resto aminoácido natural o no natural o un grupo -CH(R₇)CONH(R₉);

R₉ es hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ no sustituido o sustituido, un grupo alquil C₁₋₆ arilo no sustituido o sustituido o un grupo alquil C₁₋₆ heteroarilo no sustituido o sustituido, en la que un grupo sustituido está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquil C₁₋₆ carbonilo, *N*-alquil C₁₋₆ amida, alcoxi C₁₋₆, dialquilamino-alquilo C₁₋₆, amida, hidroxilo, carboxilo, amino, halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio y ciano.

38. Un compuesto de fórmula (I)



Fórmula (I)

en la que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 28.

Con la condición de que el compuesto no sea Ile-Gly^a-Leu-Met-NH₂, o Tyr-AzAla-Gly-Phe-Leu,

en la que Gly^a es un resto α -aza-aminoácido.