



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 282 192**

51 Int. Cl.:

A61P 7/02 (2006.01) **A61K 31/428** (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01) **C07D 277/46** (2006.01)
C07D 277/82 (2006.01) **C07D 333/78** (2006.01)
C07D 333/66 (2006.01) **C07D 409/12** (2006.01)
C07D 333/68 (2006.01) **C07D 495/04** (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01) **C07D 409/04** (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01270360 .9**

86 Fecha de presentación : **12.12.2001**

87 Número de publicación de la solicitud: **1343561**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **17.09.2003**

54 Título: **Inhibidores de serina proteasa.**

30 Prioridad: **13.12.2000 WO PCT/GB00/04764**
12.06.2001 GB 0114185

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.10.2007

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

73 Titular/es: **Tularik Limited**
90 Fetter Lane
London, EC4A 1JP, GB

72 Inventor/es: **Lively, Sarah, Elizabeth;**
Harrison, Martin, James;
Naylor, Neil, Jason;
Farthing, Christopher, Neil y
Waszkowycz, Bohdan

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 282 192 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de serina proteasa.

5 Esta invención se refiere a compuestos que son inhibidores de la serina proteasa, triptasa, a composiciones farmacéuticas de los mismos y a su uso en el tratamiento de seres humanos o animales. Más particularmente se refiere a compuestos para uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por células cebadas tales como asma u otras afecciones alérgicas e inflamatorias, a composiciones farmacéuticas de los mismos y a su uso en el tratamiento del cuerpo humano o animal.

10 El asma, la afección con más prevalencia de todas las mediadas por células cebadas, afecta aproximadamente al 5% de la población en países industrializados y hay evidencias de que su incidencia y gravedad están en aumento. Además, está aumentando la incidencia de asma infantil y hay indicios que relacionan a los contaminantes ambientales con el establecimiento de la enfermedad.

15 Inicialmente, se creyó que la broncoconstricción, es decir, el estrechamiento de las vías aéreas en los pulmones, era la principal característica del asma. Sin embargo, actualmente se reconoce que la inflamación en los pulmones es una parte integral del desarrollo de la enfermedad.

20 En un asmático, la inhalación de un alérgeno genera una fuerte respuesta del sistema inmune que provoca la liberación de diversos mediadores inflamatorios, incluyendo histamina y leucotrienos desde células inflamatorias. Éstos aumentan la permeabilidad de las paredes de los vasos sanguíneos, atraen células inflamatorias dentro de los tejidos y contraen el músculo liso alrededor de las vías aéreas. Como resultado, se pierde fluido desde la sangre y los tejidos se hinchan, estrechando además las vías aéreas. Las células inflamatorias causan daño a las células epiteliales que recubren las vías aéreas exponiendo terminaciones nerviosas que estimulan la secreción de mucosidad así como también aumentan la inflamación causando la liberación de neuroquininas.

25 Por ello el asma es una enfermedad compleja caracterizada frecuentemente por desarrollos progresivos de hiperreactividad de la tráquea y bronquios como resultado de reacciones de inflamación crónicas que irritan el epitelio que recubre la vía aérea y causa engrosamiento patológico de los tejidos subyacentes.

30 Los leucocitos y las células cebadas están presentes en el tejido epitelial y en músculo liso de los bronquios donde son inicialmente activados por la unión a receptores de IgE de antígenos específicos inhalados. Las células cebadas activadas liberan una cantidad de mediadores químicos preformados o primarios de la respuesta inflamatoria en el asma así como también enzimas. Además, por medio de reacciones enzimáticas de células cebadas activadas se generan mediadores secundarios de inflamación y se libera una cantidad de moléculas grandes por desgranulación de las células cebadas.

35 Se ha propuesto, por lo tanto, que la liberación química desde células cebadas probablemente explica la respuesta temprana de constricción bronquiolar que tiene lugar en individuos susceptibles tras la exposición a alérgenos transportados en el aire. La reacción asmática temprana es máxima aproximadamente a los 15 minutos tras la exposición al alérgeno, la recuperación se produce en las subsiguientes 1 a 2 horas. En aproximadamente el 30% de los individuos, la reacción asmática temprana es seguida por otro descenso en la función respiratoria que comienza normalmente en el transcurso de unas pocas horas y es máximo entre 6 y 12 horas tras la exposición. Esta reacción asmática tardía está acompañada por un aumento marcado en la cantidad de células inflamatorias que infiltran el músculo liso y el tejido epitelial de los bronquios e invaden las vías aéreas. Estas células son atraídas hacia el sitio por la liberación de agentes quimiotácticos derivados de las células cebadas.

40 La manera más simple de abordar un ataque de asma es con un fármaco broncodilatador que causa la expansión de las vías aéreas. Los broncodilatadores más eficaces son los agonistas β -adrenérgicos que imitan las acciones de la adrenalina. Éstos son muy usados y se administran a los pulmones de manera simple por medio de inhaladores. Sin embargo, los fármacos broncoconstrictores son ante todo para uso en el alivio sintomático a corto plazo y no previenen ataques de asma ni el deterioro de la función pulmonar a largo plazo.

45 Los fármacos antiinflamatorios tales como el cromoglicato y los corticoides se usan también ampliamente en el tratamiento del asma. El cromoglicato tiene actividad antiinflamatoria y se vio que es extremadamente seguro. Aunque tales cromolinas tienen efectos laterales mínimos y resultan actualmente de preferencia para el tratamiento preventivo inicial en niños, se sabe muy bien que tienen una eficacia limitada.

50 El uso de corticoides en el tratamiento del asma fue un avance importante ya que existen agentes antiinflamatorios muy eficaces, pero sin embargo, los esteroides son agentes antiinflamatorios muy potentes, de amplio espectro y su potencia e inespecificidad implica que están seriamente limitados por efectos colaterales adversos.

55 La localización del tratamiento con esteroides en los pulmones usando tecnología de inhaladores redujo los efectos laterales pero la reducida exposición sistémica tras la inhalación todavía da como resultado algunos efectos indeseables. Por eso, existe una renuencia a usar esteroides de forma temprana en el curso de la enfermedad.

Por lo tanto continúa existiendo una necesidad de un tratamiento alternativo para el asma, que es un agente antiinflamatorio o inmunomodulador seguro, eficaz que pueda usarse para tratar el asma crónico.

La triptasa es la principal proteasa secretoria de las células cebadas humanas y se propuso que está involucrada en el procesamiento de neuropéptidos y en la inflamación tisular. La triptasa es una de una gran cantidad de enzimas serina proteasas que juegan un papel central en la regulación de una amplia variedad de procesos fisiológicos incluyendo coagulación, fibrinólisis, fertilización, desarrollo, neoplasias, patrones neuromusculares e inflamación. Aunque se han investigado una gran cantidad de serina proteasas, la triptasa continúa relativamente sin explorar aún.

La triptasa humana madura es un tetrámero glicosilado, asociado a heparina de subunidades catalíticamente activas. Su estructura de aminoácidos no parece tener estrecha homología con las otras serina proteasas que ya se han caracterizado. La triptasa está almacenada en gránulos secretorios de las células cebadas y tras la activación de las células cebadas, puede medirse fácilmente la triptasa humana en una diversidad de fluidos biológicos. Por ejemplo, tras la anafilaxia, la triptasa aparece en el torrente sanguíneo donde es fácilmente detectable durante varias horas. La triptasa también aparece en muestras de fluido de lavado nasal y pulmonar de sujetos atópicos expuestos a un antígeno específico. Se implicó a la triptasa en una diversidad de procesos biológicos en los que tiene lugar la activación y desgranulación de células cebadas. De acuerdo con esto, la inhibición de triptasa de células cebadas puede ser de gran valor en la profilaxis y tratamiento de una diversidad de afecciones mediadas por células cebadas. Las células cebadas pueden desgranularse por medio de mecanismos dependientes de IgE y por mecanismos independientes de IgE implicando por lo tanto triptasa en afecciones inflamatorias atópicas y no atópicas. La triptasa puede activar proteasas tales como prouroquinasa y pro-MMP3 (prometaloproteasa 3 de matriz, prostromelisinina), indicando por lo tanto un papel patológico en la inflamación y remodelación tisular. Además, la evidencia reciente de que la triptasa puede activar ciertos receptores acoplados a proteína G (por ejemplo, PAR2) e inducir inflamación neurogénica apunta a un papel fisiológico más amplio, por ejemplo en la modulación de mecanismos del dolor. Dados los múltiples mecanismos de acción de la triptasa, se ha propuesto que los inhibidores de triptasa pueden ser beneficiosos en un amplio espectro de enfermedades. Éstas incluyen afecciones tales como: asma (influyendo específicamente el componente inflamatorio, la hiperreactividad subyacente y el daño fibrótico crónico debido al engrosamiento del músculo liso); enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfermedades pulmonares fibróticas; rinitis; soriasis; urticaria; dermatitis; artritis; enfermedad de Crohn; colitis; angiogénesis; aterosclerosis; esclerosis múltiple; cistitis intersticial; dolor de cabeza por migraña; inflamación neurogénica y mecanismos del dolor; cicatrización de heridas; cirrosis del hígado, enfermedad de Kimura; preeclampsia; problemas de sangrado asociados con la menstruación y menopausia; cáncer (particularmente melanoma y metástasis tumoral); pancreatitis y ciertas infecciones virales (Yong, Exp. Toxic Pathol, 1997, 49, 409; Steinhoff y col., Nat. Med., 2000, 6, 151; Downing y Miyay, Immunol. Today, 2000, 21, 281; Tetlow y Wooley, Ann. Rheum. Dis., 1995, 54, 549; Jeziorska, Salamonsen y Wooley, Biol. Reprod., 1995, 53, 312; Brain, Nat. Med., 2000, 6, 134; Olness y col., Headache, 1999, 39, 101). El principio subyacente es que un inhibidor de triptasa debería tener utilidad donde las células cebadas fueron inducidas para desgranular por cualquier mecanismo, incluyendo reacciones anafilácticas debidas a sustancias exógenas, por ejemplo broncoconstricción inducida por morfina (Bowman and Rand, Textbook of Pharmacology, 2º ed., 1980).

En los documentos WO96/09297, WO95/32945, WO94/20527 y en la Patente de EEUU N° 5.525.623 se sugieren una diversidad de compuestos basados en péptidos como inhibidores potenciales de la proteasa triptasa de células cebadas. En el documento WO95/03333 se provee un inhibidor de triptasa por un polipéptido obtenible a partir de la sanguijuela *Hirudo medicinalis*. En el documento WO96/08275 se vio que el inhibidor de proteasa secretoria de leucocitos (SLPI) y restos activos del mismo inhiben la actividad proteolítica de la triptasa. En el documento WO99/55661 se proponen ciertos derivados del éster 4-aminometilbenzoico como inhibidores potenciales de triptasa.

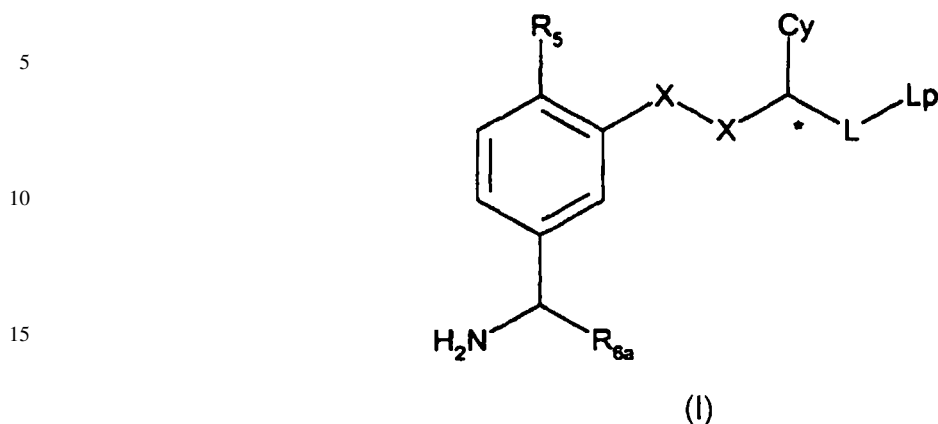
El documento WO 99/11658 describe en la página 2, líneas 20 a 25 que se ha descubierto que ciertos derivados de meta-benzamidina son particularmente inhibidores de serina proteasas, en especial proteasas con bolsas de especificidad P1 cargadas negativamente y, más en especial, las serina proteasas trombina, tripsina, uroquinasa y factor Xa. También indica, en la página 5, líneas 19 a 22, que “en los compuestos de fórmula (I) se contempla que el grupo amidino sustituido o no sustituido puede estar reemplazado por un grupo aminometilo sustituido o no sustituido, aunque se prefiere un grupo amidino”.

Los inventores han encontrado ahora que ciertos compuestos aromáticos que tienen ciertas cadenas laterales lipófilas son particularmente eficaces como inhibidores de la serina proteasa, triptasa. Se ha visto también que ciertos de estos compuestos tienen buena biodisponibilidad oral.

Se prevé que los compuestos de la invención serán útiles no sólo en el tratamiento y profilaxis del asma sino también de otras afecciones alérgicas e inflamatorias mediadas por triptasa tales como rinitis alérgica, afecciones de piel tales como eczema, soriasis, dermatitis atópica y urticaria, artritis reumatoide, conjuntivitis, enfermedad intestinal inflamatoria, inflamación neurogénica, aterosclerosis y cáncer.

ES 2 282 192 T3

Por ello, desde un punto de vista la invención provee un compuesto inhibidor de triptasa de fórmula (I)



20 donde:

R_5 representa amino, hidroxilo, aminometilo, hidroximetilo o hidrógeno;

25 R_{6a} representa hidrógeno o metilo;

X-X es $-\text{CONR}_{1a}-$;

R_{1a} representa hidrógeno, alquilo(C_{1-6}) o fenilalquilo(C_{1-6});

30 L es $\text{CONR}_{1d}(\text{CH}_2)_m$ en el que m es 0 ó 1 y R_{1d} es hidrógeno, alquilo(C_{1-6}) o fenilalquilo(C_{1-6});

Cy es un grupo homo o heterocíclico, mono o policíclico, saturado o insaturado, que contiene de preferencia 5 a 10 átomos de anillo y opcionalmente sustituido con uno o más grupos R_{3a} - o $R_{3i}X_{1-}$;

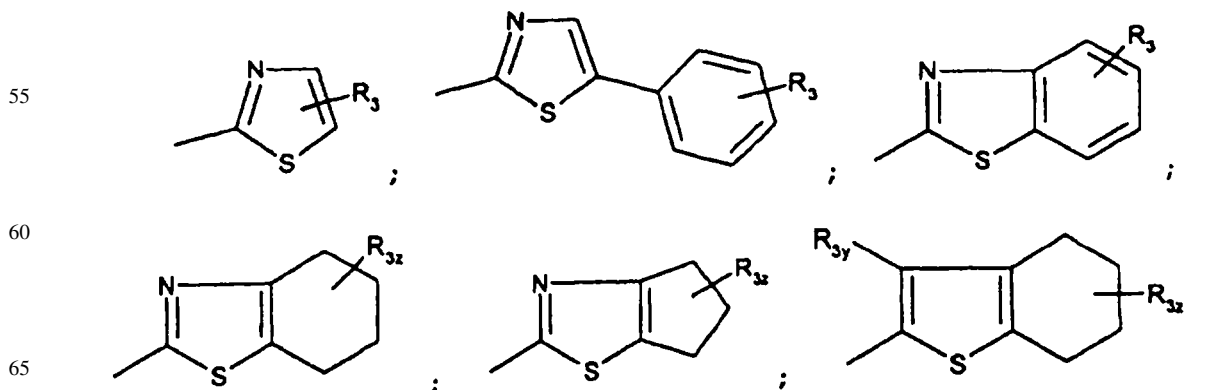
35 cada R_{3a} es independientemente hidrógeno, hidroxilo, alcoxi(C_{1-6}), alquilo(C_{1-6}), alqueno(C_{2-6}), alquino(C_{2-6}), alcanoilo(C_{1-6}), alquil(C_{1-6})aminoalquilo, hidroxialquilo(C_{1-6}), carboxi, alcoxialquilo(C_{1-6}), alcoxi(C_{1-6})carbonilo, alquil(C_{1-6})aminocarbonilo, aminoalquilo(C_{1-6}), CONH_2 , CH_2CONH_2 , aminoacetilo, alcano(C_{1-6})ilamino, hidroxialcano(C_{1-6})ilamino, aminoalcano(C_{1-6})ilamino, alquil(C_{1-6})amino-alcano(C_{1-6})ilamino, dialquil(C_{1-6})amino-alcano(C_{1-6})ilamino, alcoxi(C_{1-6})carbonilamino, amino, halo, ciano, nitro, tiol, alquil(C_{1-6})tio, alquil(C_{1-6})sulfonilo, alquil(C_{1-6})sulfenilo, imidazolilo, hidrazido, alquil(C_{1-6})imidazolilo, alquil(C_{1-6})sulfonamido, alquil(C_{1-6})aminosulfonilo, amino-sulfonilo, haloalcoxi(C_{1-6}) o haloalquilo(C_{1-6});

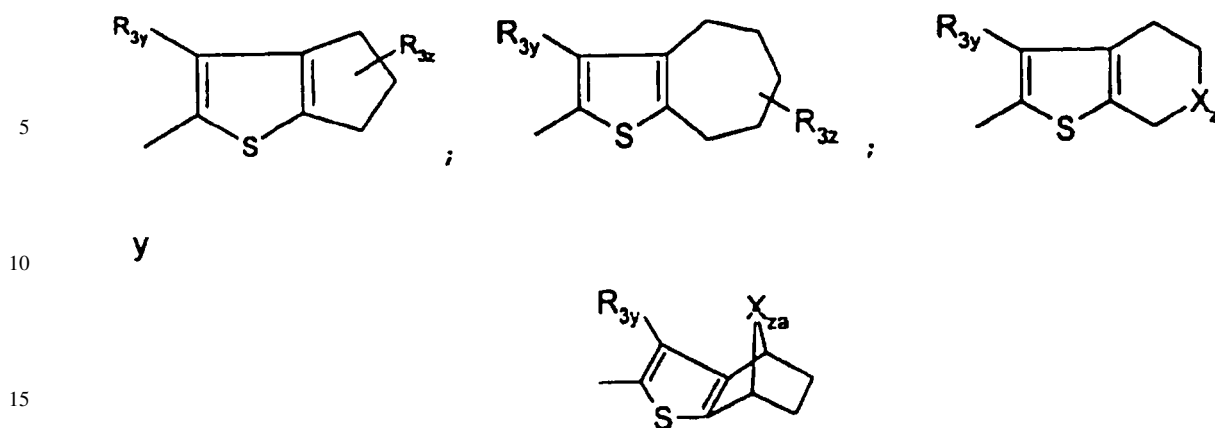
45 Xi es un enlace, O, NR_{1p} , CH_2 , CO, CONR_{1p} , NR_{1p}CO , SO_2 , $\text{NR}_{1p}\text{SO}_2$ o $\text{SO}_2\text{NR}_{1p}$;

R_{3i} es fenilo o piridilo;

R_{1p} es como se definió para R_{1a} ;

50 Lp se selecciona de

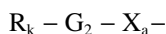




en el que

20 R_3 es un resto aminoácido, N-alquil(C₁₋₆)aminocarbonilo, N,N-dialquil(C₁₋₆)aminocarbonilo, N-alquil(C₁₋₆)aminoalcanofilo, N-alquil(C₁₋₆)aminoalcanonilo(C₁₋₆); N-alcano(C₁₋₆)ilaminoalcanofilo(C₁₋₆), C-hidroxi aminoalcanofilo (C₁₋₆), hidroxialcano(C₂₋₆)ilaminoalcanofilo(C₁₋₆), dialquil(C₁₋₆)aminosulfonilo, hidrógeno, hidroxilo, alcoxi(C₁₋₆), alcanofloxi(C₁₋₆), alquilo(C₁₋₆), alquenilo(C₂₋₆), alquinilo(C₂₋₆), alquenil(C₃₋₆)oxicarbonilo, alcanofilo(C₁₋₆), aminoalquilo(C₁₋₆), amido(CONH₂), aminoalcanofilo(C₁₋₆), aminocarbonilalcanofilo(C₁₋₅), hidroxialquilo(C₁₋₆), carboxi, hidroxialcanofilo(C₁₋₆), alcoxi(C₁₋₆)alcanofilo(C₁₋₆), alcoxi(C₁₋₆)alquilo(C₁₋₆), alcoxicarbonil(C₁₋₆)alquilo(C₁₋₅), alcoxi(C₁₋₆)carbonilo, alcano(C₁₋₆)ilamino, amino, halo, ciano, nitro, tiol, alquiltio(C₁₋₆), alquil(C₁₋₆)sulfonilo, alqui(C₁₋₆)sulfenilo o hidrazido.

30 R_{3y} representa R_3 o un grupo de fórmula



35 en la que G_2 está ausente o representa alcanedifilo(C₁₋₃), X_a está ausente o representa O, S, SO, SO₂, NR_L, CO, OCO, COO, CONR_L, NR_LCO, SO₂NR_L o NR_LSO₂; R_k representa un grupo carbocíclico o heterocíclico, opcionalmente sustituido por R_3 ; y R_L representa hidrógeno o alquilo(C₁₋₆).

40 R_{3z} es oxo o es como se definió para R_{3y} , X_{za} es CH₂ y X_z es O, S o NR_Z en el que R_Z tiene un valor seleccionado independiente de un valor para R_{3y} ;

o una sal fisiológicamente tolerable del mismo, por ejemplo una sal de haluro, fosfato o sulfato o una sal con amonio o una amina orgánica tal como etilamina o meglumina.

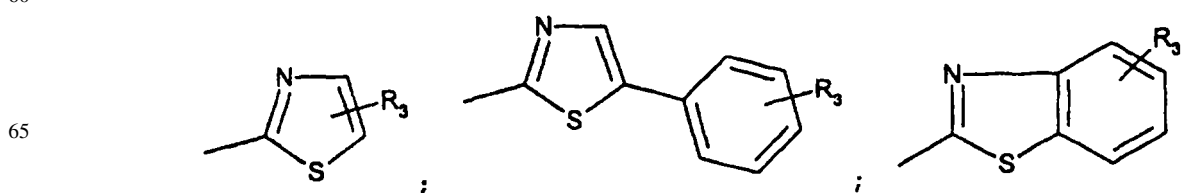
45 Sorprendentemente el inventor descubrió que los compuestos de fórmula I son particularmente eficaces como inhibidores de triptasa y muestran una selectividad sorprendente para triptasa sobre otras serina proteasas.

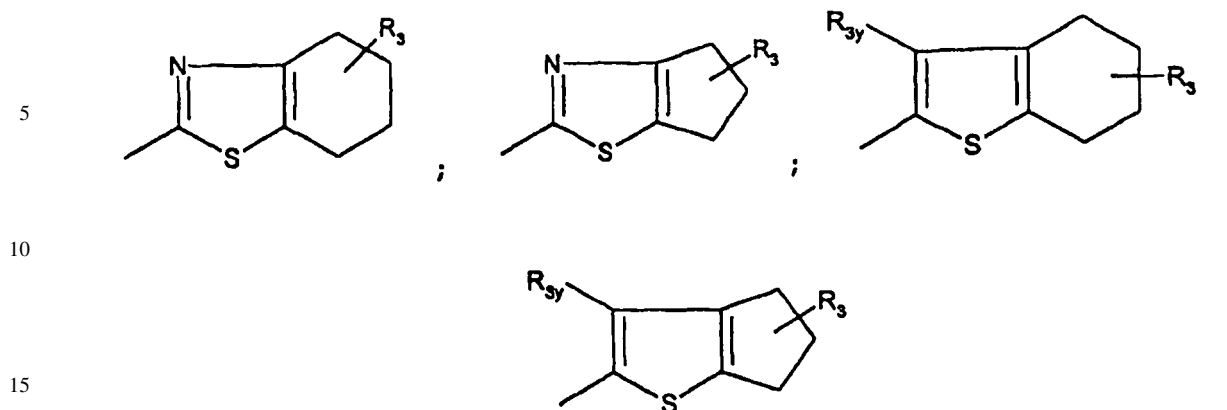
De acuerdo con otro aspecto, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) como se definió anteriormente en este documento, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, en la que:

50 cada R_{3a} es independientemente hidrógeno, hidroxilo, alcoxi(C₁₋₆), alquilo(C₁₋₆), alquenilo(C₂₋₆), alquinilo(C₂₋₆), alcanofilo(C₁₋₆), alquil(C₁₋₆)aminoalquilo, hidroxialquilo(C₁₋₆), carboxi, alcoxialquilo(C₁₋₆), alcoxi(C₁₋₆)carbonilo, alquil(C₁₋₆)aminocarbonilo, aminoalquilo(C₁₋₆), CONH₂, CH₂CONH₂, aminoacetilo, alcano(C₁₋₆)ilamino, alcoxi(C₁₋₆)carbonilamino), amino, halo, ciano, nitro, tiol, alquiltio(C₁₋₆), alquil(C₁₋₆)sulfonilo, alquil(C₁₋₆)sulfenilo, imidazolilo, hidrazido, alquil(C₁₋₆)imidazolilo, alquil(C₁₋₆)sulfonamido, alquil(C₁₋₆)aminosulfonilo, aminosulfonilo, haloalcoxi(C₁₋₆) o haloalquilo(C₁₋₆);

X_i es un enlace, O, NH o CH₂; y R_{3i} es fenilo opcionalmente sustituido por R_{3a} ;

60 L_p se selecciona de

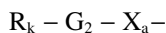




20 R_3 es un resto aminoácido, N-alquil(C_{1-6})laminocarbonilo, N,N-dialquil(C_{1-6})aminocarbonilo, N-alquil(C_{1-6})aminoalcanoilo, N-alquil(C_{1-6})aminoalcanonilo(C_{1-6}), C-hidroxiaminoalcanoilo(C_{1-6}), hidroxialcano(C_{2-6})ilaminoalcanoilo(C_{1-6}), dialquil(C_{1-6})aminosulfonilo, hidrógeno, hidroxilo, alcoxi(C_{1-6}), alcanofloxi(C_{1-6}), alquilo(C_{1-6}), alqueno(C_{2-6}), alquinilo(C_{2-6}), alqueni(C_{3-6})oxicarbonilo, alcanoflo(C_{1-6}), aminoalquilo(C_{1-6}), amido($CONH_2$), aminoalcanoilo(C_{1-6}), aminocarbonilalcanoilo(C_{1-5}), hidroxialquilo(C_{1-6}), carboxi, hidroxialcanoilo(C_{1-6}), alcoxi(C_{1-6})alquilo(C_{1-6}), alcoxi(C_{1-6})carbonilalquilo(C_{1-5}), alcoxi(C_{1-6})carbonilo, alcanano(C_{1-6})ilamino, amino, halo, ciano, nitro, tiol, alquil(C_{1-6})tio, alquil(C_{1-6})sulfonilo, alquil(C_{1-6})sulfenilo o hidrazido; y

25

R_{3y} representa R_3 o un grupo de fórmula



30 en la que G_2 representa un enlace o alcanediño(C_{1-3}), X_a representa un enlace, CO, OCO, COO o NHCO y R_k representa un grupo carbocíclico o heterocíclico, opcionalmente sustituido por R_3 .

35 Se apreciará que cuando X_a y G_2 representan cada uno un enlace, $-G_2-X_a-$ representa un enlace. Por consiguiente los términos ausente y un enlace se usan de manera indistinta en esta memoria.

En los compuestos de la invención R_5 de preferencia representa amino o hidrógeno, de más preferencia hidrógeno.

40 R_{6a} de preferencia representa hidrógeno.

En los compuestos de la invención, el átomo alfa (*) tiene de preferencia la conformación que resultaría de la construcción a partir de un D- α -aminoácido $NH_2-CH(Cy)-COOH$ donde el NH_2 representa parte de X-X. Se apreciará que en esta memoria, la denominación D se refiere a la configuración R.

45 En los compuestos de la invención, a menos que se indique de otra manera, los grupos arilo contienen de preferencia de 5 a 10 átomos de anillo incluyendo opcionalmente 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; los grupos alquilo, alqueno o alquinilo o restos alqueno de preferencia contienen hasta 6 carbonos, por ejemplo C_{1-6} o C_{1-3} ; los grupos cíclicos de preferencia tienen tamaños de anillo de 3 a 8 átomos; y los grupos multicíclicos condensados de preferencia contienen de 8 a 16 átomos de anillo.

50

R_{1a} es de preferencia hidrógeno.

De preferencia, el resto X más cercana al átomo alfa es un grupo NH. El resto X alfa al anillo aromático es CO.

55 Por ello un conector X-X de preferencia es $-CONH-$. Los siguientes son ejemplos particulares de R_{1d} :

hidrógeno;

60 para alquilo(C_{1-6}): metilo o etilo; y

para fenilalquilo(C_{1-6}): bencilo o feniletilo.

R_{1d} es de preferencia hidrógeno.

65 $CONH$, $CON(CH_3)$ y $CONHCH_2$ son ejemplos de valores particulares para L, de más preferencia $CONH$ o $CON(CH_3)$.

ES 2 282 192 T3

Cuando R_p comprende un grupo carbocíclico R_K , éste puede ser, por ejemplo, un grupo hidrocarburo mono- o policíclico, no aromático o aromático conteniendo hasta 25 átomos de carbono, de más preferencia hasta 10 átomos de carbono. El grupo carbocíclico puede ser por ello, por ejemplo, un grupo cicloalquilo, policicloalquilo, fenilo o naftilo, o un grupo cicloalquilo condensado con un grupo fenilo.

5

Son ejemplos de valores particulares para un grupo cicloalquilo los grupos cicloalquilo(C_{3-6}), tales como ciclo-pentilo y ciclohexilo. Un grupo cicloalquilo de preferencia no está sustituido o está sustituido con un grupo R_3 , de preferencia un grupo amino o alquilo.

10 Los ejemplos de valores particulares para grupo policicloalquilo son grupos policicloalquilo(C_{6-10}), tales como bicicloalquilo, por ejemplo decalinilo o norbornilo. Un grupo policicloalquilo de preferencia no está sustituido o está sustituido con uno, dos o tres grupos R_3 , por ejemplo alquilo tal como metilo. Un ejemplo de un grupo policicloalquilo sustituido con alquilo es isopinocanfeilo.

15 Un grupo fenilo de preferencia no está sustituido o está sustituido con uno o dos grupos R_3 .

Un grupo naftilo de preferencia no está sustituido o está sustituido con un grupo R_3 .

20 Son ejemplos de grupo cicloalquilo o cicloalqueno condensados con un grupo fenilo, indanilo y tetrahidronaftilo. Este grupo de preferencia no está sustituido o está sustituido con oxo o uno o dos grupos R_3 . Los ejemplos de grupos sustituidos con oxo son 1-oxoindan-5-ilo, 1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaft-7-ilo y 1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaft-6-ilo.

25 Cuando R_p comprende un grupo heterocíclico R_K , éste puede ser, por ejemplo, un grupo mono- o policíclico, no aromático o aromático conteniendo uno o dos átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre en el sistema del anillo y en total hasta 25, de más preferencia hasta 10 átomos en el sistema del anillo.

30 Son ejemplos de un grupo heterocíclico cuando es un grupo monocíclico no aromático los grupos azacicicloalquilo, tales como pirrolidinilo y piperidinilo; grupos azacicicloalqueno, tal como pirrolinilo; grupos diazacicicloalquilo, tal como piperazinilo; grupos oxacicicloalquilo, tal como tetrahidropirranilo; grupos oxaazacicicloalquilo, tal como morfolino; y grupos tiacicicloalquilo, tal como tetrahidrotiopirranilo. Un grupo monocíclico no aromático de preferencia contiene 5, 6 ó 7 átomos de anillo y de preferencia no está sustituido o está sustituido con un grupo R_3 .

35 Son ejemplos de un grupo heterocíclico cuando es un grupo policíclico no aromático los grupos bicíclicos, tal como azacicicloalquilo condensado con fenilo, por ejemplo dihidroindolilo, dihidroisoindolilo, tetrahidroquinolinilo y tetrahidroisoquinolinilo; azacicicloalquilo condensado con cicloalquilo, tal como decahidroisoquinolinilo; y tienilo condensado con cicloalquilo, tales como tetrahidrobenzo[b]tienilo o 4H-ciclohepta(b)tienilo. Otros ejemplos de tienilo condensado con cicloalquilo son 4H-ciclohepta(b)tienilo y tetrahidro-4,7-metanbenzo(b)tiofenilo. Otros ejemplos de grupos bicíclicos son tienilo condensado con un grupo heterocicloalquilo, tales como 4,5-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piranilo, 4,5-dihidro-5H-tieno[2,3-c]tiopirranilo y tetrahidrotieno[2,3-b]piridilo.

40

Los ejemplos de un grupo heterocíclico cuando es un grupo monocíclico aromático son furilo, pirrolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolil piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo, de preferencia no sustituidos o sustituidos con uno o dos grupos R_3 .

45 Los ejemplos de un grupo heterocíclico cuando es un grupo policíclico aromático son grupos bicíclicos tales como benzofurilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzotienilo, indolilo y benzotiazolilo.

Los siguientes son ejemplos de valores particulares para R_3 :

50 para un resto aminoácido: N-acetilalaninoilo, serinoilo, treoninoilo, aspartoilo o glutamoilo;

para N-alquil(C_{1-6})aminocarbonilo: N-(1,3-dimetil)butilaminocarbonilo;

para N,N-dialquil(C_{1-6})aminocarbonilo: N-metil-N-etilaminocarbonilo;

55

para N-alquil(C_{1-6})aminoalcanoilo(C_{1-6}): N-metilacetilo;

para N-alcano(C_{1-6})ilaminoalcanoilo(C_{1-6}): 2-N-acetilaminoacetilo, 2-N-acetilaminopropanoilo o 2-N-(2-metilpropanoil)aminoacetilo;

60

para C-hidroxi aminoalcanoilo(C_{1-6}): 2-amino-3-hidroxiopropanoilo o 2-amino-3-hidroxi butanoilo;

para hidroxi alcano(C_{2-6})ilaminoalcanoilo(C_{1-6}): 2-hidroxiacetilaminoacetilo;

65

para dialquil(C_{1-6})aminosulfonilo: dimetilaminosulfonilo; hidrógeno; hidroxilo;

para alcoxi(C_{1-6}): metoxi;

ES 2 282 192 T3

para alcanofloxi(C₁₋₆): acetoxi;

para alquilo(C₁₋₆): metilo, etilo, propilo, 2-propilo o 2,2-dimetiletilo;

5 para alqueno(C₂₋₆): alilo;

para alquinilo(C₂₋₆): propinilo;

para alquenil(C₃₋₆)oxicarbonilo: aliloxicarbonilo;

10

para alcanoflo(C₁₋₆): acetilo, propionilo o isobutirilo;

para aminoalquilo(C₁₋₆): aminometilo; amido (CONH₂);

15

para aminoalcanoflo(C₁₋₆): aminoacetilo (COCH₂NH₂), aminopropionilo (COCH₂CH₂NH₂) o 2-aminopropionilo (COCH(CH₃)NH₂);

para aminocarbonilalcanoflo(C₁₋₅): aminocarbonilacetilo;

20

para hidroxialquilo(C₁₋₆): hidroximetilo o 1-hidroxietilo; carboxi;

para hidroxialcanoflo(C₁₋₆): 2-hidroxiacetilo o 2-hidroxiopropanoflo;

para alcoxi(C₁₋₆)alcanoflo(C₁₋₆): alcoxi(C₁₋₆)acetilo, tal como metoxiacetilo;

25

para alcoxi(C₁₋₆) alquilo(C₁₋₆): metoximetilo;

para alcoxi(C₁₋₆)carbonilo alquilo(C₁₋₆): metoxicarbonilmetilo;

30

para alcoxi(C₁₋₆)carbonilo: metoxicarbonilo o etoxicarbonilo;

para alcano(C₁₋₆)ilamino: formilamino o acetilamino; amino;

para halo: cloro;

35

ciano;

nitro;

40

tiol;

para alquil(C₁₋₆)tio: metiltio;

para alquil(C₁₋₆)sulfonilo: metilsulfonilo o etilsulfonilo;

45

para alquil(C₁₋₆)sulfenilo (alquil(C₁₋₆)SO-): metilsulfenilo; e hidrazido.

Otros ejemplos de valores particulares para R₃ son:

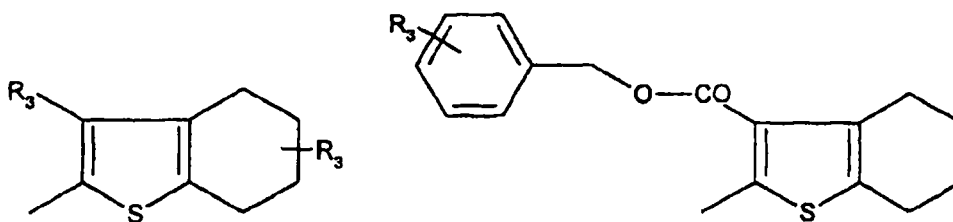
50

para N-alquilaminocarbonilo(C₁₋₆): N-metilaminocarbonilo o N-isobutilaminocarbonilo; y

para N,N-dialquilaminocarbonilo(C₁₋₆): N,N-dimetilaminocarbonilo o N,N-dietilaminocarbonilo.

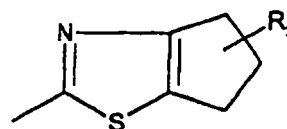
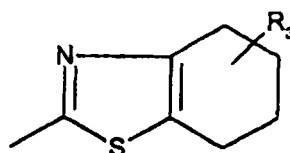
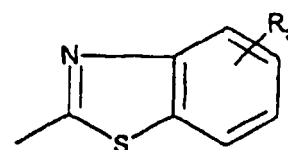
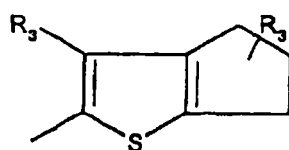
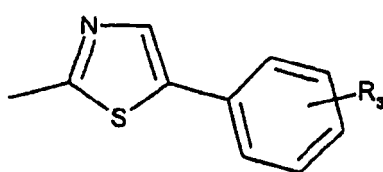
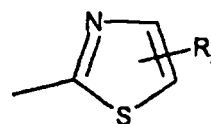
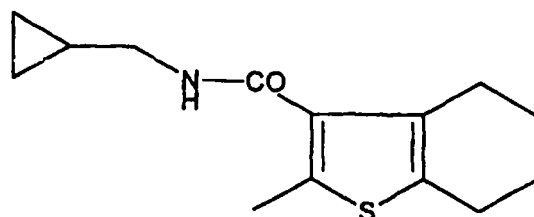
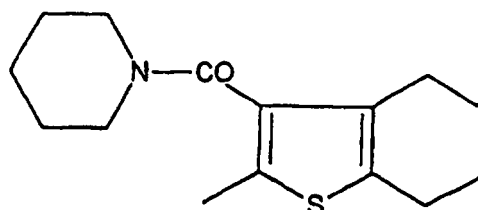
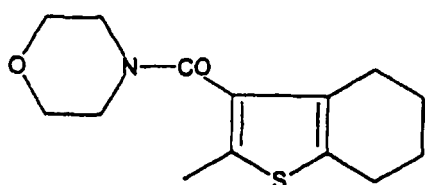
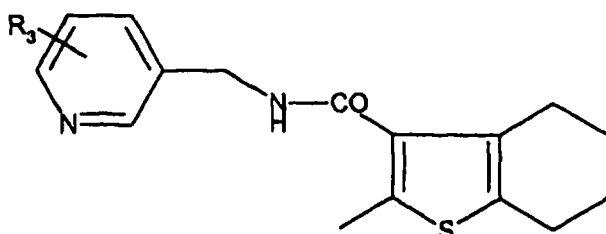
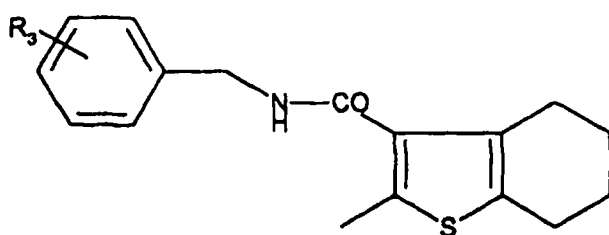
Por ejemplo, el grupo lipofílico Lp se selecciona de

55

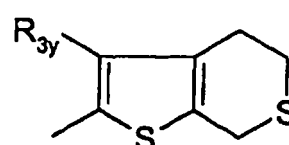
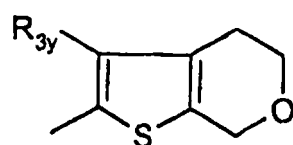
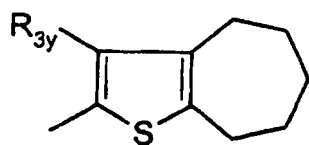


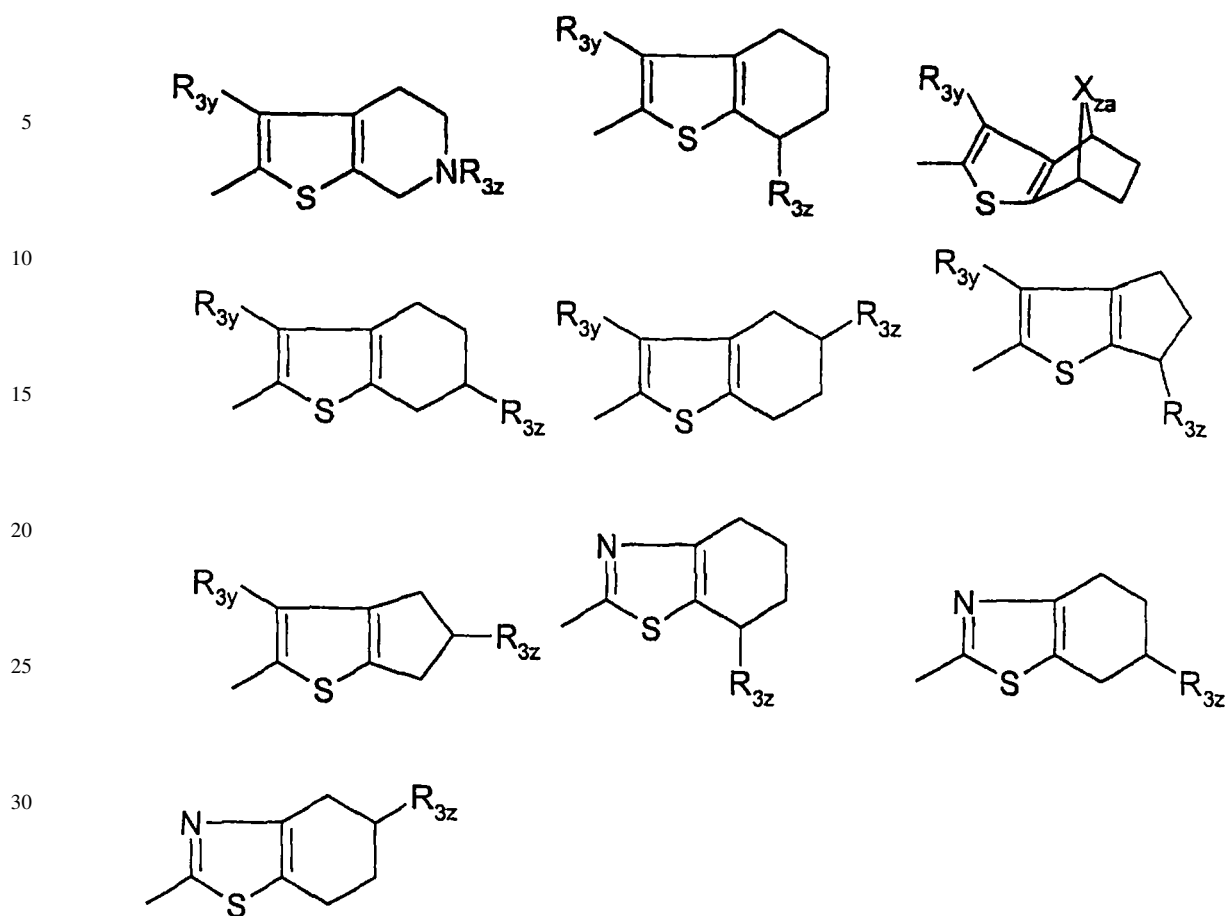
65

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



o además de

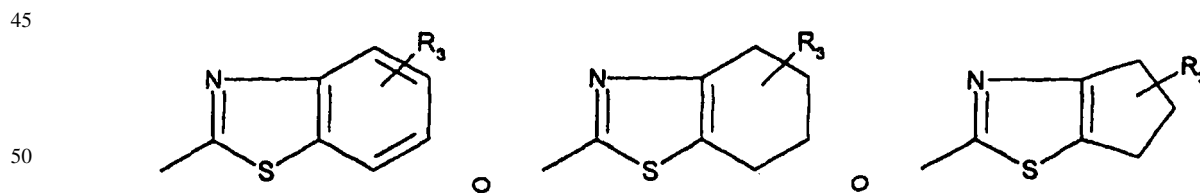




en las que R_3 , R_y y R_z son como se definieron anteriormente.

40 Los ejemplos particulares para L_p cuando representa un grupo tiazolilo son: 4-metil-5-acetiltiazol-2-ilo, 4,5-dimetiltiazol-2-ilo, 4-metil-5-etoxicarboniltiazol-2-ilo, 3-ciano-4-metil-5-etoxicarboniltiazol-2-ilo, 4-metoxi-carbonilmetil-5-metiltiazol-2-ilo y 5-feniltiazol-2-ilo.

Otro grupo particular de compuestos de fórmula I es aquel en el que L representa $CONR_{1d}$ (tal como CONH o $CONCH_3$) y L_p representa



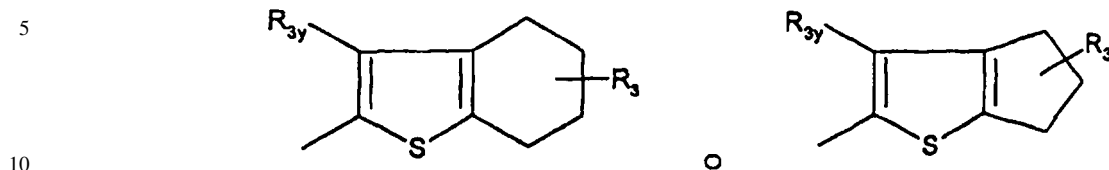
55 En este grupo de compuestos, el grupo heterocíclico está de preferencia sustituido por uno o dos grupos R_3 . Cada grupo R_3 se selecciona de preferencia de hidrógeno, halógeno, tal como cloro, alquilo (C_{1-6}), tal como metilo, y alcoxi (C_{1-6}), tal como metoxi.

60 En consecuencia, son ejemplos de valores particulares para L_p : benzotiazol-2-ilo, 4-clorobenzotiazol-2-ilo, 4-metilbenzotiazol-2-ilo, 6-metilbenzotiazol-2-ilo, 4-metoxibenzotiazol-2-ilo y 5,6-dimetilbenzotiazol-2-ilo. Otros ejemplos son 4-metoxi-7-metilbenzotiazol-2-ilo, 6-nitrobenzotiazol-2-ilo, 4,7-dimetoxibenzotiazol-2-ilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol-2-ilo, 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol-2-ilo, 6-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol-2-ilo, 5-etil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol-2-ilo y 7-etil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol-2-ilo. Otros ejemplos son 4-metoxi-7-metilbenzotiazol-2-ilo, 6-nitrobenzotiazol-2-ilo, 4,7-dimetoxibenzotiazol-2-ilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol-2-ilo, 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol-2-ilo, 6-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol-2-ilo, 5-etil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol-2-ilo y 7-etil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol-2-ilo. Otros ejemplos más son 5-hidroximetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol-2-ilo, 6-hidroximetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol-2-ilo y 7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol-2-ilo.

65

ES 2 282 192 T3

Otro grupo particular de compuestos de fórmula I es aquel en el que L representa CONR_{1d} (tal como CONH o CONCH_3) y Lp representa



en el que R_{3y} representa R_3 o un grupo de fórmula

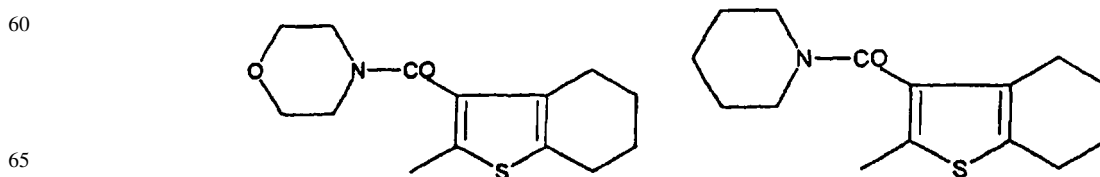
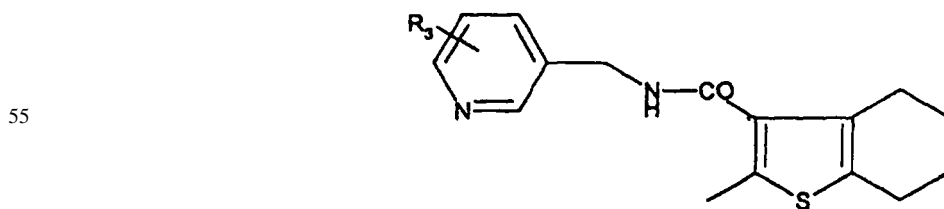
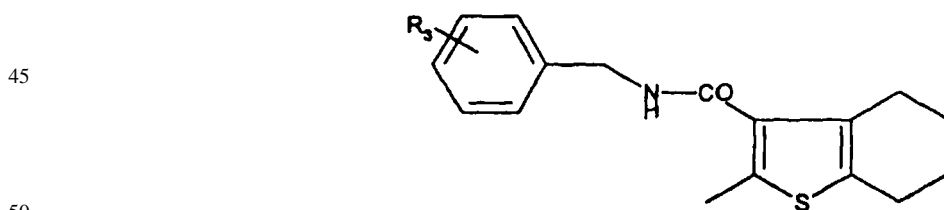
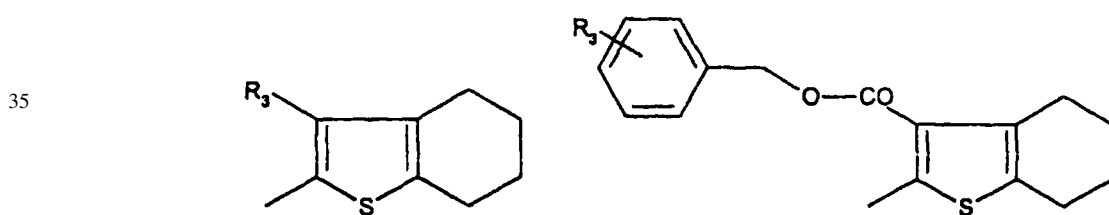


en la que G_2 representa un enlace o alcanedifilo (C_{1-3}), X_a representa un enlace, CO, OCO, COO o NHCO y R_k representa un grupo carbocíclico o heterocíclico, opcionalmente sustituido por R_3 .

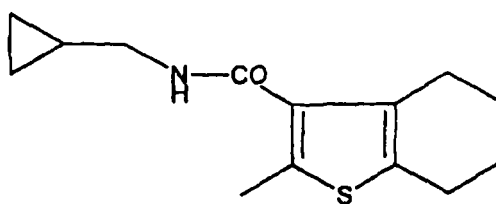
20 Ejemplos de valores particulares para R_k son los ejemplos dados anteriormente para un grupo carboxílico o heterocíclico que forma parte de Lp . Debe hacerse una mención particular de fenilo; cicloalquilo, tal como ciclopropilo; azacicloalquilo, tal como piperidin-1-ilo; oxazacicloalquilo, tal como morfolino; y piridilo, tal como pirid-3-ilo. Debe hacerse otra mención particular de diazacicloalquilo, tal como piperazin-1-ilo, furilo, tal como fur-2-ilo; tienilo, tal como tien-2-ilo; tiazolilo, tal como tiazol-4-ilo o tiazol-5-ilo, pirrolidin-1-ilo y pirid-2-ilo. Otro ejemplo es pirid-4-ilo.

25 Son ejemplos de valores para G_2 un enlace, $-\text{CH}_2-$ y CH_2CH_2 .

30 Los siguientes son ejemplos de estructuras de grupos que comprenden un grupo 4,5,6,7-tetrahydrobenzotienilo como se describió anteriormente:

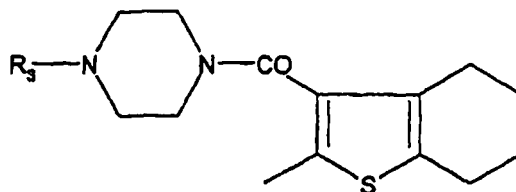


5



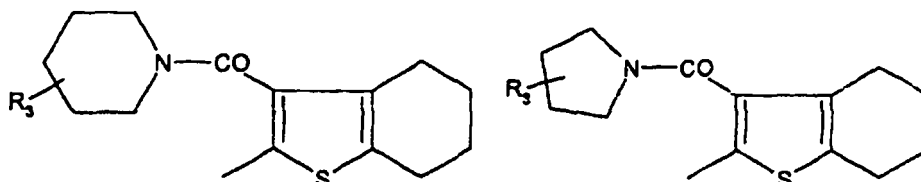
10 Otros ejemplos de estructuras de grupos que comprenden un grupo 4,5,6,7-tetrahidrobenzotienilo como se describió anteriormente son:

15



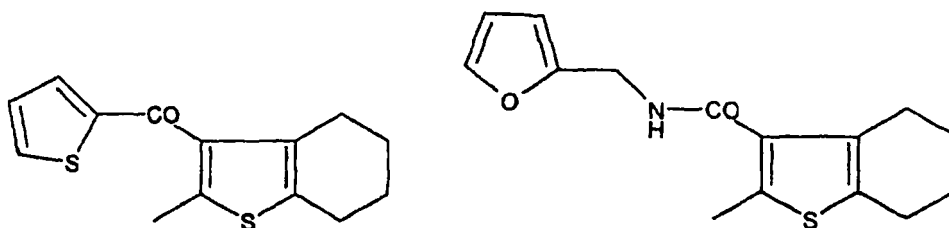
20

25



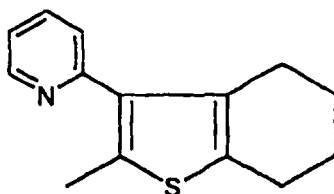
30

35



40

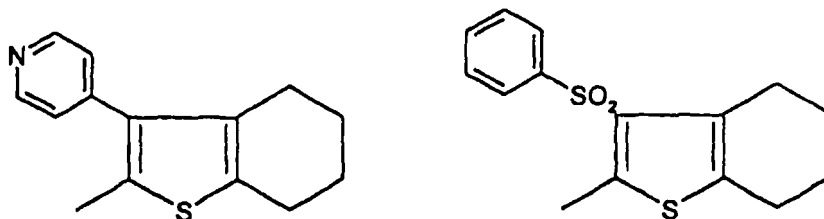
45



50 Otros ejemplos de estructuras son:

50

55



60

Cuando R_3 está presente como un sustituyente en la posición 1 de un grupo piperazinilo, es de preferencia hidrógeno, alcanoílo (C_{1-6}), tal como formilo, o alcocarbonilo (C_{1-6}), tal como etoxicarbonilo.

65 Cuando R_3 está presente como un sustituyente en un grupo piperidin-1-ilo, está de preferencia en la posición 3 ó 4 y es de preferencia hidrógeno, alquilo (C_{1-6}), tal como metilo; amido o alcocarbonilo (C_{1-6}), tal como etoxicarbonilo.

Cuando R_3 está presente como un sustituyente en la posición 3 de un grupo 4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno, de preferencia representa un grupo carboxi; un grupo alcocarbonilo (C_{1-6}), tal como metoxicarbonilo o etoxicarbonilo;

ES 2 282 192 T3

o un grupo alquilaminocarbonilo(C₁₋₆), tal como N-1,3-dimetilbutilaminocarbonil. Otros ejemplos de valores para un grupo alquilaminocarbonilo(C₁₋₆) son metilaminocarbonilo e isobutilaminocarbonilo.

En consecuencia, son ejemplos de valores particulares para Lp: 3-carboxi- 4,5,6,7-tetrahidrobenzotien-2-ilo, 3-etoxi-carbonil-tetrahidrobenzotien-2-ilo y 3-N-(1,3-dimetilbutil)aminocarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotien-2-ilo. Otros ejemplos son 3-N-metilaminocarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotien-2-ilo y 3-N-isobutilaminocarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotien-2-ilo.

Otros ejemplos de R₃ cuando está presente como un sustituyente en la posición 3 de un grupo 4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno son N,N-dialquilaminocarbonilo, tal como dimetilaminocarbonilo o dietilaminocarbonilo; amido; alcoxycarbonilo(C₁₋₆), tal como metoxycarbonilo o etoxycarbonilo; ciano y alquilsulfonilo(C₁₋₆), tal como metilsulfonilo. Otros ejemplo de un grupo alquilsulfonilo(C₁₋₆) es t-butilsulfonilo.

En consecuencia, otros ejemplos de Lp son 3-N,N-dimetilaminocarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotien-2-ilo, 3-N,N-dietilaminocarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotien-2-ilo, 3-etoxycarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotien-2-ilo, 3-amido-4,5,6,7-tetrahidrobenzotien-2-ilo, 3-metilsulfonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotien-2-ilo, 3-ciano-4,5,6,7-tetrahidrobenzotien-2-ilo, y 3-etoxycarbonil-4H-ciclopenta(b)tienilo. Otro ejemplo es 3-t-butilsulfonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotien-2-ilo.

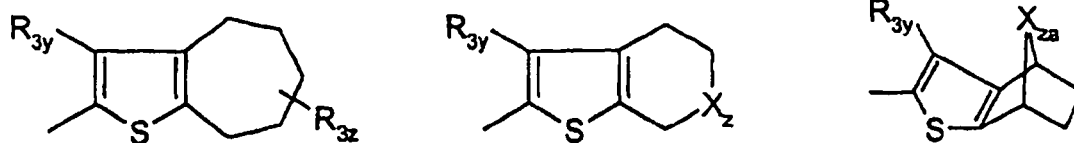
Cuando R₃ está presente como un sustituyente en un grupo fenilo o piridilo, es de preferencia un átomo de hidrógeno.

En consecuencia, son ejemplos de valores particulares para Lp: 3-benciloxycarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotien-2-ilo, 3-bencilaminocarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotien-2-ilo, 3-(3-piridil)metilaminocarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotien-2-ilo, 3-ciclopropilmetilaminocarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotien-2-ilo, 3-morfolinocarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotien-2-ilo y 3-piperidinocarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotien-2-ilo. Otros ejemplos son: 3-piperazin-1-ilcarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotien-2-ilo, 3-(4-formil)piperazin-1-ilcarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotien-2-ilo, 3-(4-etoxycarbonil)piperazin-1-ilcarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotien-2-ilo, 3-(4-metoxibencil)aminocarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotien-2-ilo, 3-(4-etoxycarbonil)-piperidin-1-ilcarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotien-2-ilo, 3-(3-amido)-piperidin-1-ilcarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotien-2-ilo, 3-(4-amido)-piperidin-1-ilcarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotien-2-ilo, 3-metilpiperidin-1-ilcarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotien-2-ilo, 3-(2-tienil)carbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotien-2-ilo, 3-(2-furilmetilamino)carbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotien-2-ilo, 3-(1-pirrolidinil)carbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotien-2-ilo y 3-(2-piridil)- 4,5,6,7-tetrahidrobenzotien-2-ilo.

Cuando R₃ está presente como un sustituyente en las posiciones 4, 5, 6 y/o 7 de un grupo 4,5,6,7-tetrahidrobenzotien-2-ilo o en las posiciones 4, 5 y/o 6 de un grupo 4H-ciclopenta(b)tienilo, es de preferencia un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁₋₆), tal como metilo.

En consecuencia son ejemplos de valores particulares para Lp: 3-etoxycarbonil-4-metil- 4,5,6,7-tetrahidrobenzotien-2-ilo, 3-etoxycarbonil-5-metil- 4,5,6,7-tetrahidrobenzotien-2-ilo y 3-etoxycarbonil-6-metil- 4,5,6,7-tetrahidrobenzotien-2-ilo.

Otro grupo particular de compuestos de fórmula I es aquel en el que L representa CONR_{1d} (tal como CONH o CONCH₃) y Lp representa:



en las que R_{3y}, R_{3z}, X_z y X_{za} son como se definieron anteriormente.

Son ejemplos de valores particulares para R_{3y}: alcoxycarbonilo(C₁₋₆), tal como etoxycarbonilo, N,N-dialquilaminocarbonilo, tal como N,N-dimetilaminocarbonilo y ciano.

R_{3z} es de preferencia hidrógeno.

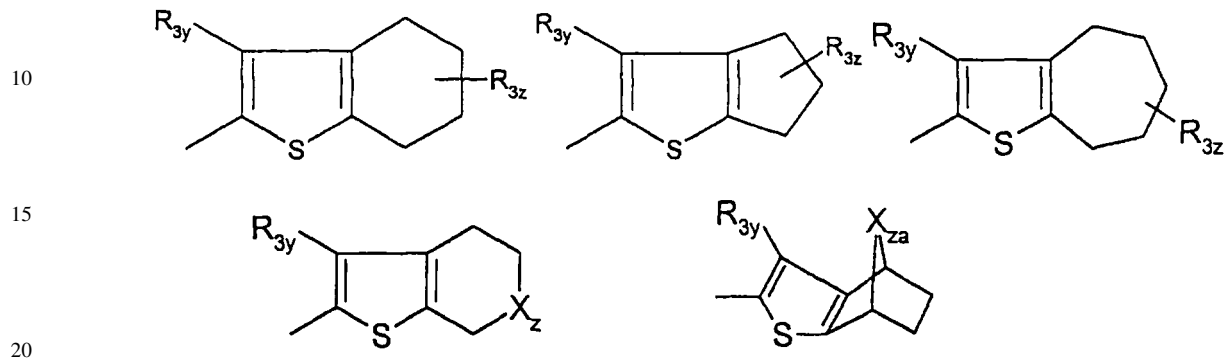
R_z en X_z es de preferencia hidrógeno, alcanofilo(C₁₋₆), aminoalcanofilo(C₁₋₆), alcoxycarbonilo(C₁₋₆)alcanofilo(C₁₋₆) (tal como alcoxycetilo(C₁₋₆)) o benciloxycarbonilo. Son ejemplos de valores particulares para R_z hidrógeno, acetilo, aminoacetilo, metoxiacetilo y benciloxycarbonilo.

X_{za} es de preferencia CH₂.

En consecuencia, son ejemplos de valores particulares para Lp: 3-etoxycarbonil-tetrahidro-4H-ciclohepta(b)tien-2-ilo, 3-etoxycarbonil-4,5-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piranilo, 3-etoxycarbonil-4,5-dihidro-5H-tieno[2,3-c]tiopiranilo, 3-dimetilaminocarbonil-6-benciloxycarboniltetrahidrotieno[2,3-b]piridin-2-ilo, 3-dimetilaminocarboniltetrahidrotieno[2,

3-b]piridin-2-ilo, 3-dimetilaminocarbonil-6-acetiltetrahidrotieno[2,3-b]piridin-2-ilo, 3-dimetilaminocarbonil-6-aminoacetiltetrahidrotieno[2,3-b]piridin-2-ilo, 3-dimetilaminocarbonil-6-metoxiacetil-tetrahidrotieno[2,3-b]piridin-2-ilo y 3-etoxicarbonil-tetrahidro-4,7-metanobenzo(b)-tiofen-2-ilo.

5 Un subgrupo de preferencia de compuestos de fórmula (I) es aquel en el que L es CONH y Lp es



25 en las que R_{3y} se selecciona de N,N-di-alquil(C_{1-6})aminocarbonilo, dialquil(C_{1-6})aminosulfonilo, alquenil(C_{3-6})oxi-carbonilo, alcanofilo(C_{1-6}), hidroxialcanofilo(C_{1-6}), alcoxi(C_{1-6})alcanofilo(C_{1-6}), alcoxi(C_{1-6})carbonilo, alquil(C_{1-6})sul-fonilo, alquil(C_{1-6})sulfenilo, y $R_k-G_2-X_a$ en el que X_a es CO, OCO, NR_LCO , (donde R_L es alquilo(C_{1-6})), SO_2 o NR_LSO_2 y R_k y G_2 son como se definieron anteriormente, o X_a y G_2 están ambos ausentes y R_k es pirid-2-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, pirazin-2-ilo, pirazin-3-ilo, pirimidin-2-ilo o pirimidin-4-ilo.

Se ha observado que los compuestos que pertenecen a este subgrupo exhiben buena biodisponibilidad.

30 El grupo cíclico unido al carbono alfa (Cy) representa de preferencia un grupo cicloalquilo (tal como ciclohexilo), piperidinilo (tal como piperidin-4-ilo), fenilo, 3,4-metilendioxfenilo, furilo (tal como fur-2-ilo), tienilo (tal como tien-2-ilo o tien-3-ilo), imidazolilo (tal como imidazol-4-ilo), oxazolilo (tal como oxazol-4-ilo u oxazol-5-ilo), tiazolilo (tal como tiazol-4-ilo o tiazol-5-ilo), piridilo (tal como pirid-2-ilo, pirid-3-ilo o pirid-4-ilo), pirimidinilo (tal como pirimi-
35 din-2-ilo, pirimidin-4-ilo o pirimidin-5-ilo), pirazinilo (tal como pirazin-2-ilo o pirazin-3-ilo), naftilo (tal como naft-1-ilo o naft-2-ilo), indolilo (tal como indol-5-ilo), indanilo (tal como indan-5-ilo), 3,4-dihidrobenzofurilo (tal como 3,4-benzofur-5-ilo), benzofurilo (tal como benzofur-2-ilo) o benzo[b]tienilo (tal como benzo[b]tien-2-ilo), opcionalmente sustituido con R_{3a} o $R_{3i}X_i$.

Por ello, valores para R_3 en este grupo incluyen hidrógeno, amino, hidroxilo, alquilo o aminoalquilo.

Los siguientes son ejemplos de valores particulares para R_{3a} :

hidrógeno;

45 hidroxilo;

para alcoxi(C_{1-6}): metoxi, etoxi o isopropoxi;

para alquilo(C_{1-6}): metilo, etilo o isopropilo;

50 para alcanofilo(C_{1-6}): acetilo, propanofilo o isopropanofilo;

para alquil(C_{1-6})aminoalquilo: metilaminometilo o dimetilaminometilo;

55 para hidroxialquilo(C_{1-6}): hidroximetilcarboxi;

para alcoxialquilo(C_{1-6}): metoximetilo;

para alcoxi(C_{1-6})carbonilo: metoxycarbonilo o etoxycarbonilo;

60 para alquil(C_{1-6})aminocarbonilo: metilaminocarbonilo o dimetilaminocarbonilo;

para aminoalquilo(C_{1-6}): aminometilo;

65 $CONH_2$;

CH_2CONH_2 ;

ES 2 282 192 T3

aminoacetilo;

para alcanano(C₁₋₆)ilamino: formilamino o acetilamino;

5 para hidroxialcanano(C₁₋₆)ilamino: hidroxiacetilamino;

para aminoalcanano(C₁₋₆)ilamino: aminoacetilamino;

10 para alquil(C₁₋₆)aminoalcanano(C₁₋₆)ilamino: alquil(C₁₋₆)aminoacetilo, tal como metilaminoacetilo;

para dialquil(C₁₋₆)aminoalcanano(C₁₋₆)ilamino: dimetilaminoacetilamino;

para alcoxi(C₁₋₆)carbonilamino: metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino o t-butoxicarbonilamino;

15 amino;

para halo: flúor o cloro;

ciano;

20

nitro;

tiol;

25

para alquil(C₁₋₆)tio: metiltio;

para alquilsul(C₁₋₆)fonilo: metilsulfonilo o etilsulfonilo;

30

para alquilsul(C₁₋₆)fenilo: metilsulfenilo;

para imidazolilo: imidazol-4-ilo;

hidrazido;

35

para alquil(C₁₋₆)imidazolilo: 2-metilimidazol-4-ilo;

para alquil(C₁₋₆)sulfonamido: metilsulfonilamido o etilsulfonilamido;

40

para alquil(C₁₋₆)aminosulfonilo: metilaminosulfonilo o etilaminosulfonilo;

aminosulfonilo;

para haloalcoxi(C₁₋₆): trifluorometoxi; y

45

para haloalquilo(C₁₋₆): trifluorometilo.

Un ejemplo particular para R_{3i} es fenilo.

Son ejemplos de valores particulares para R_{3i}X_i son fenilo, fenoxi, fenilamino y bencilo.

50

R_{1p} es de preferencia hidrógeno.

Cy de preferencia no está sustituido o está sustituido con uno o dos grupos R_{3a}.

55

De preferencia R_{3a} es hidrógeno, hidroxilo, metilo, etilo, isopropilo, acetilo, propanoílo, isopropanoílo, isopropoxi, amino, aminometilo, hidroximetilo, carboxi, amido, cloro, formilamino, acetilamino, aminoacetilo o carboxi.

60

Son ejemplos de valores particulares para Cy, ciclohexilo, piperidin-4-ilo, 1-acetilpiperidin-4-ilo, 1-propanoilpiperidin-4-ilo, 1-isobutirilpiperidin-4-ilo, 1-aminoacetilpiperidin-4-ilo, fenilo, 2-aminofenilo, 4-aminofenilo, 3-hidroxifenilo, 4-metilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 3,6-dimetilfenilo, 4-etilfenilo, 4-isopropilfenilo, 4-hidroxifenilo, 3-aminometilfenilo, 4-aminometilfenilo, 4-(H₂NCO)fenilo, 4-hidroximetilfenilo, 3-hidroximetilfenilo, 2-hidroximetilfenilo, 4-carboxifenilo, 4-isopropoxifenilo, 2-clorofenilo, 3,4-metilendioxfenilo, 4-fenilfenilo, 4-fenoxifenilo, 5-metilfur-2-ilo, imidazol-4-ilo, 2-metiltiazol-4-ilo, 2-aminotiazol-4-ilo, 2-formilaminotiazol-4-ilo, 2-aminotiazol-5-ilo, 2-formilaminotiazol-5-ilo, 2-feniltiazol-4-ilo, 4-aminopirid-3-ilo, 6-metilpirid-2-ilo, 3-aminopirid-4-ilo, naft-1-ilo, naft-2-ilo, benzofur-2-ilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, indan-5-ilo, 2-metiltiofenilo, 3-metiltiofenilo, 3-metilsulfonilfenilo, 2-metilsulfonilfenilo, 3-metilsulfonilfenilo, 3-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 3-bromofenilo, 3-cianofenilo, 2-metoxicarbonilfenilo, 2-etoxicarbonilfenilo, 2-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 6-aminopirid-3-ilo, 2-etiltiazol-4-ilo, 2-benciltiazol-4-ilo, 2-metilsulfonamidotiazol-4-ilo, 2-cloropirid-3-ilo, 2-hidroxiacetilamino-

65

ES 2 282 192 T3

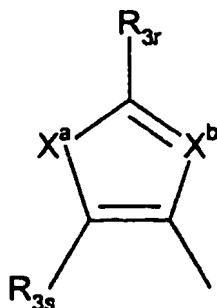
tiazol-4-ilo, 2-N,N-dimetilaminoacetilaminotiazol-4-ilo, 2-triofluorometoxifenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-cloropirid-2-ilo, 3-metilpirid-2-ilo, pirazin-2-ilo, pirazin-3-ilo, pirimidin-2-ilo y pirimidin-4-ilo.

En un subgrupo de compuestos de fórmula (I), el grupo cíclico unido al carbono alfa es un grupo cicloalquilo (tal como ciclohexilo), piperidinilo (tal como piperidin-4-ilo), fenilo, 3,4-metilendioxfenilo, furilo (tal como fur-2-ilo), tienilo (tal como tien-2-ilo o tien-3-ilo), imidazolilo (tal como imidazol-4-ilo), tiazolilo (tal como tiazol-4-ilo o tiazol-5-ilo), piridilo (tal como pirid-2-ilo, pirid-3-ilo o pirid-4-ilo), naftilo (tal como naft-1-ilo o naft-2-ilo), benzofurilo (tal como benzofur-2-ilo), o benzo[b]tienilo (tal como benzo[b]tien-2-ilo), opcionalmente sustituido con R_{3i} o $R_{3i}X_i$ en el que X_i es un enlace, O, NH o CH_2 y R_{3i} es fenilo opcionalmente sustituido con R_{3a} ; y cada R_{3a} es independientemente hidrógeno, hidroxilo, alcoxi(C_{1-6}), alquilo(C_{1-6}), alcanilo(C_{1-6}), alquil(C_{1-6})aminoalquilo, hidroxialquilo(C_{1-6}), carboxi, alcoxi(C_{1-6})alquilo, alcoxi(C_{1-6})carbonilo, alquil(C_{1-6})aminocarbonilo, aminoalquilo(C_{1-6})CONH₂, CH₂CONH₂, aminoacetilo, alcanil(C_{1-6})ilamino, alcoxi(C_{1-6})carbonilamino, amino, halo, ciano, nitro, tiol, alquil(C_{1-6})tio, alquil(C_{1-6})sulfonilo, alquilsul(C_{1-6})fenilo, imidazolilo, hidrazido, alquil(C_{1-6})imidazolilo, alquil(C_{1-6})sulfonamido, alquil(C_{1-6})aminosulfonilo, aminosulfonilo, haloalcoxi(C_{1-6}), o haloalquilo(C_{1-6}).

Dentro de este grupo, son ejemplos de valores para R_{3a} , hidrógeno, hidroxilo; metoxi; etoxi; isopropoxi; metilo; etilo; isopropilo; acetilo; propanoilo; isopropanoilo; metilaminometilo; dimetilaminometilo; hidroximetilo; carboxi; metoximetilo; metoxicarbonilo; etoxicarbonilo; metilaminocarbonilo; dimetilaminocarbonilo; aminometilo; CONH₂; CH₂CONH₂; aminoacetilo; formilamino; acetilamino; metoxicarbonilamino; etoxicarbonilamino; t-butoxicarbonilamino; amino; fluoro; cloro; ciano; nitro; tiol; metilto; metilsulfonilo; etilsulfonilo; metilsulfenilo; imidazol-4-ilo; hidrazido; 2-metilimidazol-4-ilo; metilsulfonilamido; etilsulfonilamido; metilaminosulfonilo; etilaminosulfonilo; aminosulfonilo; trifluorometoxi o trifluorometilo; y $R_{3i}X_i$ es fenilo, fenoxi, fenilamino o bencilo.

Ejemplos de valores de Cy en este grupo son, ciclohexilo, piperidin-4-ilo, 1-acetilpiperidin-4-ilo, 1-propanoilpiperidin-4-ilo, 1-isobutirilpiperidin-4-ilo, 1-aminoacetilpiperidin-4-ilo, fenilo, 2-aminofenilo, 4-aminofenilo, 3-hidroxifenilo, 4-metilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 3,6-dimetilfenilo, 4-etilfenilo, 4-isopropilfenilo, 4-hidroxifenilo, 3-aminometilfenilo, 4-aminometilfenilo, 4-(H₂NCO)fenilo, 4-hidroximetilfenilo, 3-hidroximetilfenilo, 2-hidroximetilfenilo, 4-carboxifenilo, 4-isopropoxifenilo, 2-clorofenilo, 3,4-metilendioxfenilo, 4-fenilfenilo, 4-fenoxifenilo, 5-metilfur-2-ilo, imidazol-4-ilo, 2-metil-tiazol-4-ilo, 2-aminotiazol-4-ilo, 2-formilaminotiazol-4-ilo, 2-aminotiazol-5-ilo, 2-formilaminotiazol-5-ilo, 2-feniltiazol-4-ilo, 4-aminopirid-3-ilo, 6-metilpirid-2-ilo, 3-aminopirid-4-ilo, naft-1-ilo, naft-2-ilo, benzofur-2-ilo o 3-metilbenzotien-2-ilo.

Un grupo de compuestos de particular interés es aquel en el que Cy es un grupo de fórmula



en la que uno de X^a y X^b es N y el otro es NH o S, y cada uno de R_{3r} y R_{3s} es como se definió para R_{3a} .

Se encontró que los compuestos que pertenecen a este subgrupo presentan buena biodisponibilidad.

De preferencia X^a es S o NH y X^b es N.

De preferencia R_{3s} es hidrógeno.

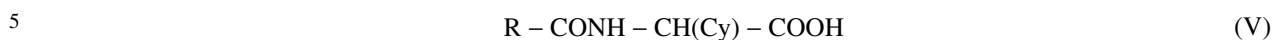
De preferencia R_{3r} es hidrógeno, alquilo(C_{1-6}), amino, alcanil(C_{1-6})ilamino, hidroxialcanil(C_{1-6})ilamino, N,N-dialquil(C_{1-6})aminoalcanoilamino, alquil(C_{1-6})sulfonilamino, fenilo o bencilo.

Otro grupo de compuestos en los que se encontró buena biodisponibilidad son los compuestos de fórmula (I) en los que Cy es pirid-2-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo, pirazin-3-ilo u oxazol-4-ilo, opcionalmente sustituidos con R_{3a} o R_{3xi} .

Los compuestos de la invención pueden prepararse por medio de vías sintéticas químicas convencionales, por ejemplo por formación de enlace amida para acoplar la función aromática con el átomo alfa y para acoplar la función lipófila con el átomo alfa. La combinación grupo cíclico-átomo alfa puede derivar convenientemente de un aminoácido alfa (de preferencia de configuración D (por ejemplo R)) con el aromático derivando de por ejemplo un derivado ácido de un compuesto basado en R_2 , por ejemplo un ácido aminometilbenzoico (que es fácilmente disponible). La

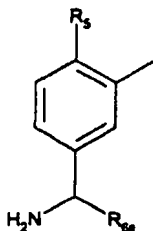
ES 2 282 192 T3

formación de amida a partir de tales reactivos (en la que cualquier función amino o hidroxilo (especialmente en un grupo aminometilo) puede si se desea protegerse durante algunas o todas las etapas de la síntesis) rinde un compuesto de fórmula (V).



(donde R_2 representa

10



15

20 y Cy es como se definió anteriormente).

Previo a la reacción, el grupo amino en un grupo aminoalquilo debería estar protegido por medio de un grupo protector adecuado, PG, por ejemplo Boc, Z, Fmoc o Bpoc. El uso de grupos protectores está descrito en McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum, 1973 y Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley Interscience, 1981.

El grupo lipófilo puede posteriormente introducirse de manera conveniente mediante reacción de un compuesto de fórmula (V) (u otro ácido carboxílico análogo) opcionalmente tras la transformación en una forma activada, por ejemplo un cloruro ácido o éster activo, con un grupo lipófilo que lleva o contiene un grupo amina para producir un compuesto con el enlace $-CO-$ o $-CO-NR_{1d}(CH_2)_m-$ desde el átomo alfa hasta el grupo lipófilo. Posteriormente se elimina el grupo protector, PG.

Como alternativa puede transformarse un compuesto de fórmula V u otro ácido carboxílico análogo en un alcohol por reacción con isobutilcloroforniato y reducción con borohidruro de sodio.

Tal alcohol, por ejemplo de formula (VI)



puede reaccionar para introducir el grupo lipófilo por medio de reacciones tales como:

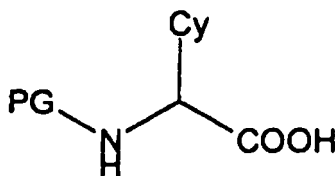
oxidación del alcohol para formar un aldehído correspondiente (por ejemplo por oxidación con dióxido de manganeso o DMSO/cloruro de oxalilo o DMSO/SO₃ o reactivo de Dess-Martin) que puede reaccionar para introducir el grupo lipófilo por medio de reacciones tales como:

reacción con un organometálico, por ej. un reactivo de Grignard, opcionalmente seguido por oxidación del grupo hidroxilo resultante (por ejemplo con MnO₂, DMSO/cloruro de oxalilo o reactivo de Dess-Martin).

De esta manera pueden producirse compuestos con el enlace de $-CO-$ entre el carbono alfa y el grupo lipófilo.

Una vía alternativa para estos compuestos es llevar a cabo cualquiera de las reacciones químicas anteriores para incorporar el grupo lipófilo dentro de un intermedio protegido tal como un compuesto de fórmula (VII).

55



60

65 PG = Grupo protector

ES 2 282 192 T3

El grupo protector puede posteriormente eliminarse previo a acoplar el ácido 3-aminometilbenzoico (opcionalmente protegido).

La protección de los grupos amino y ácido carboxílico está descrita en McOmie, *Protecting Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, NY, 1973, y Greene y Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 2° Ed., John Wiley & Sons, NY, 1991. Los ejemplos de grupos protectores de carboxi incluyen grupos alquilo C₁-C₆ tales como grupos metilo, etilo, t-butilo y t-amilo; arilalquilo (C₁-C₄) tales como bencilo, 4-nitrobencilo, 4-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo, 2,4,6-trimetoxibencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, benzhidrido y tritilo; grupos sililo tales como trimetilsililo y t-butildimetilsililo; y grupos alilo tales como alilo y 1-(trimetilsililmetil)prop-1-en-3-ilo.

Los ejemplos de grupos protectores de amina (PG) incluyen grupos acilo, tales como grupos de fórmula RCO en los que R representa alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, fenilalquilo C₁₋₆, fenilo, alcoxi C₁₋₆, fenilalcoxi C₁₋₆, o un cicloalcoxi C₃₋₁₀, en los que un grupo fenilo puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo con uno o dos de halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄. Los grupos protectores de amino de preferencia incluyen t-butoxicarbonilo (Boc) y bencilo.

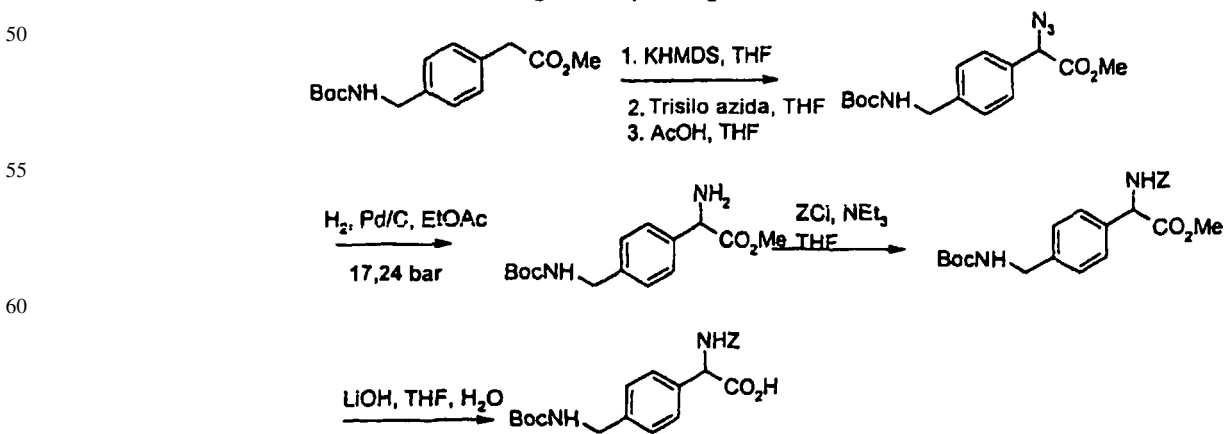
Los α -aminoácidos de fórmula (VII) no disponibles comercialmente pueden sintetizarse por medio de procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo como los descritos en "Synthesis of Optically Active α -Amino Acids" por Robert M. Williams (Pergamon Press, 1989) y "Asymmetric Synthesis of ArylGlycines", *Chem. Rev.* 1992, 889-917.

Pueden prepararse compuestos del tipo (VII) (por ejemplo) mediante uno o más de los siguientes procedimientos.

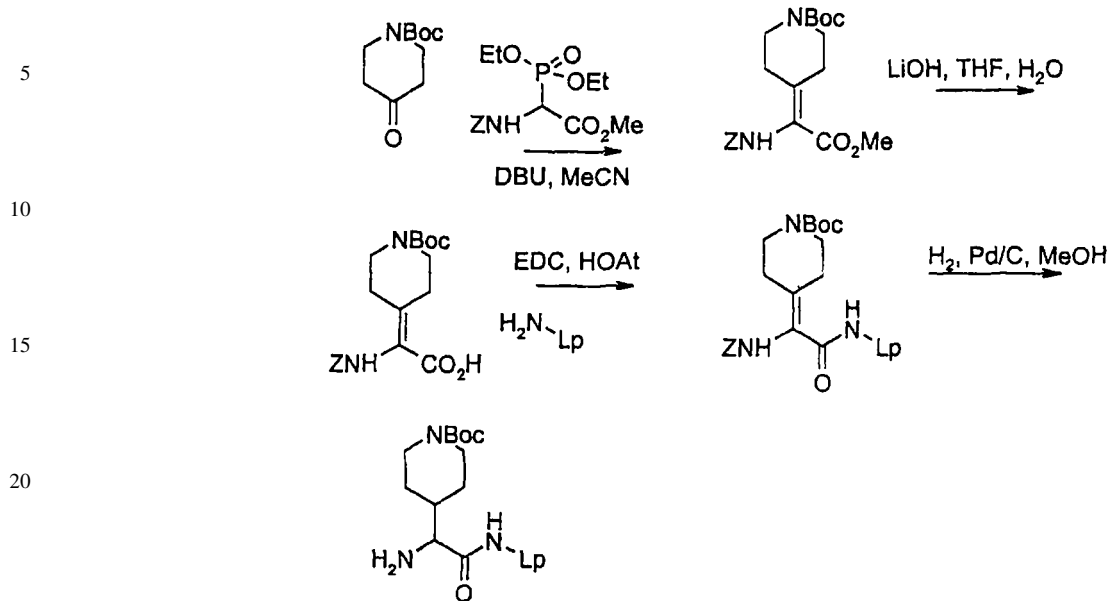
- (i) a partir de aldehídos de arilo o heteroarilo vía síntesis de Strecker o modificaciones de la misma, vía síntesis de hidantoína de Bucherer-Bergs, o vía metodología de Ugi (Isonitrile Chemistry, Ugi I. Ed.; Academic: Nueva York, 1971; págs. 145-199) con eliminación y reemplazo de los grupos protectores;
- (ii) a partir de estirenos vía metodología de Sharpless (*J. Am. Chem. Soc.*, 1998, 120, 1207-1217).
- (iii) a partir de ácidos arilborónicos vía metodología de Petasis (*Tetrahedron*, 1997, 53, 16463-16470) con eliminación y reemplazo de los grupos protectores;
- (iv) a partir de ácidos acéticos de arilo y heteroarilo vía azidación de Evan (*Synthesis*, 1997, 536-540) o por oximación, seguida por reducción y adición de grupos protectores;
- (v) a partir de arilglicinas existentes por manipulación de grupos funcionales, por ejemplo, alquilación de grupos hidroxilo, carbonilación de triflatos derivados de grupos hidroxilo asistida con paladio y posterior manipulación de los ésteres carboxílicos para dar ácidos carboxílicos por hidrólisis, carboxamidas por activación del ácido carboxílico y acoplamiento con aminas, aminas vía reacción de Curtius reaction en el ácido carboxílico; o
- (vi) a partir de aldehídos y cetonas alifáticos, carbocíclicos y no aromáticos heterocíclicos usando una reacción de Horner-Emmons con N-benciloxicarbonil)- α -fosfonoglicina trimetil éster (*Synthesis*, 1992, 487-490).

A continuación se muestran ejemplos de esquemas de síntesis:

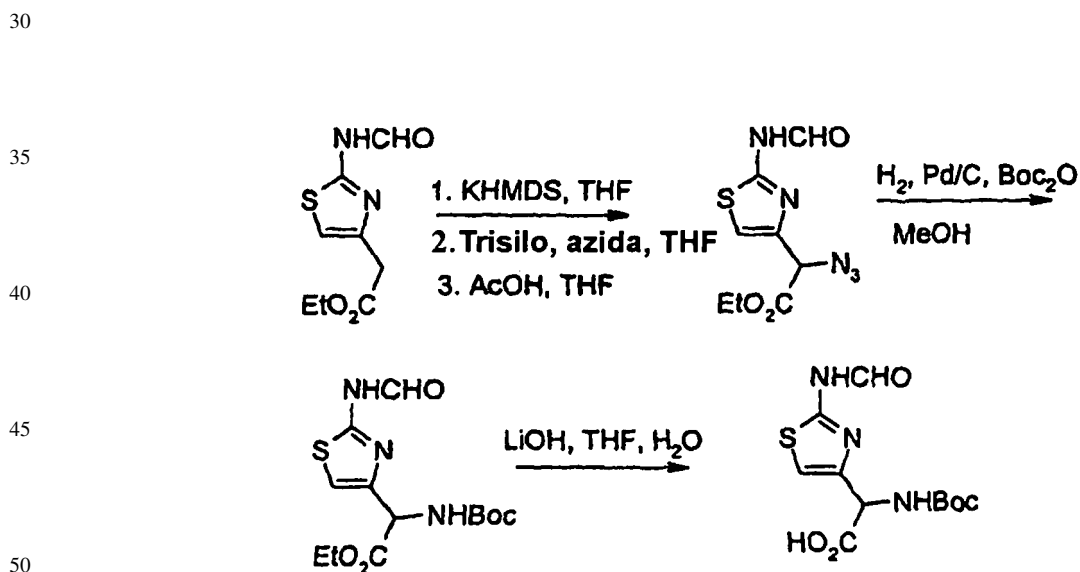
Síntesis de 4-aminometilfenilglicina protegida



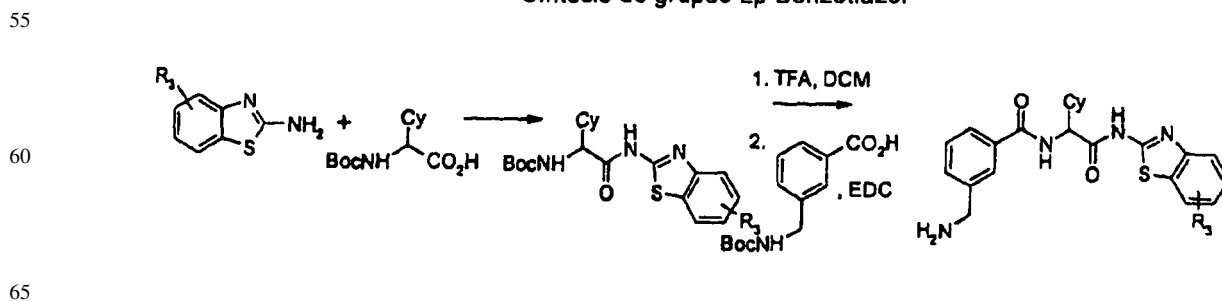
Síntesis de 4-piperidilglicina protegida



Síntesis de 2-aminotiazol-4-ilglicina protegida



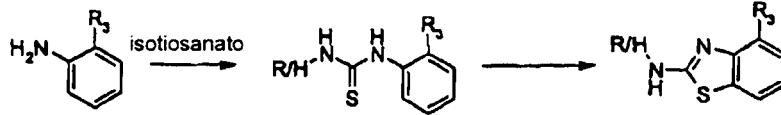
Síntesis de grupos Lp Benzotiazol



Síntesis de grupos Lp Benzotiazol Alternativos

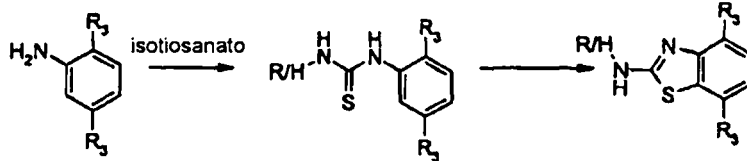
Síntesis de benzotiazol a partir de anilinas

sustituido en 4-



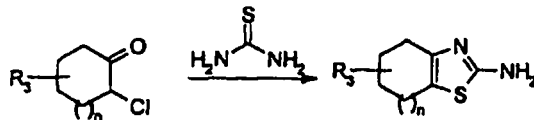
R= grupo protector eliminable

para sustitución en 7-

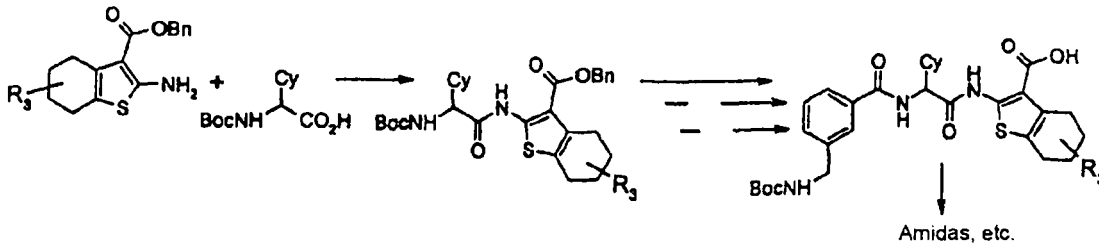


R= grupo protector eliminable

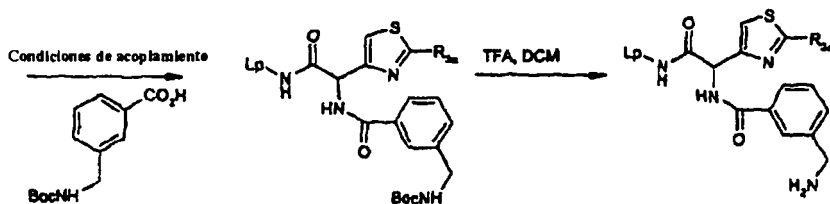
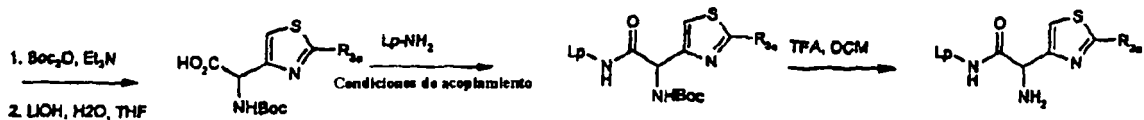
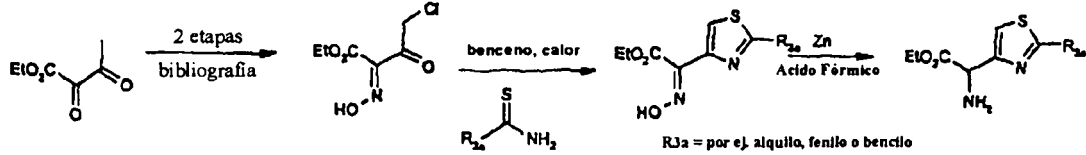
Aminotiazoles fusionados con alifáticos cíclicos



Síntesis de Grupos Lp Tiofenos Fusionados
(por ejemplo tetrahidrobenzo(b)tiofeno)

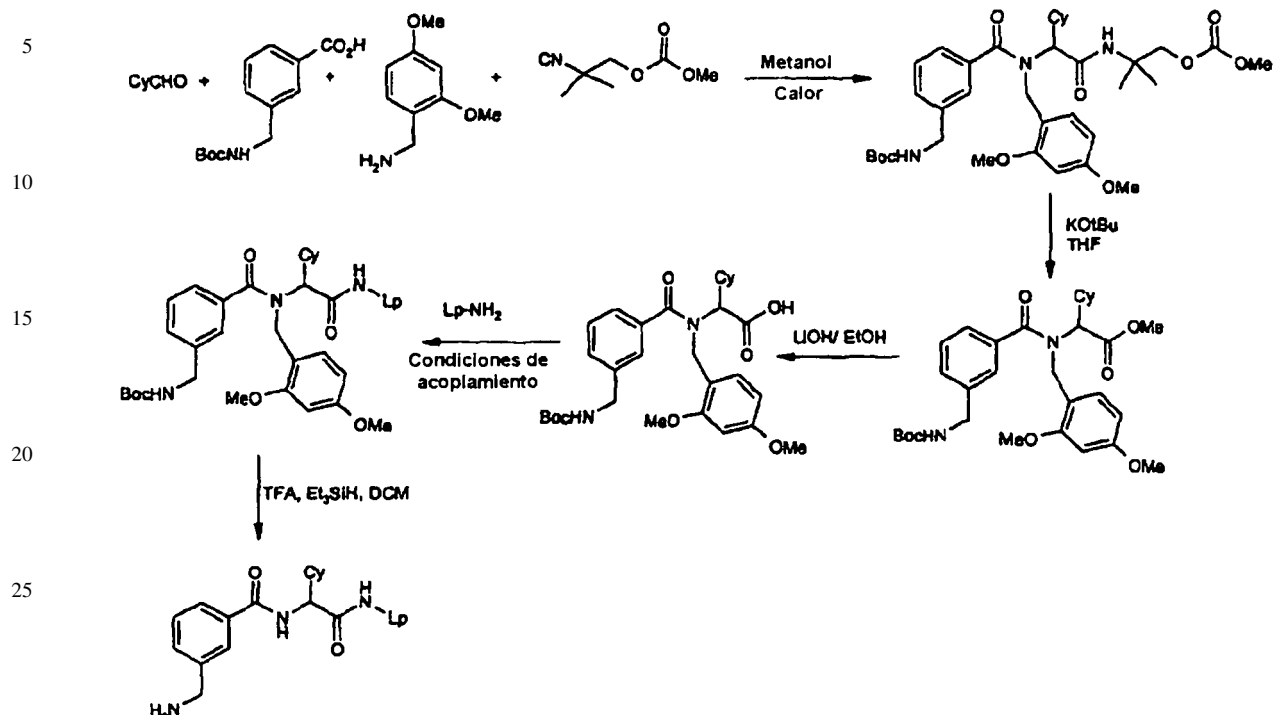


Síntesis de Alquilo/Ariltiazolil Glicinas

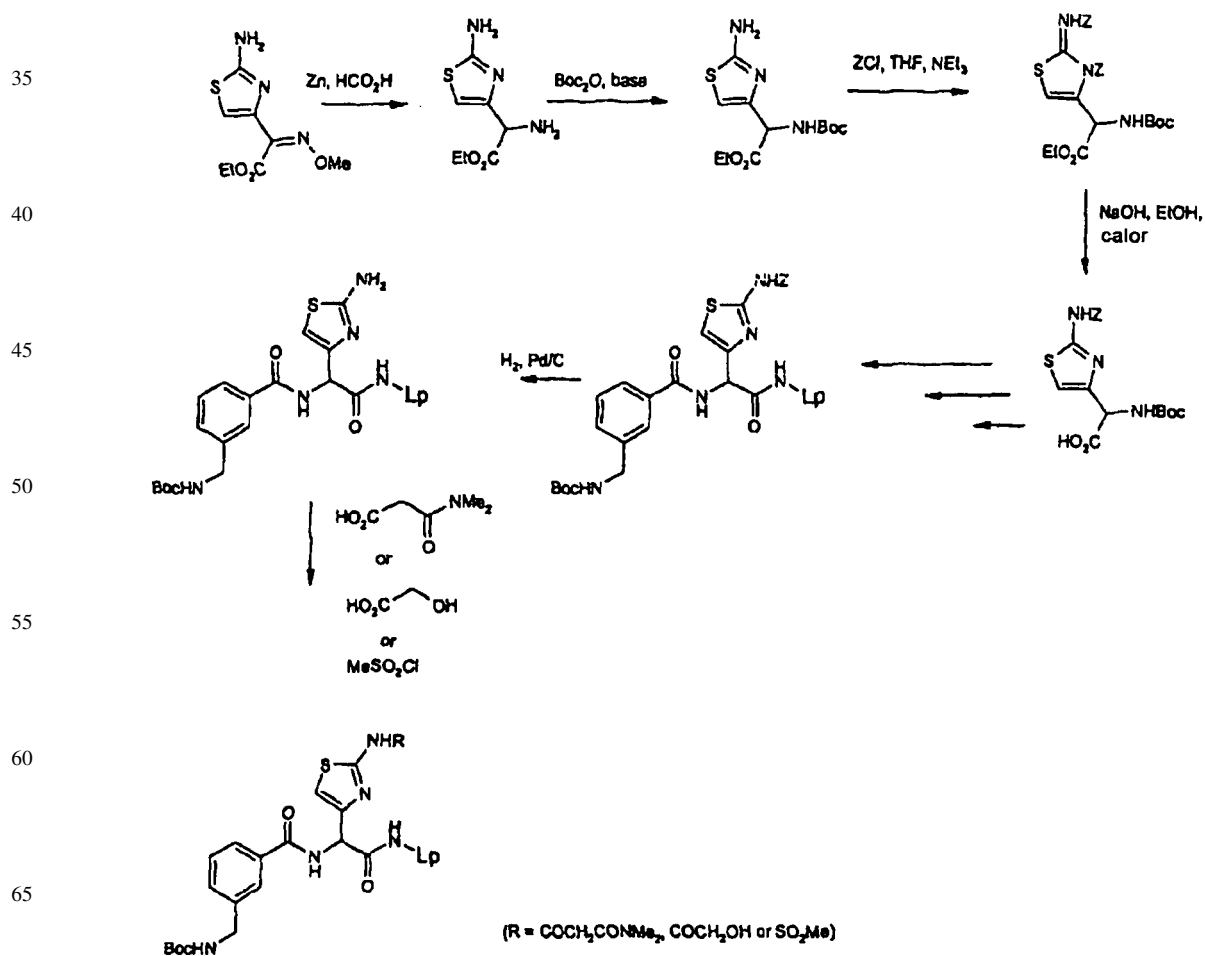


ES 2 282 192 T3

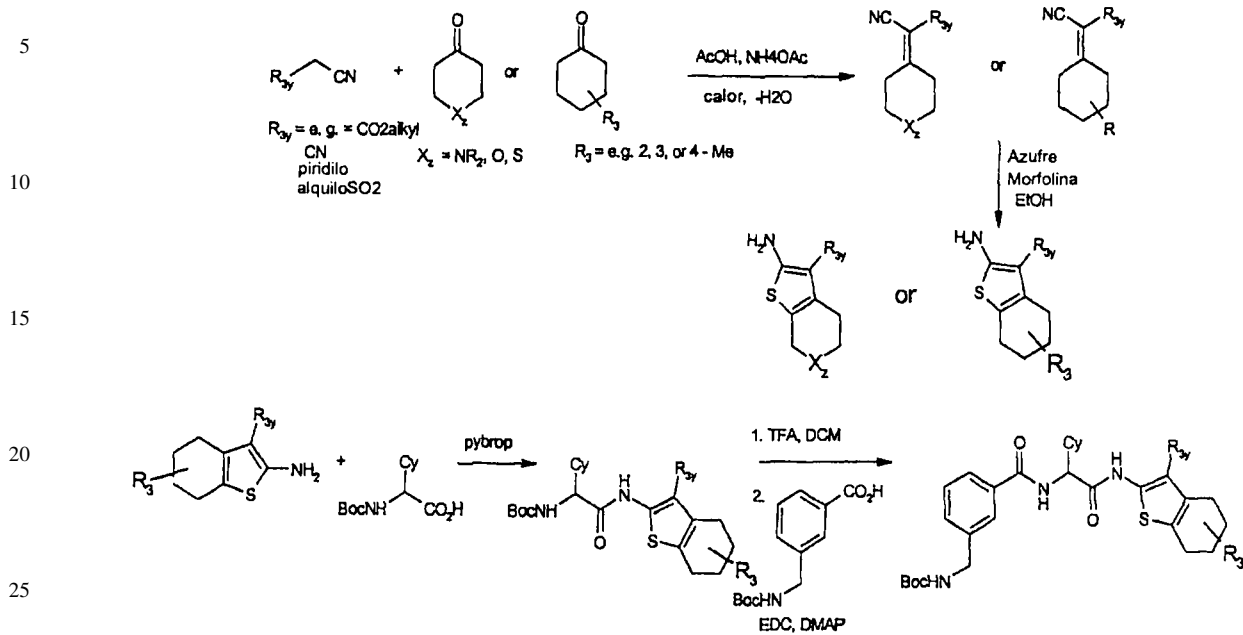
Síntesis de Ugi para grupos Lp con cualquier grupo Cy
Tetrahedron, 1999, 55, 7411



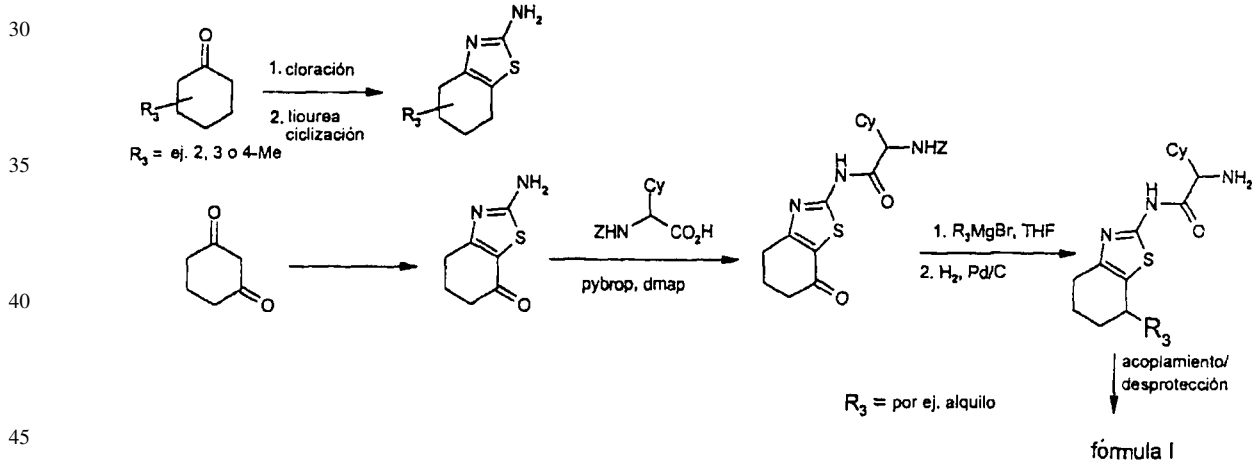
Síntesis de 2-aminoiazol-4-ilglicina usada para preparar compuestos amino sustituidos en posición 2



Síntesis de Compuestos de fórmula (I) en los que Lp es tetrahidrobentotieno



Síntesis de Compuestos de fórmula (I) en los que Lp es tetrahidrobenzotiazol



Por consiguiente, desde otro punto de vista, la invención provee un procedimiento para la preparación de un compuesto de acuerdo con la invención cuyo procedimiento comprende acoplar un grupo lipófilo a un compuesto de fórmula (VIII)



o un derivado protegido del mismo (en la que R₂, X y Cy son como se definieron anteriormente y Z₁ es un grupo funcional reactivo).

El grupo funcional reactivo, Z₁ puede ser, por ejemplo, un grupo carboxilo; un haluro ácido, tal como un cloruro o bromuro; un éster, tal como un grupo alcocarbonilo(C₁₋₆), o un éster activado, tal como un anhídrido mixto o formado *in situ* usando un agente de acoplamiento tal como clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC). De preferencia el grupo lipófilo se acopla usando condiciones en las que el compuesto de fórmula VIII es un bromuro ácido formado *in situ* por la acción de hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio (PyBroP). Esta reacción se lleva a cabo convenientemente bajo condiciones concentradas en diclorometano usando dimetilaminopiridina (DMAP) como catalizador.

En lugar de introducir el grupo L-Lp como la etapa final del procedimiento, los compuestos de la fórmula I pueden prepararse como alternativa por medio de un procedimiento en el que el grupo R₂ se introduce en la etapa final del procedimiento, que es la vía de preferencia.

ES 2 282 192 T3

Por consiguiente desde otro punto de vista, la invención provee un procedimiento para la preparación de un compuesto de acuerdo con la invención cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IX)



en la que Cy, L y Lp son como se definieron anteriormente y Z_2 es HX (por ejemplo H_2N) o un grupo funcional reactivo), o un derivado protegido del mismo, con un compuesto de fórmula (X)



(en la que R_2 es como se definió anteriormente y Z_3 es un grupo reactivo adecuado), o un derivado protegido del mismo, seguido si es necesario por la eliminación de cualquier grupo protector.

15 Por consiguiente, para un compuesto de fórmula I en la que X-X representa CONH, puede hacerse reaccionar un compuesto de fórmula (IX) en el que Z_2 es H_2N con compuestos de fórmula (X) en los que Z_3 es COOH o un derivado reactivo del mismo, tal como un haluro de acilo o un anhídrido, por ejemplo como se describe en los Ejemplos en este documento.

20 Se cree que las sales de ciertos compuestos de fórmula (IX) en los que Z_2 es H_2N son nuevas y se proveen como otro aspecto de la invención.

25 En otro aspecto la invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I que comprende desproteger un compuesto de fórmula (I'):



30 en la que $R_{2'}$ es R_2 (como se definió anteriormente en este documento) o R_2 protegido (tal como 3-N-Boc-aminometilfenilo), Cy' es Cy (como se definió anteriormente en este documento) o Cy protegido y Lp' es Lp (como se definió anteriormente en este documento) o Lp protegido; a condición de que esté presente al menos un grupo protector.

35 Pueden prepararse compuestos de fórmula (I') en los que L representa CONH y X-X representa CONR_{1a} , donde R_{1a} , es un grupo bencilo opcionalmente sustituido, tal como 2,4-dimetoxibencilo, usando la metodología de Ugi, comenzando a partir de un aldehído de fórmula CyCHO , una bencilamina opcionalmente sustituida de fórmula $R_{1a}\text{NH}_2$, un nitrilo de fórmula NC-Lp y un ácido 3-aminometilbenzoico N-prottegido, tal como ácido 3-BOC-aminometilbenzoico. Los grupos protectores pueden eliminarse usando ácido trifluoroacético. Se ha descubierto que, de preferencia, en lugar de comenzar con un isonitrilo de fórmula CN-Lp resulta ventajoso comenzar con un isonitrilo de fórmula (XI).



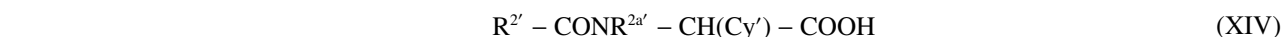
45 en la que R representa un grupo alquilo(C_{1-6}), tal como metilo, para dar un compuesto de fórmula (XII)



50 El compuesto de fórmula (XII) puede tratarse a continuación con una base fuerte, tal como t-butóxido de potasio, para dar un compuesto de fórmula (XIII).



55 El compuesto de fórmula (XIII) puede hidrolizarse a continuación, por ejemplo mediante el tratamiento con hidróxido de litio en etanol, para dar un compuesto de fórmula (XIV).



El compuesto de fórmula (XIV) puede hacerse reaccionar a continuación con una amina de fórmula $\text{H}_2\text{N-Lp}$ bajo condiciones de formación de enlace amida para dar un compuesto de fórmula (I').

65 Se cree que ciertos intermedios descritos en este documento son nuevos. La presente invención también provee los intermedios nuevos.

Si es necesario pueden formarse sales fisiológicamente tolerables usando procedimiento conocidos en la técnica.

ES 2 282 192 T3

Cuando el grupo lipófilo Lp comprende más de un grupo, puede estar formado generalmente acoplando estos grupos juntos en una etapa adecuada en la preparación del compuesto de fórmula I usando procedimientos convencionales o como los se describe en los Ejemplos.

5 Los compuestos de la invención pueden administrarse mediante cualquier vía conveniente, por ejemplo, dentro del tracto gastrointestinal (por ejemplo por vía rectal u oral), la nariz, pulmones, musculatura o vasculatura o por vía transdérmica. Los compuestos pueden administrarse en cualquier forma de administración conveniente, por ejemplo comprimidos, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, jarabes, vaporizadores, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc.. Tales composiciones pueden contener componentes convencionales en preparaciones farmacéuticas, por ejemplo, diluyentes, vehículos, modificadores del pH, edulcorantes, agentes de carga y otros agentes activos. De preferencia las composiciones serán estériles y en una forma de solución o suspensión adecuada para inyección o infusión. Tales composiciones forman otro aspecto de la invención.

15 Los siguientes ejemplos son composiciones farmacéuticas de compuestos de acuerdo con la invención.

Formulación 1

Las cápsulas de gelatina dura se preparan usando los siguientes ingredientes:

	Cantidad (mg/cápsula)
Ingrediente Activo	250
25 Almidón, seco	200
Estearato de magnesio	10
Total	460 mg

30 Se mezclan los ingredientes anteriores y se introducen en cápsulas de gelatina dura en cantidades de 460 mg.

35 Formulación 2

Cada comprimido conteniendo 60 mg de ingrediente activo se fabrica de la siguiente manera:

40 Ingrediente Activo	60 mg
Almidón	45 mg
45 Celulosa microcristalina	35 mg
Polivinilpirrolidona	4 mg
Carboximetilalmidón sódico	4,5 mg
50 Estearato de magnesio	0,5 mg
Talco	1 mg
Total	150 mg

55 Se pasa el ingrediente activo, el almidón y la celulosa a través de una tamiz de malla U.S. N° 45 y se mezclan exhaustivamente. Se mezcla la solución de polivinilpirrolidona con los polvos resultantes y posteriormente se pasan a través de un tamiz U.S. N° 14. Se secan los gránulos producidos de esta manera a 50°C y se pasan a través de un tamiz de malla U.S. N° 18. El carboximetilalmidón sódico, el estearato de magnesio y el talco se pasan a través de un tamiz de malla U.S. N° 60 y posteriormente se agregan a los gránulos que, tras mezclarlos, se comprimen en una máquina de comprimidos para obtener comprimidos con un peso de 150 mg cada uno.

65 Desde este punto de vista la invención provee una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de serina proteasa (triptasa) de acuerdo con la invención junto con al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede también opcionalmente comprender al menos otro agente antiinflamatorio.

Considerando otro aspecto la invención provee el uso de un inhibidor de triptasa de acuerdo con la invención para la fabricación de un medicamento para uso en un procedimiento de tratamiento de seres humanos o animales no

ES 2 282 192 T3

humanos (por ejemplo un mamífero, ave o reptil) para combatir (es decir tratar o prevenir) una afección que responde a dicho inhibidor, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención.

5 La dosificación del compuesto inhibidor de la invención dependerá de la naturaleza y gravedad de la afección que se trata, la vía de administración y el tamaño y especie del paciente. Sin embargo, en general se administrarán cantidades desde 0,01 hasta 100 $\mu\text{mol/kg}$ peso corporal.

La invención se describirá además a continuación con referencia a los siguientes Ejemplos no limitantes.

10 *Parte experimental*

Las abreviaturas usadas siguen la nomenclatura IUPAC-IUB. Son abreviaturas adicionales, BOC, t-butiloxycarbonylo; HPLC, cromatografía líquida de alto rendimiento; LC, cromatografía líquida; MS, espectrometría de masas; Rt, tiempo de retención; NMR, resonancia magnética nuclear; DMF, dimetilformamida; Quant, cuantitativo; DMAP, dimetilaminopiridina; TFA, ácido trifluoroacético; Sat., saturado; Aq., acuoso; DCM, diclorometano; PyBroP, hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidinofosfonio; Fg, fenilglicina; Chex, ciclohexilo; THF, tetrahidrofurano; DiBal, hidruro de diisobutilaluminio; KHMDs, bis(trimetilsilil)amida de potasio; Trisil, tri-isopropilbencensulfonilo; Z, benciloxycarbonylo; y EDC, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. Los materiales de inicio se adquirieron en Aldrich (Gillingham, R.U.), Lancaster (Morecambe, R.U.), Avocado (Heysham, R.U.), Maybridge (Tintagel, R.U.),
20 Nova Biochem (Nottingham, R.U.) o Bachem.

Purificación

La cromatografía en columna de resolución rápida se realizó usando gel de sílice Merck Si60 (40-63 μm , 230-400
25 malla). La purificación de los productos finales se realizó por cristalización, cromatografía en columna de resolución rápida o HPLC en gradiente de fase inversa en un Deltaprep Waters 4000 a un caudal de 50 ml/minuto usando una columna de compresión radial Deltapak C18 (40 mm x 210 mm, tamaño de partícula 10-15 mm). El eluyente A está constituido por ácido trifluoroacético acuoso (0,1%) y el eluyente B 90% acetonitrilo en ácido trifluoroacético acuoso (0,1%) con gradiente de elución (Gradiente, 0 minutos 5% B durante 1 minuto, posteriormente 5% B a 20% B durante
30 4 minutos, posteriormente 20% B a 60% B durante 32 minutos). Las fracciones se analizaron por medio de HPLC analítica y LC/MS previo a combinar aquellas con una pureza >95% para liofilización.

Análisis

35 Se registraron espectros de resonancia magnética nuclear protónica ^1H NMR en un Bruker DPX300 (300 MHz). Se realizaron HPLC analíticas en un sistema de gradiente Shimadzu LC6 equipado con un muestreador automático. El eluyente A está constituido por ácido trifluoroacético acuoso (0,1%) y el eluyente B está constituido por 90% acetonitrilo y 10% de agua, conteniendo ácido trifluoroacético (0,1%). El gradiente de elución 1 comenzó con 5% de B y aumentó hasta 100% de B en el transcurso de siete minutos. El gradiente de elución 2 comenzó con 5% de B y aumentó hasta 100% de B en el transcurso de diez minutos. El gradiente de elución 3 comenzó con 5% de B durante
40 un minuto, aumentando hasta 20% de B tras el cuarto minuto, 40% de B tras el 14° minuto y posteriormente 100% de B tras el 15° minuto. Las columnas usadas fueron Luna 2 C18 (3 μ , 30 mm x 4,6 mm), Luna 2 C18 (5 μ , 150 mm x 2 mm) y una Symmetry Rp8 (3,5 μ , 50 x 2,1 mm).

45 LC/MS se realizó en un instrumento API-150EX con cuadrupolo simple PESCIEX, equipado con una columna Luna 2 C18 (3 μ , 30 mm x 4,6 mm) eluyendo con 20% hasta 100% de acetonitrilo en agua en el transcurso de cinco minutos (gradiente 4).

Procedimiento 1

50 *Sal bis(trifluoroacetato) de la 2-aminobenzotiazol-6-amida de 3-(aminometil)benzoil-D-fenilglicina*

2,6-Diaminobenzotiazol

55 Se disolvió 2-amino-6-nitrobenzotiazol (500 mg, 2,56 mmol) en metanol (20 ml) y se agregó 10% de paladio sobre carbono (50 mg) como una suspensión en metanol (1 ml). Se reemplazó la atmósfera con hidrógeno y se agitó la suspensión durante la noche. Se eliminó el catalizador por filtración con succión y se evaporó el disolvente para dar 2,6-diaminobenzotiazol (420 mg, 99%) como un sólido de color amarillo pálido.

60 *2-aminobenzotiazol-6-amida de N-BOC-D-fenilglicina*

Se agitaron N-BOC-D-fenilglicina (250 mg, 1,0 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (190 mg, 1,0 mmol) y 7-aza-1-hidroxibenzotiazol (140 mg, 1,0 mmol) en dimetilformamida (3 ml) durante 10 minutos. Posteriormente se agregó 2,6-diaminobenzotiazol (160 mg, 1,0 mmol) y se agitó la solución durante la noche a temperatura ambiente. Posteriormente se agregó acetato de etilo (15 ml) y se lavó la solución con agua (5 ml), solución saturada de ácido cítrico (5 ml), NaHCO_3 saturado (5 ml) y agua (5 ml) y se secó sobre MgSO_4 . Se eliminó el disolvente bajo presión reducida para dar 2-aminobenzotiazol-6-amida de N-BOC-D-fenilglicina.

ES 2 282 192 T3

¹H NMR (CDCl₃): 8,93 (1 H, s a, C(O)NHAr); 7,72 (1 H, s, benzotiazol C(7)H); 7,35 (2 H, s a, Ph); 7,23-7,05 (3 H, m, Ph); 6,93 (1 H, d, J=10 Hz, benzotiazol C(4)H o C(5)H); 6,72 (1 H, d, J=10 Hz, benzotiazol C(4)H o C(5)H); 6,05 (1 H, d, J=7 Hz, CHPh); 5,92 (2 H, s a, NH₂); 5,45 (1 H, s a, BOCNH); 1,27 (9 H, s, ^tBu).

5 *2-aminobenzotiazol-6-amida de D-fenilglicina*

Se trató una solución de 2-aminobenzotiazol-6-amida de N-BOC-D-fenilglicina en diclorometano (5 ml) con ácido trifluoroacético (5 ml) y se agitó durante 30 minutos. Se eliminaron el diclorometano y el exceso de ácido trifluoroacético bajo presión reducida y se trituró el residuo con éter dietílico para dar 2-aminobenzotiazol-6-amida de D-fenilglicina como su sal trifluoroacetato (350 mg, 89%).

Sal trifluoroacetato de la 2-aminobenzotiazol-6-amida de 3-(aminometil)benzoil-D-fenilglicina

Se agitaron ácido N-BOC-3-aminometilbenzoico (250 mg, 1,0 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (190 mg, 1,0 mmol) y 7-aza-1-hidroxibenzotriazol (140 mg, 1,0 mmol) en dimetilformamida (10 ml) durante cinco minutos. Posteriormente se agregó sal trifluoroacetato de la 2-aminobenzotiazol-6-amida de D-fenilglicina (350 mg, 0,85 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. Se vertió la solución en acetato de etilo (20 ml) y se lavó con 5% de HCl (5 ml), NaHCO₃ saturado (5 ml) y agua (5 ml), se secó sobre MgSO₄ y se extrajo el didisolvente bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía de resolución rápida en columna en gel de sílice (60% acetato de etilo/40% hexano hasta 100% acetato de etilo) para dar 2-aminobenzotiazol-6-amida de 3-(N-BOC-aminometil)benzoil-D-fenilglicina. Se disolvió en diclorometano (5 ml) y se agregó ácido trifluoroacético (5 ml). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de que se eliminaran el diclorometano y el exceso de ácido trifluoroacético bajo presión reducida. Se trituró el residuo con éter dietílico para dar la 2-aminobenzotiazol-6-amida de 3-(aminometil)benzoil-D-fenilglicina como su sal trifluoroacetato (150 mg, 32%).

¹H NMR (d₄ MeOH): 8,21 ppm (1 H, s, benzotiazol C(7)H); 7,97 (1 H, s, aminometilbenzoílo C(2)H); 7,94 (1 H, d, J=5 Hz, 3-(aminometil)benzoílo C(6)H); 7,80-7,48 (5 H, m, Ar); 7,47-7,32 (4 H, m, Ar); 5,81 (1 H, s, CHPh); 4,22 (2 H, s, CH₂NH₂).

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 2,80 minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 1,40 minutos, 432 (MH)⁺.

Los Ejemplos 1-8 se sintetizaron de la misma manera que el compuesto del Procedimiento 1 usando la amina indicada en lugar de 2,6-diaminobenzotiazol.

Ejemplo 1

Sal trifluoroacetato de la 5-acetil-4-metiltiazol-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D-fenilglicina

A partir de 5-acetil-4-metiltiazol-2-amina.

¹H NMR (d₃ acetonitrilo): 8,92 (1 H, d, J = 6 Hz, NHCH); 7,95 (2 H, s a, NH₂); 7,78-7,65 (2 H, m, Ar); 7,40-7,14 (7 H, m, Ar); 5,61 (1 H, d, J = 6 Hz, α-CH); 3,87 (2 H, d a, J = 5 Hz, CH₂NH₂); 2,32 (3 H, s, CH₃); grupo metilo adicional oculto por pico de disolvente entre 2,20 y 2,30 ppm.

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 3,55 minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 1,78 minutos, 423 (MH)⁺.

Ejemplo 2

Sal trifluoroacetato de la 5-feniltiazol-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D-fenilglicina

A partir de 5-feniltiazol-2-amina.

¹H NMR (d₃ acetonitrilo): 12,81 (1 H, s, enlace-H NHAr); 9,07 (1 H, d, J = 6 Hz, NHCO); 8,12 (2 H, s a, C H₂NH₂); 8,07-7,84 (3 H, m, Ar); 7,62-7,28 (12 H, m, Ar); 5,88 (1 H, d, J = 6 Hz, α-CH); 4,10 (2 H, m, CH₂NH₂).

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 4,36 minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 2,23 minutos, 443 (MH)⁺.

ES 2 282 192 T3

Ejemplo 3

Sal trifluoroacetato de la 4,5-dimetiltiazol-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D-fenilglicina

5 A partir de 4,5-dimetiltiazol-2-amina.

¹H NMR (d₄ metanol): 9,01 (0,5 H debido a intercambio parcial, d, J = 6 Hz, NHCH); 7,99-7,93 (2 H, m, Ar); 7,61-7,43 (7 H, m, Ar); 5,85 (1 H, s superpuesto sobre d, J = 6 Hz, α-CH); 4,18 (2 H, s, CH₂N₂); 2,29 & 2,18 (2 x 3 H, 2 x s, 2 x CH₃).

10

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 3,67 minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 1,97 minutos, 395 (MH)⁺.

15 Ejemplo 4

Sal trifluoroacetato de la 4-metil-5-etoxicarboniltiazol-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D-fenilglicina

A partir de 4-metil-5-etoxicarboniltiazol-2-amina.

20

¹H NMR (d₃ acetonitrilo): 8,20 (1 H, d, J = 6 Hz, NHCH); 8,02 (1 H, s, Ar), 7,76 (1 H, d, J = 7 Hz, Ar); 7,52-7,30 (7 H, m, Ar); 5,78 (1 H, d, J = 6 Hz, α-CH); 4,16 (2 H, q, J = 6 Hz, CH₂CH₃); 4,11 (2 H, s, CH₂NH₂); 2,45 (3 H, s, ArCH₃); 1,21 (3 H, t, J = 6 Hz, CH₂CH₃).

25

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 3,73 minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 2,13 minutos, 453 (MH)⁺.

Ejemplo 5

30

Sal trifluoroacetato de la 4-(metoxicarbonilmetil)-5-metiltiazol-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D-fenilglicina

A partir de 4-(metoxicarbonilmetil)-5-metiltiazol-2-amina.

35

¹H NMR (d₃ acetonitrilo): 8,02-7,97 (2 H, m, Ar & NHCH); 7,87 (1 H, d, J = 8 Hz, Ar); 7,59-7,33 (7 H, m, Ar); 7,21 (2 H, s a, NH₂); 5,81 (1 H, d, J = 6 Hz, α-CH); 4,18 (2 H, s, CH₂NH₂); 3,58 (3 H, s, CO₂CH₃); 3,55 (2 H, s, CH₂CO); 2,31 (3 H, s, ArCH₃).

40

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 3,54 minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 2,05 minutos, 453 (MH)⁺.

Ejemplo 6

45

Sal trifluoroacetato de la 5,6-dihidro-3-metoxicarbonil-4H-ciclopenta(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D-fenilglicina

A partir de 5,6-dihidro-3-metoxicarbonil-4H-ciclopenta(b)tiofen-2-amina.

50

¹H NMR (d₃ acetonitrilo): 8,30 (1 H, d, J = 6 Hz, NHCH); 8,04 (1 H, Ar); 7,85 (1 H, d, J = 8 Hz, Ar); 5,62-7,30 (7 H, m, Ar); 5,80 (1 H, d, J = 6 Hz, α-CH); 4,16 (2 H, s, CH₂NH₂); 3,72 (3 H, s, CH₃); 2,87 & 2,84 (2 x 2 H, 2 x t, 2 x J = 6 Hz, CH₂CH₂CH₂); 2,30 (2 H, penteto, J = 6 Hz, CH₂CH₂CH₂).

55

HPLC (Simetría, Gradiente 2): rt = 6,56 minutos.

LC/MC (Luna 2, Gradiente 4): rt = 2,26 minutos, 464 (MH)⁺.

Ejemplo 7

60

Sal trifluoroacetato de la 3-etoxicarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D-fenilglicina

A partir de 3-etoxicarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amina.

65

¹H NMR (d₃ acetonitrilo): 8,25 (0,6 H debido a intercambio parcial, d, J = 6 Hz, NHCH); 8,06 (1 H, s, Ar); 7,86 (1 H, d, J = 7 Hz, Ar); 7,52-7,23 (7 H, m, Ar); 5,79 (1 H, s superpuesto sobre d, J = 6 Hz, α-CH); 4,18-4,04 (4 H, m, C₃NH₂ & CH₂CH₃); 2,65 & 2,50 (2 x 2 H, 2 x s a, CH₂CH₂CH₂CH₂); 1,82-1,70 (4 H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂).

ES 2 282 192 T3

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): $rt = 5,15$ minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): $rt = 2,42$ minutos, 492 (MH)⁺.

5 Ejemplo 8

Sal trifluoroacetato de 3-benciloxicarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D-fenilglicina

10 A partir de 3-benciloxicarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amina.

¹H NMR (d_3 acetonitrilo): 8,02-7,95 (2 H, m, 1 x Ar & NHCH); 7,92 (1 H, d, $J = 7$ Hz, Ar); 7,72-7,32 (12 H, m, Ar); 5,81 (1 H, d, $J = 5$ Hz, α -CH); 5,22 (2 H, s, CH₂Ar); 4,18 (2 H, s, CH₂NH₂); 2,70 & 2,59 (2 x 2 H, 2 x t, 2 x $J = 5$ Hz CH₂CH₂CH₂CH₂); 1,82-1,68 (4 H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂).

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): $rt = 5,40$ minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): $rt = 2,75$ minutos, 554 (MH)⁺.

20 Ejemplo 9

Sal trifluoroacetato de la 4,5,6,7-tetrahidro-3-(4-morfolincarbonil)benzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina

4,5,6,7-tetrahidro-3-(hidroxicarbonil)benzo(b)tiofen-2-amida de 3-(BOC-aminometil)benzoil-D-fenilglicina

30 Se agitó una solución de 3-benciloxicarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida de 3-(BOC-aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina (una forma protegida del Ejemplo 8 y un intermedio en su síntesis) (1,00 g, 1,6 mmol) en metanol (20 ml) sobre paladio sobre carbono al 10% bajo atmósfera de hidrógeno durante dos horas. Se filtró la mezcla y se evaporó el metanol bajo presión reducida para dar el ácido (0,86 g, cuant.) que se usó sin otra purificación.

¹H NMR (d_6 DMSO): 11,91 (1 H, s a, CO₂H); 9,46 (1 H, d, $J = 6$ Hz, NHCH); 7,90 (1 H, d, $J = 6$ Hz, NHBoc); 7,86 (1 H, s, Ar); 7,55-7,32 (7 H, m, Ar); 5,92 (1 H, d, $J = 6$ Hz, α -CH); 4,20 (2 H, d, $J = 6$ Hz, CH₂NH₂); 2,71 & 2,59 (2 x 2 H, 2 x s a, CH₂CH₂CH₂CH₂); 1,72-1,60 (4 H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂); 1,34 (9 H, s, C(CH₃)₃).

40 *Sal trifluoroacetato de la 4,5,6,7-tetrahidro-3-(4-morfolincarbonil)benzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D-fenilglicina*

Se agitó una solución de ácido carboxílico (55 mg, 0,10 mmol) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente y se agregó diisopropiltilamina (52 μ l, 39 mg, 0,30 mmol), morfolina (87 μ L, 87 mg, 1,00 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N',N',N',N'-tetrametiluronio (114 mg, 0,30 mmol). Se dejó la reacción en agitación a temperatura ambiente hasta que el análisis por HPLC indicó el consumo total del material de partida (5 días). A continuación se agregó acetato de etilo (20 ml), y se extrajo la solución con HCl 1N (20 ml); bicarbonato de sodio (saturado, acuoso, 20 ml) y agua (20 ml); se secó sobre MgSO₄, se concentró bajo presión reducida, y se purificó por cromatografía en columna de resolución rápida. Se trató una solución de la amida en diclorometano (2 ml) con ácido trifluoroacético (2 ml) durante una hora. Se evaporó el exceso de TFA y diclorometano y se purificó el residuo por trituración con éter dietílico para dar sal trifluoroacetato de la 4,5,6,7-tetrahidro-3-(4-morfolincarbonil)benzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D-fenilglicina.

¹H NMR (d_3 acetonitrilo): 9,02 ppm (1 H, s, NHAr); 7,85-7,70 (3 H, m, NHCH & 2 x Ar); 7,50-7,25 (7 H, m, Ar); 5,64 (1 H, d, $J = 6$ Hz, α -CH); 4,03 (2 H, s a, CH₂NH₂); 3,40-2,89 (8 H, m, 2 x CH₂O & CH₂CH₂CH₂CH₂); 2,52-2,45 & 2,30-2,15 (2 x 2 H, 2 x m, 2 x morfolina CH₂N); 1,75-1,60 (4 H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂).

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): $rt = 3,68$ minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): $rt = 1,91$ minutos, 533 (MH)⁺.

Los Ejemplos 10-14 se prepararon a partir de 4,5,6,7-tetrahidro-3-(hidroxicarbonil)benzo(b)tiofen-2-amida de 3-(N-BOC-aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina en la misma manera que el Ejemplo 9, usando la amina indicada.

65

ES 2 282 192 T3

Ejemplo 10

Sal trifluoroacetato de la 3-bencilaminocarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D-fenilglicina

5

Preparada a partir de bencilamina.

¹H NMR (d₃ acetonitrilo): 8,02-7,91 (3 H, m, 2 x Ar & NHCH); 7,60-7,25 (12 H, m, Ar); 6,73 (1 H, t, J = 5 Hz, NHBn); 5,79 (1 H, d, J = 6 Hz, α-CH); 4,41 (2 H, d, J = 5 Hz, CH₂Ar); 4,16 (2 H, s, CH₂NH₂); 2,71 & 2,62 (2 x 2 H, 2 x s a, CH₂CH₂CH₂CH₂); 1,85-1,76 (4 H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂).

10

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 4,47 minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 2,40 minutos, 553 (MH)⁺.

15

Ejemplo 11

Sal bis trifluoroacetato de la 4,5,6,7-tetrahidro-3-(3-piridilmetilaminocarbonil) benzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D-fenilglicina

20

Preparada a partir de 3-piridilmetilamina.

¹H NMR (d₃ acetonitrilo): 8,37 (1H, s, Ar); 8,34 (1 H, d, J = 5 Hz, NHCH); 8,25 (1 H, d, J = 6 Hz, Ar); 7,78-7,14 (11 H, m, Ar); 6,81 (1 H, t, J = 5 Hz, NHBn); 5,58 (1 H, d, J = 5 Hz, α-CH); 4,42 (2 x 1 H, 2 x dd, 2 x J = 8 Hz, 5 Hz, NHCH₂Ar); 4,04 (2 H, s, CH₂NH₂); 2,58 & 2,46 (2 x 2 H, 2 x s a, CH₂CH₂CH₂CH₂); 1,62-1,53 (4 H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂).

25

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 3,32 minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 1,59 minutos, 554 (MH)⁺.

30

Ejemplo 12

Sal trifluoroacetato de la 4,5,6,7-tetrahidro-3-(1-piperidincarbonil)benzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D-fenilglicina

35

Preparada a partir de piperidina.

40

¹H NMR (d₃ acetonitrilo): 9,20 (1 H, s, NHAr); 8,15-7,26 (9 H, m, Ar); 5,82 (1 H, s a, α-CH); 4,06 (2 H, s a, CH₂NH₂); 3,20-1,15 (18 H, m, protones de piperidilo y ciclohexilo).

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 3,94 minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 2,02 minutos, 531 (MH)⁺.

45

Ejemplo 13

Sal trifluoroacetato de la 3-(ciclopropilmetilaminocarbonil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D-fenilglicina

50

Preparada a partir de ciclopropilmetilamina.

55

¹H NMR (d₃ acetonitrilo): 7,76-7,58 (3 H, m, 2 x Ar & NHCH); 7,40-7,12 (7 H, m, Ar); 6,18 (1 H, t, J = 5 Hz, NHBn); 5,50 (1 H, d, J = 5 Hz, α-CH); 4,00 (2 H, s a, CH₂NH₂); 2,92 (2H, t, J = 5 Hz, CH₂cPr); 2,48 & 2,40 (2 x 2 H, 2 x s a, CH₂CH₂CH₂CH₂); 1,65-1,55 (4 H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂); 0,81-0,65, 0,28-0,17 & 0,05 a -0,05 (1 H, 2 H & 2 H, 3 x m, protones de cPr).

60

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 4,19 minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 2,18 minutos, 517 (MH)⁺.

65

ES 2 282 192 T3

Ejemplo 14

Sal trifluoroacetato de la 4,5,6,7-tetrahidro-3-(1,3-dimetilbutilaminocarbonil)benzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D-fenilglicina

5

Preparada a partir de 1,3-dimetilbutilamina racémica.

¹H NMR (d₃ acetonitrilo): 7,88-7,75 (3 H, m, 2 x Ar & NHCH); 7,48-7,25 (7 H, m, Ar); 5,97 (1 H, d, J = 5 Hz, α-CH); 5,68 & 5,65 (2 x 0,5 H, 2 x d, 2 x J = 4 Hz, NHHex); 4,12-4,02 (2 H, m, CH₂NH₂); 4,01-3,90 (1 H, m, CH₃CHNH); 2,59 & 2,47 (4 H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂); 1,73-1,62 (4 H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂); 1,53-0,70 (12 H, m, protones de hexilo restantes).

10

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 4,63 minutos.

15

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 2,53 minutos, 547 (MH)⁺.

Ejemplo 15

Sal trifluoroacetato de la 4,5,6,7-tetrahidro-3-(hidroxicarbonil)benzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D-fenilglicina

20

Se trató una solución de 4,5,6,7-tetrahidro-3-(hidroxicarbonil)benzo(b)tiofen-2-amida de 3-(BOC-aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina (50 mg, 0,9 mmol), el compuesto a partir del que se prepararon los Ejemplos 13-17, en diclorometano (2 ml) con ácido trifluoroacético (2 ml) durante una hora a temperatura ambiente. Se evaporaron los disolventes y se trituró el residuo con éter dietílico para dar el compuesto del título como un sólido blancuzco.

25

¹H NMR (d₃ acetonitrilo): 8,25-8,17 (2 H, m, Ar); 8,01 (1 H, d, J = 6 Hz, NHCH); 7,75-7,52 (7 H, m, Ar); 6,00 (1H, d, J = 6 Hz, α-CH); 4,35 (2 H, s a, CH₂NH₂); 2,85 & 2,71 (2 x 2 H, 2 x s a, CH₂CH₂CH₂CH₂); 1,92-1,80 (4 H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂).

30

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 4,31 minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 2,07 minutos, 464 (MH)⁺.

35

Ejemplo 16

Sal trifluoroacetato de la benzotiazol-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina

40

Se agitó una solución de N-BOC-D-fenilglicina (750 mg, 3,0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) a temperatura ambiente bajo argón. Se agregó clorofornato de isobutilo (0,52 ml, 4,0 mmol) y diisopropiletilamina (0,81 ml, 4,7 mmol) y se agitó la solución durante 30 minutos. Se agregó una solución de 2-aminobenzotiazol (500 mg, 3,3 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a la solución mezclada de anhídrido y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó acetato de etilo (50 ml) y se lavó la fase orgánica con agua (25 ml), solución de HCl al 5% (25 ml), solución saturada acuosa de NaHCO₃ (25 ml) y agua (25 ml), previo a secar MgSO₄ y concentrar bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de resolución rápida usando acetato/hexano 1/1 como eluyente para dar el producto acoplado como un aceite amarillo (785 mg, 68%).

45

¹H NMR (CDCl₃): 7,71 ppm (1 H, d, J = 7,2 Hz, Ar); 7,42 (1 H, d, J = 7,2 Hz, Ar); 7,36 (8 H, m, Ar y NH); 6,29 (1 H, s a, CH); 5,60 (1 H, s a, NH); 1,30 (9 H, s, C₄H₉).

50

Benzotiazol-2-amida de 3-(N-BOC-aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina

55

Se trató una solución de benzotiazol-2-amida de α-N-BOC-D/L-fenilglicina (785 mg, 2,24 mmol) en diclorometano (5 ml) con ácido trifluoroacético (2 ml) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se concentró la solución bajo presión reducida y se resuspendió la sal TFA residual en dimetilformamida (15 ml). Se trató esta solución con trietilamina (0,92 ml, 6,6 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (478 mg, 2,5 mmol), ácido 3-(N-BOC-aminometil)benzoico (562 mg, 2,24 mmol) y DMAP (50 mg) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se repartió la solución entre acetato de etilo (25 ml) y agua (25 ml) y se lavó la fase orgánica con solución de HCl al 5% (25 ml), solución saturada acuosa de NaHCO₃ (25 ml) y agua (25 ml) previo a secar (MgSO₄) y se concentró bajo presión reducida para dar un aceite amarillo. El residuo se purificó por cromatografía de resolución rápida usando acetato de etilo/hexano 1/1 como eluyente para dar un sólido incoloro (185 mg, 16%).

60

¹H NMR (CDCl₃): 7,87-7,73 ppm (2 H, m, Ar y NH); 7,66-7,45 (3 H, m, Ar y NH); 7,40-7,30 (3 H, m, Ar); 7,26-7,00 (6 H, m, Ar); 6,11 (1 H, d, J = 6,9 Hz, CHPh); 4,98 (1 H, s a, NH); 4,02 (2 H, d, J = 6,5 Hz, CH₂NH₂).

65

ES 2 282 192 T3

Sal trifluoroacetato de la benzotiazol-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina

Se agitó una solución de benzotiazol-2-amida de 3-(N-BOC-aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina (156 mg, 0,3 mmol) en diclorometano (3 ml) a temperatura ambiente y se agregó ácido trifluoroacético (2 ml). La agitación continuó durante otra hora y se eliminaron los disolventes bajo presión reducida para dar un aceite amarillo que se trituró con éter dietílico para dar la sal trifluoroacetato como un sólido incoloro (120 mg, 96%).

¹H NMR (d₄ metanol): 7,82-7,67 (3 H, m, Ar); 7,56 (1 H, d, J = 7,2 Hz, Ar); 7,53-7,21 (8 H, m, Ar); 7,19-7,09 (1 H, m, CHPh); 3,89 (2 H, s, CH₂NH₂).

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 3,95 minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 1,88 minutos, 417 (MH)⁺.

Los Ejemplos 17-23 se prepararon en una manera análoga al Ejemplo 16 excepto en que se usó la amina indicada en lugar de 2-aminobenzotiazol.

Ejemplo 17

Sal trifluoroacetato de la 5,6-dimetilbenzotiazol-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina

A partir de 2-amino-5,6-dimetilbenzotiazol.

¹H NMR (d₄ metanol): 7,80-7,63 ppm (2 H, m, Ar); 7,47-7,07 (9 H, m, Ar); 5,71 (1 H, s, CHPh); 3,92 (2 H, s, CH₂NH₂); 2,12 (6 H, s, 2 x CH₃).

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 4,39 minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 2,10 minutos, 445 (MH)⁺.

Ejemplo 18

Sal trifluoroacetato de la 6-metoxibenzotiazol-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina

A partir de 2-amino-6-metoxibenzotiazol.

¹H NMR (CDCl₃): 8,18 ppm (3 H, s a, Ar y NH); 7,90 (1 H, s, Ar); 7,79 (1 H, s, Ar); 7,71 (1 H, d, J = 7,2 Hz, Ar); 7,63-7,28 (8 H, m, Ar y NH); 7,24 (1 H, s, Ar); 7,10 (1 H, d, J = 7,2 Hz, Ar); 5,72 (1 H, d, J = 6,5 Hz, CHPh); 4,09 (2 H, s, CH₂NH₂); 3,88 (3 H, s, OCH₃).

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 4,26 minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 1,94 minutos, 447 (MH)⁺.

Ejemplo 19

Sal trifluoroacetato de la 6-metilbenzotiazol-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina

A partir de 2-amino-6-metilbenzotiazol.

¹H NMR (d₄ metanol): 8,02-7,90 ppm (2 H, m, Ar); 7,70-7,54 (6 H, m, Ar); 7,48-7,37 (3 H, m, Ar); 7,25 (1 H, d, J = 7,2 Hz, Ar); 5,92 (1 H, s, CHPh); 4,19 (2 H, s, CH₂NH₂); 2,46 (3 H, s, CH₃).

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 4,21 minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 2,26 minutos, 431 (MH)⁺.

Ejemplo 20

Sal trifluoroacetato de la 4-metoxibenzotiazol-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina

A partir de 2-amino-4-metoxibenzotiazol.

¹H NMR (d₄ metanol): 7,88 ppm (1 H, d, J = 7,2 Hz, Ar); 7,79 (1H, d, J = 7,2 Hz, Ar); 7,64-7,14 (9H, m, Ar); 6,94 (1H, d, J = 7,2 Hz, Ar); 5,89 (1 H, s, CHPh); 4,03 (2 H, s, CH₂NH₂); 3,93 (3 H, s, OCH₃).

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 3,95 minutos.

ES 2 282 192 T3

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 1,88 minutos, 447 (MH)⁺.

Ejemplo 21

5 *Sal trifluoroacetato de la 4-metilbenzotiazol-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina*

A partir de 2-amino-4-metilbenzotiazol.

10 ¹H NMR (d₄ metanol): 7,95 ppm (1 H, s, Ar); 7,89 (1 H, d, J = 7,2 Hz, Ar); 7,69-7,33 (8 H, m, Ar); 7,27-7,12 (2 H, m, Ar); 5,91 (1 H, s, CHPh); 4,03 (2 H, s, CH₂NH₂); 2,60 (3 H, s, CH₃).

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 4,31 minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 2,18 minutos, 431 (MH)⁺.

15 Ejemplo 22

20 *Sal trifluoroacetato de la 4-clorobenzotiazol-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina*

A partir de 2-amino-4-clorobenzotiazol.

¹H NMR (d₄ metanol): 8,00-7,85 ppm (2 H, m, Ar); 7,82-7,74 (1 H, d, J = 7,2 Hz, Ar); 7,67-7,35 (8 H, m, Ar); 7,25 (1 H, t, J = 7,2 Hz, Ar); 5,89 (1 H, s, CHPh); 4,10 (2 H, s, CH₂NH₂).

25 HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 4,29 minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 2,05 minutos, 451 (MH)⁺.

Ejemplo 23

30 *4,5,6,7-Tetrahidrobenzotiazol-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina*

A partir de 4,5,6,7-tetrahidrobenzotiaz-2-amina, cuya síntesis se describe a continuación.

35 *4,5,6,7-Tetrahidrobenzotiaz-2-amina*

Se calentó a reflujo durante 6 horas una mezcla de 2-clorociclohexanona (200 mg, 1,5 mmol) y tiourea (114 mg, 1,5 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). Se concentró la solución bajo presión reducida y la amina se purificó por cromatografía en columna de resolución rápida usando acetato de etilo/hexano 1/1 como eluyente para dar un aceite incoloro (169 mg, 74%).

¹H NMR (CDCl₃): 5,06 (2 H, s a, NH₂); 2,40-2,23 (4 H, m, 2 x CH₂); 1,64-1,51 (4 H, m, 2 x CH₂).

45 *4,5,6,7-Tetrahidrobenzotiazol-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina*

¹H NMR (d₄ metanol): 8,01-7,92 (2 H, m, Ar); 7,68 (1 H, d, J = 7,2 Hz, Ar); 7,61-7,51 (3 H, m, Ar); 7,47-7,34 (3 H, m, Ar); 5,90 (1 H, s, CH); 4,20 (2 H, s, CH₂NH₂); 2,69 (2 H, s a, CH₂); 2,60 (2 H, s a, CH₂); 1,98 (4 H, s a, 2 x CH₂).

50 HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 3,55 minutos.

LCMS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 1,88 minutos, 421 (M + H)⁺.

55 Los Ejemplos 24-37 se sintetizaron usando el mismo procedimiento descrito para el Ejemplo 9 usando 4,5,6,7-tetrahidro-3-(hidroxicarbonil)benzo(b)tiofen-2-amida de 3-(N-BOC-aminometil)benzoil-D-fenilglicina y la amina indicada.

Ejemplo 24

60 *Sal trifluoroacetato de la 3-furfurilaminocarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2- amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina*

Preparada a partir de furfurilamina.

65 ¹H NMR (d₃ acetonitrilo): 7,88-7,74 & 7,50-7,23 (4 H & 11 H, 2 x m, 10 x Ar & 5 x NH), 6,22 & 6,14 (2 x 1 H, 2 x s, furilo CH's), 5,65 (1 H, d, J 6 Hz, α-CH), 4,32 (2 H, d, J 5 Hz, CH₂furilo), 4,04 (2 H, s a, CH₂NH₂), 2,58-2,44 (4 H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂), 1,70-1,58 (4 H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂).

ES 2 282 192 T3

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 4,20 minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 2,18 minutos, 543 (MH)⁺.

5 Ejemplo 25

Sal trifluoroacetato de la 4,5,6,7-tetrahidro-3-(para-metoxibenzilaminocarbonil)benzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina

10 Preparada a partir de para-metoxibencilamina.

¹H NMR (d₃ acetonitrilo): 8,01-7,35 (9 H, m, Ar), 7,27 & 6,80 (2 x 2 H, 2 x d, 2 x J 7 Hz para-subst Ar), 5,78 (1 H, d, J 6 Hz, α-CH), 4,48-4,35 (2 H, m, CH₂pMB), 4,24 (2 H, s a, CH₂NH₂), 3,78 (3 H, s, OCH₃), 2,72-2,60 (4 H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂), 1,85-1,73 (4 H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂).

15

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 4,36 minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 2,33 minutos, 543 (MH)⁺.

20 Ejemplo 26

Sal trifluoroacetato de la 3-dietilaminocarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina

25 Preparada a partir de dietilamina.

¹H NMR (d₃ acetonitrilo): La mayoría de los picos ensanchados por un efecto de rotómero. 9,02 (1 H, s a, NH), 7,91-6,86 (13 H, m, 9 x Ar, 3 x NH), 5,68 (1 H, d, J 6 Hz, α-CH), 4,02 (2 H, s a, ArCH₂NH₂), 3,07-2,82 (4 H, m, N(CH₂)₂), 2,56-2,47 & 2,28-2,16 (2 x 2 H, 2 x m, CH₂CH₂CH₂CH₂), 1,72-1,52 (4 H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂), 0,99-0,88 & 0,82-0,69 (2 x 3 H, 2 x m, 2 x CH₃).

30

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 4,02 minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 2,03 minutos, 519 (MH)⁺.

35

Ejemplo 27

Sal trifluoroacetato de la 4,5,6,7-tetrahidro-3-(metilaminocarbonil)benzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina

40

Preparada a partir de metilamina.

¹H NMR (d₃ acetonitrilo): 7,95-7,82 & 7,51-7,28 (3 H & 6 H, 2 x m, Ar), 6,85-6,30 (5 H, m, 5 x NH), 5,71 (1 H, d, J 6 Hz, α-CH), 4,15 & 4,10 (2 H, ABq, J 5 Hz, ArCH₂NH₂), 2,71 (3 H, d, J 4 Hz, CH₃), 2,65-2,56 (4 H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂), 1,78-1,69 (4 H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂).

45

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 3,99 minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 1,88 minutos, 477 (MH)⁺.

50

Ejemplo 28

Sal trifluoroacetato de la 3-iso-butilaminocarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina

55

Preparada a partir de iso-butilamina.

¹H NMR (d₃ acetonitrilo): 7,91-7,80 & 7,52-7,20 (3 H & 6 H, 2 x m, Ar), 6,84-6,25 (5 H, m, 5 x NH), 5,72 (1 H, d, J 6 Hz, α-CH), 4,16 & 4,11 (2 H, ABq, J 5 Hz, ArCH₂NH₂), 3,01 (2 H, t, J 7 Hz, CH₂ⁱPr), 2,65-2,51 (4 H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂), 1,78-1,67 (4 H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂), 0,88-0,76 (6 H, m, 2 x CH₃) CHMe₂ faltante, oculta por los picos de disolvente alrededor de 2 ppm.

60

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 4,65 minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 2,23 minutos, 519 (MH)⁺.

65

ES 2 282 192 T3

Ejemplo 29

Sal trifluoroacetato de la 3-(3-aminocarbonilpiperidin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-DL-fenilglicina

5

Preparada a partir de 3-(aminocarbonil)piperidina.

¹H NMR (d₃ acetonitrilo): (Espectro complicado por rotómeros y diastereómeros) 8,15-5,72 (diversos Ar, NH & α-CH), 4,20-4,06 (2 H, m, ArCH₂NH₂), 3,50-1,20 (diversos alifáticos).

10

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 3,58, 3,67 minutos (proporción 1:1).

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 1,70 minutos, 574 (MH)⁺.

15 Ejemplo 30

Sal trifluoroacetato de la 3-(4-etoxicarbonilpiperidin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina

20

Preparada a partir de 4-etoxicarbonilpiperidina.

¹H NMR (d³ acetonitrilo): (Espectro complicado por rotómeros) 9,55-9,35 & 8,10-7,25 (1 H & 13 H, diversos Ar, NH), 5,82-5,72 (1 H, m, α-CH), 4,15-4,00 (2 H, m, ArCH₂NH₂), 3,80-1,20 (diversos alifáticos).

25

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 3,982 minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 2,10 minutos, 603 (MH)⁺.

Ejemplo 31

30

Sal trifluoroacetato de la 3-(4-formil)piperazincarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina

Preparada a partir de 4-formilpiperazina.

35

¹H NMR (d³ acetonitrilo): (Espectro complicado por rotómeros) 9,40-9,28 & 8,15-7,22 (1 H & 13 H, diversos), 5,85-5,78 (1 H, m, α-CH), 4,18-3,97 (2 H, m, Ar CH₂NH₂), 3,40-1,62 (diversos alifáticos).

40

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 3,30 minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 1,94 minutos, 560 (MH)⁺.

Ejemplo 32

45

Sal trifluoroacetato de la 3-(4-metilpiperidin)carbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina

Preparada a partir de 4-metilpiperidina.

50

¹H NMR (d³ acetonitrilo): (Espectro complicado por rotómeros) 9,22-9,02 & 7,86-6,70 (diversos) 5,75-5,58 (1 H, m, α-CH), 4,30-0,65 (diversos alifáticos).

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 4,14 minutos.

55

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 2,37 minutos, 545 (MH)⁺.

Ejemplo 33

60

Sal trifluoroacetato de la 3-(4-aminocarbonilpiperidin)carbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina

Preparada a partir de 4-aminocarbonilpiperidina.

65

¹H NMR (d₃ acetonitrilo): (Espectro complicado por rotómeros) 9,51-6,35 (diversos) 5,78-5,62 (1 H, m, α-CH), 4,15-1,18 (diversos alifáticos).

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 3,48 minutos.

ES 2 282 192 T3

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): $rt = 1,72$ minutos, 574 (MH)⁺.

Ejemplo 34

5 *Sal bis trifluoroacetato de la 4,5,6,7-tetrahidro-3-(piperazincarbonil)benzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina*

Preparada a partir de piperazina.

10 HPLC (Luna 2, Gradiente 1): $rt = 3,07$ minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): $rt = 1,40$ minutos, 532 (MH)⁺.

Ejemplo 35

15 *Sal trifluoroacetato de la 3-(4-etoxicarbonil)piperazincarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina*

Preparada a partir de 4-etoxicarbonilpiperazina.

20 ¹H NMR (d₃ acetonitrilo): (Espectro complicado por rotómeros) 9,22-9,08 & 7,85-6,72 (diversos) 5,78-5,68 (1 H, m, α-CH), 4,09-3,85 (4 H, m, CH₂CH₃ & ArCH₂NH₂), 3,51-2,10 (diversos alifáticos), 1,70-1,51 (4 H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂), 1,13-1,00 (3 H, m, CH₂CH₃).

25 HPLC (Luna 2, Gradiente 1): $rt = 3,77$ minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): $rt = 2,26$ minutos, 604 (MH)⁺.

Ejemplo 36

30 *Sal trifluoroacetato de la 4,5,6,7-tetrahidro-3-[(pirid-4-ilet)aminocarbonil]benzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina*

Preparada a partir pirid-4-iletilamina.

35 ¹H NMR (d₆ DMSO): 9,32-9,23 (1 H, d, J 7 Hz, NH), 8,69 & 7,72 (2 x 2H, 2 x d, 2 x J 9 Hz, piridilo), 8,25 (3 H, s a, NH₃⁺), 8,01-7,30 (11 H, m, 3 x NH, 8 x Ar), 5,91 (1 H, d, J 6 Hz, α-CH), 4,05 (2 H, d a, J 4 Hz, ArCH₂NH₂), 3,01 (2 H, t, J 6 Hz, NHCH₂CH₂), 2,60 (2 H, t, J 6 Hz, NHCH₂CH₂), los picos de CH₂CH₂CH₂CH₂ ocultos por el pico del disolvente en 2,50 ppm, 1,72-1,58 (4 H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂).

40 HPLC (Luna 2, Gradiente 1): $rt = 3,32$ minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): $rt = 1,67$ minutos, 568 (MH)⁺.

Ejemplo 37

Sal trifluoroacetato de la 3-(1-etil-1H-pirazol-5-il)aminocarbonil- 4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina

50 Preparada a partir de 1-etil-1H-pirazol-5-ilamina.

55 ¹H NMR (d₃ acetonitrilo): 8,01-7,84 & 7,63-7,39 (3 H & 10 H, 2 x m, Ar, 3 x NH), 7,00 (3 H, s a, NH₃⁺), 6,34 (1 H, s, pirazolilo C⁴-H), 5,81 (1 H, d, J 7 Hz, α-CH), 4,20-4,09 (4 H, m, CH₂CH₃ & ArCH₂NH₂), 2,85-2,77 & 2,64-2,56 (2 x 2 H, 2 x m, CH₂CH₂CH₂CH₂), 1,85-1,73 (4 H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂), 1,30 (3 H, t, J 7 Hz, CH₂CH₃).

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): $rt = 4,22$ minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): $rt = 2,16$ minutos, 557 (MH)⁺.

60 Para la síntesis de los ejemplos 38-56 se usaron los siguientes procedimientos generales para la síntesis de 2-aminotiofenos adecuados.

Procedimiento General A (vía en dos etapas)

65 Se disolvieron ciclohexanona (o una ciclohexanona, piridona, cicloheptanona, etc. sustituidas) (10 mmol), malononitrilo (o un acetonitrilo sustituido adecuado tal como cianoacetato de etilo, metansulfonilacetoneitrilo, etc.) (10 mmol), ácido acético (8 mmol) y acetato de amonio (2 mmol) en benceno (25 ml). Se equipó al recipiente de reacción con un colector Dean-Stark y se calentó hasta reflujo hasta que cesó la evolución de agua (típicamente 2-14 horas). A conti-

ES 2 282 192 T3

nuación se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se diluyó hasta 100 ml con acetato de etilo y se extrajo dos veces con solución de bicarbonato de sodio (saturada, acuosa, 50 ml). A continuación se eliminaron los componentes volátiles de la mezcla de reacción bajo presión reducida para dar una olefina bruta/mezcla de olefinas. A continuación se disolvió el producto bruto en etanol (20 ml), y se agregó azufre (10 mmol) y morfolina (10 mmol). Posteriormente se calentó la mezcla hasta reflujo hasta que el análisis TLC indicó el consumo total del material de partida (típicamente 30 minutos-22 horas). Tras enfriar, se diluyó la mezcla de reacción hasta 100 ml con acetato de etilo y se extrajo con ácido clorhídrico (1 N, 2 veces 30 ml). Posteriormente se concentró la porción orgánica bajo presión reducida para dar el producto bruto. Cuando el producto tuvo más del 80% de pureza por HPLC no se usó purificación, pero en algunos casos el producto se purificó por cromatografía en columna de resolución rápida (SiO₂, mezcla típica de disolventes EtOAc:Hexano 1:1).

Procedimiento General B (vía en un recipiente)

Se disolvió una mezcla de cetona (10 mmol), el derivado de acetonitrilo (10 mmol) y azufre (10 mmol) en etanol. Se calentó la mezcla hasta reflujo y se agregó morfolino (15 mmol) gota a gota durante 2 horas. Tras otras 2 horas, se enfrió la reacción, se diluyó hasta 100 ml con acetato de etilo y se extrajo con ácido clorhídrico (1 N, 2 veces 25 ml). A continuación se concentró la solución bajo presión reducida y se purificó el producto bruto por cromatografía en columna de resolución rápida. (SiO₂, mezcla típica de disolventes EtOAc:Hexano 1:1).

Ejemplo 38

3-ciano-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina

Preparada a partir de 2-amino-3-ciano-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofeno (sintetizado usando el procedimiento general A).

A una solución de 2-amino-3-ciano-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofeno (230 mg, 1,29 mmol) en DCM (4 ml) se le agregó N-Boc-D-Phg (340 mg, 1,35 mmol) seguido por PyBrOP (631 mg, 1,35 mmol). Se enfrió la mezcla hasta 0°C y se agregó diisopropiletamina (550 mg, 4,26 mmol) gota a gota. A continuación se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Posteriormente se extinguió la reacción mediante el agregado de ácido clorhídrico (0,5 N, acuoso, 25 ml) y se extrajo con DCM (2 veces 25 ml). A continuación se evaporaron las fases orgánicas combinadas y se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna de resolución rápida (SiO₂, acetona:hexano 1:5) para dar el producto acoplado (146 mg) como un sólido amarillo pálido. Se disolvió el sólido en DCM (5 ml) y se agregó TFA (2 ml). Tras agitar durante 2 horas, se evaporó la mezcla de reacción y se resuspendió en DMF (5 ml). Posteriormente se agregó ácido 3-(N-Boc-aminometil)benzoico (100 mg, 140 mmol), seguido por EDC (200 mg, 1,04 mmol), DMAP (5 mg, catalizador) y diisopropiletamina (180 mg, 1,39 mmol). Se dejó la mezcla de reacción en agitación durante 16 horas, se diluyó con acetato de etilo (50 ml), y se extrajo con ácido clorhídrico (1 N, acuoso, 25 ml), bicarbonato de sodio (acuoso saturado, 25 ml) y agua (25 ml). Se secó la solución sobre sulfato de magnesio, se evaporó, y se purificó por medio de cromatografía en columna de resolución rápida (SiO₂, acetona:hexano 1:4) para dar el producto acoplado (125 mg) como un sólido blanco. A continuación se disolvió el producto en DCM (5 ml) y se agregó TFA (2 ml). Tras agitar durante 2 horas, se evaporó la mezcla de reacción, se disolvió en agua (50 ml) y se liofilizó para dar 3-ciano-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina y su sal trifluoroacetato (120 mg, 0,21 mmol, 17%) como un sólido blanco.

¹H NMR (d₃ acetonitrilo): 9,80 (1 H, s, enlace-H NH), 7,90-7,71 & 7,58-7,27 (4 H & 6 H, 2 x m, NH & 9 x Ar), 6,81 (3 H, s a, NH₃⁺), 5,86 (1 H, d, J 6 Hz, α-CH), 4,09 & 4,05 (2 H, ABq, J 6 Hz, ArCH₂NH₂), 2,52-2,34 (4 H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂), 1,75-1,61 (4 H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂).

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 4,31 minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 2,21 minutos, 445 (MH)⁺.

Los Ejemplos 39-56 se sintetizaron usando el mismo procedimiento que el ejemplo 38 pero usando la amina indicada, que se sintetizó a su vez usando el procedimiento general A o B.

Ejemplo 39

Sal trifluoroacetato de la 3-(2-tenoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina

Preparada a partir de 2-amino-3-(2-teonil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofeno (sintetizado usando el procedimiento general A).

¹H NMR (d₃ acetonitrilo): 10,21 (1 H, s, enlace-H NH), 8,11-7,23 (15 H, 4 x m, NH & 11 x Ar), 6,85 (1 H, t, J 3 Hz, tiofeno C(4)H), 5,65 (1 H, d, J 6 Hz, α-CH), 4,02 (2 H, s, ArCH₂NH₂), 2,57-2,18 (4 H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂), 1,78-1,42 (4 H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂).

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 4,62 minutos.

ES 2 282 192 T3

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 2,37 minutos, 530 (MH)⁺.

Ejemplo 40

5

Sal trifluoroacetato de la 3-pirrolidinoil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina

Preparada a partir de 2-amino-3-pirrolidinoil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofeno (sintetizado usando el procedimiento general A).

¹H NMR (d₃ acetonitrilo): (Espectro complicado por rotómeros) 9,31 (1 H, s, enlace-H NH), 8,06-6,85 (13 H, m, 4 x NH & 9 x Ar), 5,81 (1 H, d, J 7 Hz, α-CH), 4,15 (2 H, d a, J 7 Hz, ArCH₂NH₂), 3,46-1,60 (m, diversos alifáticos).

15 HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 3,96 minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 2,50 minutos, 517 (MH)⁺.

20 Ejemplo 41

Sal trifluoroacetato de la 3-dimetil-aminocarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina

25 Preparada a partir de 2-amino-3-dimetil-aminocarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofeno (sintetizado usando el procedimiento general A).

¹H NMR (d₃ acetonitrilo): (Espectro complicado por rotómeros) 9,51 (1 H, s a, enlace-H NH), 8,01-7,20 (13 H, m, 4 x NH & 9 x Ar), 5,65 (1 H, s a, α-CH), 4,15-3,80 (2 H, m, ArCH₂NH₂), 2,90-1,55 (diversos alifáticos).

30

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 3,92 minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 2,02 minutos, 491 (MH)⁺.

35

Ejemplo 42

Sal trifluoroacetato de la 3-etoxicarbonil-4,5,6,7-tetrahidro-6-oxabenzob(tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina

40

Sintetizada usando 3-etoxicarbonil-4,5,6,7-tetrahidro-6-oxabenzob(tiofen-2-amina (preparada según el procedimiento general A).

45 ¹H NMR (d₃ acetonitrilo): 7,95-7,75 & 7,46-7,24 (3 H & 8 H, 2 x m, Ar & NH's), 6,71 (3 H, s a, NH₃⁺), 5,73 (1 H, d, J 6 Hz, α-CH), 4,42 (2 H, s, anillo CH₂O), 4,10-3,97 (4 H, m, CH₂CH₃ & ArCH₂NH₂), 3,66 & 2,65 (2 x 2 H, 2 x t, 2 x J 7 Hz, CH₂CH₂), 1,10 (3 H, t, J 7 Hz, CH₃).

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 4,272 minutos.

50 LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 2,18 minutos, 494 (MH)⁺.

Ejemplo 43

55 *Sal trifluoroacetato de la 3-etoxicarbonil-ciclohepta(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina*

Sintetizada a partir de 2-amino-3-etoxicarbonil-ciclohepta(b)tiofeno (preparado según el procedimiento general A).

60 ¹H NMR (d₃ acetonitrilo): 8,20 & 8,01-7,39 (1 H & 10 H, d, J 8 Hz & m, Ar & 2 x NH), 6,98 (3 H, s a, NH₃⁺), 5,91 (1 H, d, J 7 Hz, α-CH), 4,22-4,09 (4 H, m, CH₂CH₃ & ArCH₂NH₂), 3,02-2,93, 2,70-2,60, 1,82-1,71 & 1,65-1,50 (2 H, 2 H, 2 H & 4 H, anillo alifático H's), 1,30-1,15 (3 H, m, CH₃).

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 5,24 minutos.

65

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 2,63 minutos, 506 (MH)⁺.

ES 2 282 192 T3

Ejemplo 44

Sal trifluoroacetato de la 3-etoxicarbonil-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina

5 Sintetizada como una mezcla de diastereómeros a partir de 2-amino-3-etoxicarbonil-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno (preparado según el procedimiento general A).

10 $^1\text{H NMR}$ (d_3 acetonitrilo): 8,02-7,85 & 7,62-7,38 (3 H & 8 H, 2 x m, Ar & 2 x NH), 6,83 (3 H, s a, NH_3^+), 5,89 (1 H, d, J 7 Hz, α -CH), 4,29-4,13 (4 H, m, CH_2CH_3 & ArCH_2NH_2), 2,99-1,20 (7 H, m, anillo alifático H's), 1,30-1,18 (3 H, m, CH_3), 1,08-0,99 (3 H, m, CHCH_3).

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 5,35 minutos.

15 LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 2,78 minutos, 506 (MH)⁺.

Ejemplo 45

20 Sal trifluoroacetato de la 3-etoxicarbonil-4,5,6,7-tetrahidro-6-tiabenzotiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina

Sintetizada a partir de 3-etoxicarbonil-4,5,6,7-tetrahidro-6-tiabenzotiofen-2-amina (preparada según el procedimiento general A).

25 $^1\text{H NMR}$ (d_3 acetonitrilo): 8,01-7,85 & 7,65-7,38 (3 H & 8 H, 2 x m, Ar & NH's), 6,81 (3 H, s a, NH_3^+), 5,84 (1 H, d, J 6 Hz, α -CH), 4,30-4,15 (4 H, m, CH_2CH_3 & ArCH_2NH_2), 3,68 (2 H, s, anillo CH_2S), 3,05-2,81 (4 H, m, CH_2CH_2), 1,25 (3 H, t, J 7 Hz, CH_3).

30 HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 4,64 minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 2,40 minutos, 510 (MH)⁺.

Ejemplo 46

Sal trifluoroacetato de la 3-etoxicarbonil-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina

40 Sintetizada como una mezcla de diastereómeros a partir de 2-amino-3-etoxicarbonil-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno (preparado según el procedimiento general A).

45 $^1\text{H NMR}$ (d_3 acetonitrilo): 8,19-7,85 & 7,65-7,36 (3 H & 8 H, 2 x m, Ar & NH), 6,88 (3 H, s a, NH_3^+), 5,90 (1 H, d, J 7 Hz, α -CH), 4,28-4,14 (4 H, m, CH_2CH_3 & ArCH_2NH_2), 3,00-1,22 (7 H, m, anillo H's), 1,30-1,19 (3 H, m, CH_3), 1,06 (3 H, d, J 7 Hz, CHCH_3).

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 5,20 minutos.

50 LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 2,61 minutos, 506 (MH)⁺.

Ejemplo 47

55 Sal trifluoroacetato de la 3-etoxicarbonil-4-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina

Sintetizada como una mezcla de diastereómeros a partir de 2-amino-3-etoxicarbonil-4-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno (preparado según el procedimiento general A).

60 $^1\text{H NMR}$ (d_3 acetonitrilo): 8,06-7,88 & 7,65-7,40 (3 H & 8 H, 2 x m, Ar & NH), 6,87 (3 H, s a, NH_3^+), 5,94-5,86 (1 H, m, α -CH), 4,36-4,15 (4 H, m, CH_2CH_3 & ArCH_2NH_2), 3,36-3,24 (1 H, m, CH_2CH_3), 2,71-2,48 (2 H, m, CH_2CS), 1,91-1,62 (4 H, m, CH_2CH_2), 1,31-1,22 (3 H, m CH_3), 1,18-1,14 (3 H, 2 x d, 2 x J 7 Hz, CHCH_3 para cada diastereómero).

65 HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 5,14 minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 2,59 minutos, 506 (MH)⁺.

ES 2 282 192 T3

Ejemplo 48

Sal trifluoroacetato de la 3-etoxicarbonil-ciclopenta(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina

5 Preparada a partir de 2-amino-3-etoxicarbonilciclopenta(b)-tiofeno (sintetizado usando el procedimiento general A).

¹H NMR (d₃ acetonitrilo): 8,00-7,78 & 7,52-7,30 (3 H & 8 H, 2 x NH & 9 x Ar), 6,86 (3 H, s a, NH₃⁺), 5,82 (1 H, d, J 7 Hz, α-CH), 4,20-4,08 (4 H, m, CH₂CH₃ & ArCH₂NH₂), 2,80-2,65 (4 H, m, CH₂CH₂CH₂), 2,25 (2 H, penteto, J 7 Hz, CH₂CH₂CH₂), 1,18 (3 H, t, J 7 Hz, CH₂CH₃).

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 4,71 minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 2,47 minutos, 478 (MH)⁺.

15

Ejemplo 49

20 *Sal trifluoroacetato de la 3-etoxicarbonil-4,6,6-trimetilciclopenta(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina*

Preparada como una mezcla de diastereómeros a partir de 2-amino-3-etoxicarbonil-4,6,6-trimetilciclopenta(b)tiofeno (sintetizado según el procedimiento general A).

25 ¹H NMR (d₃ acetonitrilo): 8,10-7,10 (14 H, 5 x NH & 9 x Ar), 5,70-5,58 (1 H, m, α-CH), 4,10-3,99 (4 H, m, CH₂CH₃ & ArCH₂NH₂), 3,15-2,95 (1 H, m, CH₂CH₃), 2,40-2,10 (2 H, m, CH₂CH₂CH₂), 1,18-1,01 (3 H, m, CH₂CH₃).

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 5,60 minutos.

30 LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 2,79 minutos, 520 (MH)⁺.

Ejemplo 50

35 *Sal trifluoroacetato de la 3-etoxicarbonil-4,5,6,7-tetrahidro-4,7-metanobenzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina*

Preparada como una mezcla de diastereómeros a partir de 2-amino-3-etoxicarbonil-4,5,6,7-tetrahidro-4,7-metanobenzo(b)tiofeno (sintetizado según el procedimiento general A).

40

¹H NMR (d₃ acetonitrilo): 8,30-7,26 (14 H, 5 x NH & 9 x Ar), 5,82-5,72 (1 H, m, α-CH), 4,25-4,06 (4 H, m, CH₂CH₃ & ArCH₂NH₂), 3,68-3,60 & 3,41-3,32 (2 x 1 H, 2 x m, 2 x CHCH₂), 1,90-1,18 (6 H, m, anillo CH₂'s), 1,25-1,14 (3 H, m, CH₂CH₃).

45 HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 5,12 minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 2,60 minutos, 504 (MH)⁺.

Ejemplo 51

Sal trifluoroacetato de la 3-(pirid-2-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina

55 Preparada a partir 2-amino-3-(pirid-2-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofeno (sintetizado usando el procedimiento general A).

60 ¹H NMR (d₆ DMSO): 9,40 (1 H, dd, J 9, 1 Hz, piridilo C(6)H), 8,30 (3 H, s a, NH₃⁺), 8,10-7,19 (14 H, 2 x NH & 12 x Ar), 5,97 (1 H, d, J 6 Hz, α-CH), 4,18-4,08 (2 H, m, ArCH₂NH₂), 2,75-2,60 (4 H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂), 1,85-1,62 (4 H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂).

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 3,85 minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 2,44 minutos, 497 (MH)⁺.

65

ES 2 282 192 T3

Ejemplo 52

Sal trifluoroacetato de la 3-metansulfonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina

5 Preparada a partir de 2-amino-3-metansulfonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofeno (sintetizado usando el procedimiento general B).

10 $^1\text{H NMR}$ (d_6 DMSO): 10,97 (1 H, s, enlace-H NH), 9,52 (1 H, d, J 6 Hz, NHCH), 8,32 (3 H, s a, NH_3^+), 8,10-7,99 & 7,67-7,35 (2 H & 7 H, Ar), 5,99 (1 H, d, J 6 Hz, α -CH), 4,15-4,02 (2 H, m, ArCH_2NH_2), 3,21 (3 H, s, CH_3), 2,72-2,59 (4 H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1,80-1,67 (4 H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 4,25 minutos.

15 LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 2,17 minutos, 498 (MH) $^+$.

Ejemplo 53

20 Sal trifluoroacetato de la 3-metoxicarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina

Preparada a partir de 2-amino-3-metoxicarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofeno (sintetizado usando el procedimiento general A).

25 $^1\text{H NMR}$ (d_6 DMSO): 9,58 (1 H, d, J 6 Hz, NHCH), 8,42 (3 H, s a, NH_3^+), 8,20-8,10 & 7,83-7,50 (2 H & 8 H, NH & Ar), 6,13 (1 H, d, J 6 Hz, α -CH), 4,29-4,18 (2 H, m, ArCH_2NH_2), 3,81 (3 H, s, CH_3), 2,85-2,61 (4 H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1,91-1,78 (4 H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).

30 HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 4,71 minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 2,49 minutos, 478 (MH) $^+$.

Ejemplo 54

Sal trifluoroacetato de la 3-aminocarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina

40 Preparada a partir de 2-amino-3-aminocarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofeno (sintetizado usando el procedimiento general A).

45 $^1\text{H NMR}$ (d_6 DMSO): 9,39 (1 H, d, J 6 Hz, NHCH), 8,35 (3 H, s a, NH_3^+), 8,05-7,98 & 7,62-7,30 (2 H & 8 H, NH & Ar), 5,83 (1 H, d, J 6 Hz, α -CH), 4,10-3,97 (2 H, m, ArCH_2NH_2), 3,81 (3 H, s, CH_3), 3,00-2,51 (4 H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1,82-1,70 (4 H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 4,01 minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 2,10 minutos, 463 (MH) $^+$.

50

Ejemplo 55

55 Sal trifluoroacetato de la 3-ciano-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina

Preparada a partir de 2-amino-3-ciano-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofeno (sintetizado usando el procedimiento general B).

60 $^1\text{H NMR}$ (d_6 DMSO): 9,14 (1 H, d, J 6 Hz, NHCH), 8,20 (3 H, s a, NH_3^+), 7,99-7,26 (10 H, NH & Ar), 6,11 (1 H, d, J 6 Hz, α -CH), 4,03-3,92 (2 H, m, ArCH_2NH_2), 2,75-2,68 (2 H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 2,05-1,92 (4 H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), pico de CH_2CO no observado, presumiblemente bajo el pico de agua en 2,40 ppm.

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 3,77 minutos.

65 LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 1,91 minutos, 459 (MH) $^+$.

ES 2 282 192 T3

Ejemplo 56

Sal trifluoroacetato de la 6-aza-6-benciloxicarbonil-3-dimetilaminocarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina

5

Sintetizada usando 6-aza-6-benciloxicarbonil-3-dimetilaminocarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amina (sintetizada usando el procedimiento general B).

¹H NMR (d₃ acetonitrilo): (Espectro complicado por rotómeros) 9,50 (1 H, s a, NH), 8,05-7,30 (10 H, NH & 9 x Ar), 6,90 (3 H, s a, NH₃⁺), 5,81 (1 H, d, J 7 Hz, α-CH), 5,11 (2 H, s a, CH₂Ph), 4,60-4,49 (2 H, m, anillo CH₂N), 4,20-4,16 (2 H, m, ArCH₂NH₂), 3,71-3,58 (2 H, m, CH₂CH₂N), 3,01 & 2,89 (2 x 3 H, 2 x s, 2 x CH₃), 2,60-2,48 (2 H, m, CH₂CH₂N).

15

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 4,13 minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 2,25 minutos, 626 (MH)⁺.

Los Ejemplos 57-61 se prepararon usando 3-(N-BOC-aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina 6-aza-3-dimetilamido-carbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofeno, preparado a partir de un intermedio de la vía para el ejemplo 56 usando procedimientos de desprotección y acoplamiento convencionales.

Ejemplo 57

Sal bis (trifluoroacetato) de la 6-aza-3-dimetilaminocarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida de 3-(amino-metil)benzoil-D/L-fenilglicina

¹H NMR (d₃ acetonitrilo): (Espectro complicado por rotómeros) 10,12 (1 H, s a, NH), 8,05-7,25 (15 H, 6 x NH & 9 x Ar), 5,91-5,70 (1 H, m, α-CH), 4,30-4,14 (4 H, m, anillo CH₂N & ArCH₂NH₂), 3,59-3,30 (2 H, m, CH₂CH₂N), 3,00-2,30 (8 H, m, 2 x CH₃ & CH₂CH₂N).

30

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 2,59 minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 1,47 minutos, 492 (MH)⁺.

Ejemplo 58

Sal trifluoroacetato de la 6-acetil-6-aza-3-dimetilaminocarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida de 3-(amino-metil)benzoil-D/L-fenilglicina

¹H NMR (d₃ acetonitrilo): (Espectro complicado por rotómeros) 9,65-9,45 (1 H, s a, NH), 7,85-6,73 (13 H, 4 x NH & 9 x Ar), 5,70-5,56 (1 H, m, α-CH), 4,60-4,33 (2 H, m, anillo CH₂N), 4,10-3,85 (2 H, m, ArCH₂NH₂), 3,69-3,31 (2 H, m, CH₂CH₂N), 2,90-2,30 (8 H, m, 2 x CH₃ & CH₂CH₂N), 1,95 (3 H, s, CH₃CO).

45

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 2,59 minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 1,47 minutos, 492 (MH)⁺.

Ejemplo 59

Sal trifluoroacetato de la 6-aminoacetil-6-aza-3-dimetilaminocarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina

¹H NMR (d₃ acetonitrilo): (Espectro complicado por rotómeros) 9,60-9,48 (1 H, s a, NH), 7,80-6,81 (16 H, 7 x NH & 9 x Ar), 5,60-5,49 (1 H, m, α-CH), 4,41 & 4,33 (2 x 1 H, ABq, J 12 Hz, anillo CH₂N), 3,95-3,83 (2 H, m, ArCH₂NH₂), 3,71-3,25 (4 H, m, NCH₂CO & CH₂CH₂N), 2,68-2,25 (8 H, m, 2 x CH₃ & CH₂CH₂N).

55

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 2,69 minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 1,25 minutos, 549 (MH)⁺.

60

Ejemplo 60

Sal trifluoroacetato de la 6-aza-6-(3-metilbutanoil)-3-dimetilaminocarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina

65

¹H NMR (d₃ acetonitrilo): (Espectro complicado por rotómeros) 9,73-9,40 (1 H, m, NH), 7,99-7,32 (10 H, NH & 9 x Ar), 6,95 (3 H, s a, NH₃⁺), 5,72 (1 H, d, J 6 Hz, α-CH), 4,58 & 4,52 (2 x 1 H, ABq, J 12 Hz, anillo CH₂N), 4,13-

ES 2 282 192 T3

4,01 (2 H, m, ArCH₂NH₂), 3,82-3,59 (2 H, m, CH₂CH₂N), 2,91-2,40 (9 H, m, 2 x CH₃, CH₂CH₂N & CHMe₂), 0,89-0,80 (6 H, m, CH(CH₃)₃).

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 3,72 minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 1,94 minutos, 576 (MH)⁺.

Ejemplo 61

Sal trifluoroacetato de la 6-aza-6-metoxiacetil-3-dimetilaminocarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina

¹H NMR (d₃ acetronitrilo): (Espectro complicado por rotómeros) 10,50-10,18 (1 H, s a, NH), 7,90-6,80 (13 H, 4 x NH & 9 x Ar), 5,70-5,52 (1 H, m, α-CH), 4,80-2,20 (16 H, m, ArCH₂NH₂, NCH₂CO & CH₂CH₂N, 2 x CH₃ & CH₂CH₂N).

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 3,17 minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 1,68 minutos, 564 (MH)⁺.

Ejemplo 62

Sal bis (trifluoroacetato) de la 3-etoxicarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina

Preparada a partir de 2-amino-3-etoxicarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofeno usando el mismo procedimiento que el ejemplo 1 pero usando D/L-4-(N-BOC-aminometil)-α-(N-benciloxicarbonil)fenilglicina, sintetizada como se describió anteriormente.

4-Bromofenilacetato de metilo

Se agregó cloruro de tionilo (18 ml, 0,25 mol) gota a gota a una solución de ácido 4-bromofenilacético (50 g; 0,23 mol) en metanol (250 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora previo a eliminar el metanol en vacío. Se agregó acetato de etilo (300 ml) y se lavó la solución resultante con agua (3 veces 150 ml) y NaHCO₃ acuoso 1 M (1 vez 150 ml), se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar el éster (52,8 g; 100%) como un aceite naranja que se usó sin otra purificación.

¹H NMR (CDCl₃): 7,38 ppm (2 H, d, J = 8,4 Hz, C(2)H y C(6)H); 7,09 (2 H, d, J = 8,4 Hz, C(3)H y C(5)H); 3,63 (3 H, s, OMe); 3,51 (2 H, s, CH₂).

4-Cianofenilacetato de metilo

Se agregó cianuro de cinc (10,4 g, 0,088 mol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (5 g, 4,4 mmol) a una solución de 4-bromofenilacetato de metilo (20 g, 0,088 mol) en dimetilformamida (150 ml). Se agitó la mezcla resultante a 80°C durante 5 horas, posteriormente se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se agregó tolueno (500 ml) y amoníaco acuoso 1 M (500 ml), se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con salmuera (100 ml) y se secó (MgSO₄). La evaporación de los disolventes dio un sólido blancuzco, que se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice para dar el nitrilo como un sólido blanco (11,3 g; 73%).

¹H NMR (CDCl₃): 7,65 ppm (2 H, d, J = 8,4 Hz, C(3)H y C(5)H); 7,42 (2 H, d, J = 8,1 Hz, C(2)H y C(6)H); 3,74 (3 H, s, OMe); 3,72 (2 H, s, CH₂).

Ácido 4-cianofenilacético

Se agitó una solución de 4-cianofenilacetato de metilo (23,9 g; 0,136 mol) en etanol (250 ml) a temperatura ambiente y se agregó una solución de hidróxido de sodio (6,0 g; 0,15 mol) en agua (25 ml). Tras 2 horas se eliminó el etanol en vacío. Se agregó acetato de etilo (300 ml) y HCl acuoso al 5% (300 ml) y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (300 ml) y se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄), y se evaporó en vacío para dar el ácido (21,6 g; 99%) que se usó sin otra purificación.

¹H NMR (CDCl₃): 7,57 ppm (2 H, d, J = 8,3 Hz, C(3)H y C(5)H); 7,34 (2 H, d, J = 8,2 Hz, C(2)H y C(6)H); 3,64 (2 H, s, CH₂).

Ácido 4-(N-BOC-aminometil)fenilacético

Se agitó una solución de ácido 4-cianofenilacético (12,11 g, 0,075 mol) en agua (163 ml) y amoníaco acuoso concentrado (40 ml) a temperatura ambiente y se agregó níquel Raney (6,3 g). Se agitó la suspensión resultante bajo

ES 2 282 192 T3

una atmósfera de nitrógeno durante 24 horas antes de filtrar la mezcla de reacción a través de celite y evaporar en vacío para dar ácido 4-(aminometil)-fenilacético bruto (12,57 g; 100%) como un sólido azul pálido.

Se agitó una solución de aminoácido bruto (12,57 g, 0,075 mol) en agua (50 ml) y 1,4-dioxano (50 ml) a temperatura ambiente y se agregaron simultáneamente hidróxido de sodio (3 g, 0,075 mol) y bicarbonato de di-^tbutilo (16,4 g, 0,075 mol). Tras 24 horas se eliminó el 1,4-dioxano en vacío y se acidificó la fase acuosa con ácido cítrico acuoso saturado (200 ml). Se extrajo la solución con acetato de etilo (3 veces 150 ml) y se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄) y se evaporó en vacío para dar la N-BOC-amina (17,6 g, 88%) como un sólido blanco, que se usó sin otra purificación.

¹H NMR (CDCl₃): 7,00 ppm (4 H, m, Ar); 4,65 (1 H, s a, N-H); 4,09 (2 H, d, J = 6 Hz, CH₂NH); 3,43 (2 H, s, CH₂); 1,25 (9 H, s, ^tBu).

4-(N-BOC-aminometil)fenilacetato de metilo

Se agregó clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (34,8 g, 0,18 mol) y 4-(N,N-dimetilamino)piridina (220 mg, 1,8 mmol) a una solución de ácido 4-(N-BOC-aminometil)fenilacético (47,8 g, 0,18 mol) en metanol (200 ml). Tras agitar durante 18 horas se eliminó el metanol en vacío y se repartió la mezcla de reacción entre acetato de etilo (200 ml) y ácido cítrico acuoso saturado (200 ml). Se separó la fase orgánica y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (200 ml) y salmuera (200 ml), se secó (MgSO₄) y evaporó para dar el metil éster (49,8 g; 99%).

¹H NMR (CDCl₃): 7,42 ppm (4 H, s, Ar); 5,02 (1 H, s a, N-H); 4,48 (2 H, d, J = 5,7 Hz, CH₂NH); 3,87 (3 H, s OMe); 3,79 (2 H, s, CH₂); 1,64 (9 H, s, ^tBu).

4-(N-BOC-aminometil)-α-azidofenilacetato de metilo

Se agitó una solución de 4-(N-BOC-aminometil)fenilacetato de metilo (9,34 g; 0,033 mol) en THF (100 ml) bajo argón a -78°C y se agregó bis(trimetilsilil)amida de potasio (16,7 g, 0,084 mol) en THF (50 ml). Tras agitar durante 30 minutos, se agregó 2,4,6-triisopropilbencensulfonil azida (31,1 g, 0,101 mol) como un sólido. Tras 5 minutos, se agregó ácido acético (10 ml, 0,175 mol) y se calentó la reacción hasta temperatura ambiente. A continuación se repartió la mezcla de reacción entre acetato de etilo (500 ml) y agua (500 ml), se separó y se secó la fase orgánica (MgSO₄). La evaporación del disolvente y la purificación del residuo por medio de cromatografía en gel de sílice dio la azida (7,1 g, 67%).

¹H NMR (CDCl₃): 7,28 ppm (4 H, s, Ar); 4,92 (1 H, s, CHN₃); 4,25 (2 H, s, CH₂NH); 3,69 (3 H, s OMe); 1,38 (9 H, s, ^tBu).

4-(N-BOC-aminometil)-α-aminofenilacetato de metilo

Se agitó una solución de 4-(N-BOC-aminometil)-α-azidofenilacetato de metilo (7,1 g, 0,022 mol) en acetato de etilo (50 ml) sobre paladio sobre carbono (5%). Se colocó el recipiente de reacción hasta 17,24 bar (17,24) con hidrógeno durante 17 horas. Se filtró la mezcla de reacción a través de celite y se evaporó en vacío para dar la amina (6,47 g, 100%) como un sólido pálido.

¹H NMR (CDCl₃): 7,20 ppm (2 H, m, Ar); 7,12 (2 H, m, Ar); 4,81 (1 H, s a, NH); 4,45 (1 H, s, CH); 4,18 (2 H, d, J = 6 Hz, CH₂NH); 3,54 (3 H, s OMe); 2,09 (2 H, s a, NH₂); 1,30 (9 H, s, ^tBu).

4-(N-BOC-aminometil)-α-(N-benciloxycarbonilamino)fenilacetato de metilo

Se trató una solución de la amina (530 mg, 1,8 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) con trietilamina (0,25 ml, 1,8 mmol) y cloroformato de bencilo (0,26 ml, 1,8 mmol) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se diluyó la reacción con acetato de etilo (40 ml), se lavó con salmuera (2 veces 25 ml), se secó (MgSO₄) y concentró bajo presión reducida para dar un aceite amarillo. Se purificó el benciloxycarbonil éster por cromatografía de resolución rápida en gel de sílice (acetato de etilo/hexano 1:1) para dar un sólido amarillo (312 mg, 66%).

¹H NMR (CDCl₃): 7,32-7,15 ppm (9 H, m, 9 Ar); 5,80 (1 H, s a, NH); 5,30 (1 H, d, J = 9,6 Hz, CH); 5,01 (2 H, s, CH₂Ph); 4,22 (2 H, d, J = 7,2 Hz, CH₂NHBoc); 3,63 (3 H, s, OCH₃); 1,39 (9 H, s, ^tBu).

D/L-4-(N-BOC-aminometil)-α-(N-benciloxycarbonil)-fenilglicina

Se trató una solución del éster (356 mg, 0,83 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) con LiOH 1 M (1,7 ml, 1,7 mmol) y se calentó a reflujo durante 3 horas. Se eliminó el disolvente bajo presión reducida y se diluyó el residuo con agua (20 ml). Se bajó el pH hasta 4 usando HCl acuoso al 5% y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 veces 20 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO₄) y se concentró bajo presión reducida para dar el ácido como un sólido amarillo (273 mg, 79%) que se usó más adelante sin otra purificación.

ES 2 282 192 T3

Sal bis (trifluoroacetato) de la 3-etoxicarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-(aminometil)fenilglicina

¹H NMR (d₃ acetonitrilo): 8,50-8,01, 7,75-6,88 (1 H, 1 H, 14 H, d, J 6 Hz, s, m, Ar & NH's) 5,81 (1 H, d, J 8 Hz, α-CH), 4,15-3,95 (6 H, m, CH₂CH₃ & ArCH₂NH₂), 2,65-2,45 (4 H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂), 1,72-1,60 (4 H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂), 0,84 (3 H, t, J 7 Hz, CH₂CH₃).

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 3,382 minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 2,17 minutos, 521 (MH)⁺.

Los Ejemplos 63-70 se prepararon de manera análoga al Ejemplo 16 excepto en que se usó la amina indicada en lugar de 2-aminobenzotiazol.

Ejemplo 63

Sal trifluoroacetato de la 6-nitrobenzotiazol-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina

Preparada a partir de 2-amino-6-nitrobenzotiazol

¹H NMR (d₄ metanol): 8,62 (1 H, s, Ar), 8,09 (1 H, d, J = 7,2 Hz, Ar), 7,94-7,81 (2 H, m, Ar), 7,67-7,81 (2 H, m, Ar), 7,67-7,23 (8 H, m, Ar), 5,88 (1 H, s, CH); 4,10 (2 H, s, CH₂NH₂).

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 3,76 minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 1,91 minutos, 462 (MH)⁺.

Ejemplo 64

Sal trifluoroacetato de la 6-etoxicarbonil-benzotiazol-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina

Preparada a partir de 2-amino-6-etoxicarbonilbenzotiazol

¹H NMR (d₄ metanol): 8,57 (1 H, s, Ar), 8,09 (1 H, d, J = 7,2 Hz, Ar), 7,97 (1 H, d, J = 7,2 Hz, Ar); 7,70-7,35 (7 H, m, Ar), 5,92 (1 H, s, CH); 4,38 (2 H, q, J = 7 Hz, CH₂CH₃), 4,18 (2 H, s, CH₂NH₂); 1,41 (3 H, t, J = 7 Hz, CH₂CH₃).

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 3,88 minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 2,07 minutos, 489 (MH)⁺.

Ejemplo 65

Sal trifluoroacetato de la 4,7-dimetoxibenzotiazol-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina

Preparada a partir de 2-amino-4,7-dimetoxibenzotiazol (sintetizado como se describe a continuación)

2-Amino-4,7-dimetoxibenzotiazol

Se agitaron tiocianato de sodio (830 mg, 10,2 mmol) y dimetoxianilina (1,56 g, 10,2 mmol) juntos en metanol (10 ml) a -5°C bajo argón. Se agregó bromo (262 μl, 5,1 mmol) gota a gota y se agitó la solución durante 2 horas. Se repartió la reacción entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (100 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró bajo presión reducida. El aminobenzotiazol se purificó por cromatografía en columna de resolución rápida, usando como eluyente acetona/hexano 1/3, para dar un sólido incoloro (668 mg, 31%).

¹H NMR (CDCl₃): 6,90 (1 H, s, Ar); 6,34 (1 H, s, Ar); 4,20 (2 H, s, a, NH₂); 3,84 (6 H, s, 2 x OCH₃).

Sal trifluoroacetato de la 4,7-dimetoxibenzotiazol-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina

¹H NMR (d₄ metanol): 8,16 (1 H, s, Ar), 7,72-7,62 (2 H, m, Ar); 7,60-7,36 (9 H, m, Ar); 5,93 (1 H, s, CH); 3,97 (2 H, s, CH₂NH₂), 3,90 (3 H, s, OCH₃); 3,83 (3 H, s, OCH₃).

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 4,23 minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 2,22 minutos, 477 (MH)⁺.

ES 2 282 192 T3

Ejemplo 66

Sal trifluoroacetato de la 4-metoxi-7-metilbenzotiazol-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina

5 Preparada a partir de 2-amino-4-metoxi-7-metilbenzotiazol, que se sintetizó en una manera similar a 2-amino-4,7-dimetoxibenzotiazol descrita en el Ejemplo 65.

2-Amino-4-metoxi-7-metilbenzotiazol

10 ¹H NMR (CDCl₃): 6,96 (1 H, s, Ar); 6,59 (1 H, s, Ar); 4,12 (2 H, s a, NH₂); 3,83 (3 H, s, OCH₃); 2,40 (3 H, s, CH₃).

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 3,10 minutos, 194 (MH)⁺.

15 *Sal trifluoroacetato de la 4-metoxi-7-metilbenzotiazol-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina*

¹H NMR (d₄ metanol): 8,08 (1 H, s, Ar), 7,92-7,82 (2 H, m, Ar); 7,61-7,45 (5 H, m, Ar), 7,35-7,23 (3 H, m, Ar), 7,10 (1 H, s, Ar), 5,93 (1 H, s, CH); 4,09 (2 H, s, CH₂NH₂); 3,70 (2 H, s, OCH₃); 2,30 (3 H, s, CH₃).

20 HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 3,88 minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 2,22 minutos, 461 (MH)⁺.

Ejemplo 67

25 *Sal trifluoroacetato de la 6-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina*

Preparada a partir de 2-amino-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol (preparado como se describe a continuación).

30 *2-Cloro-4-metilciclohexanona*

A una mezcla agitada de 4-metilciclohexanona (897 mg, 8 mmol), Mn(acac)₃ (28 mg, 0,08 mmol) y alúmina húmeda (4 g) en diclorometano (80 ml) bajo argón, se le agregó clorito de sodio finamente pulverizado (1,8 g, 16 mmol) y se agitó la mezcla vigorosamente durante 16 horas. Se filtró la mezcla a través de celite y se concentró el residuo bajo presión reducida. La purificación por cromatografía en columna de resolución rápida usando acetato de etilo/hexano (1:9) como eluyente dio la clorociclohexanona como un líquido incoloro (230 mg, 20%).

35 ¹H NMR (CDCl₃): 4,15 (1 H, m, CHCl); 2,97-2,85 (1 H, m, cHex); 2,36-2,10 (3 H, m, cHex); 2,00-1,87 (1 H, m, cHex); 1,85-1,73 (1 H, m, cHex); 1,45-1,28 (1 H, m, cHex); 0,97 (3 H, d, J = 7 Hz, CHCH₃).

40 *2-Amino-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol*

Se calentó a reflujo durante 16 horas una mezcla de 2-cloro-4-metilciclohexanona (230 mg, 1,42 mmol) y tiourea (119 mg, 1,56 mmol) en THF (10 ml). Se concentró la mezcla bajo presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía de resolución rápida usando metanol/diclorometano (1:9) como eluyente para dar la amina como un aceite amarillo (87 mg, 36%).

45 ¹H NMR (CDCl₃): 4,60 (2 H, s a, NH₂); 2,44-2,20 (3 H, m, cHex); 2,03-1,87 (1 H, m, cHex); 1,76-1,53 (2 H, m, cHex); 1,31-1,16 (1 H, m, cHex); 0,86 (3 H, d, J = 7 Hz, CHCH₃).

50 *Sal trifluoroacetato de la 6-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina*

55 ¹H NMR (d₄ metanol): 8,06-7,93 (2 H, m, Ar), 7,67-7,63 (1 H, d, J = 7,2 Hz, Ar), 7,60-7,51 (3 H, m, Ar); 7,49-7,33 (3 H, m, Ar); 5,90 (1 H, s, CH); 4,22 (2 H, s, CH₂NH₂); 3,89-2,51 (3 H, m, cHex); 1,61-1,40 (1 H, m, cHex); 1,11 (3 H, d, J = 7 Hz, CHCH₃).

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 4,12 minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 2,14 minutos, 435 (MH)⁺.

60

Ejemplo 68

Sal trifluoroacetato de la 5-etil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina

65 Preparada a partir de 2-amino-5-etil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol (preparado de forma análoga a 2-amino-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol descrita en el Ejemplo 67).

ES 2 282 192 T3

2-Cloro-3-etilciclohexanona

¹H NMR (CDCl₃): 4,32-4,24 (1 H, m, CHCl); 3,12-2,94 (1 H, m, cHex); 2,46-2,29 (2 H, m, cHex); 2,22-2,06 (2 H, m, cHex); 1,96-1,83 (1 H, m, cHex); 1,56-1,30 (3 H, m, cHex); 1,03 (3 H, m, J = 7 Hz, CH₂CH₃).

2-Amino-5-etil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol

¹H NMR (CDCl₃): 5,01 (2 H, s a, NH₂); 2,64-2,36 (2 H, m, cHex); 2,19-2,03 (1 H, m, cHex); 1,93-1,75 (2 H, m, cHex); 1,69-1,55 (1 H, m, cHex); 1,46-1,26 (3 H, m cHex, CH₂CH₃), 0,90 (3 H, m, J = 7 Hz, CH₂CH₃).

Sal trifluoroacetato de la 5-etil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina

¹H NMR (d₄ metanol): 7,89-7,79 (2 H, m, Ar), 7,55 (1 H, d, J = 7,2 Hz, Ar), 7,50-7,41 (3 H, m, Ar); 7,38-7,23 (3 H, m, Ar); 5,87 (1 H, s, CH); 4,09 (2 H, s, CH₂NH₂); 2,80-2,40 (3 H, m, cHex); 2,29-2,12 (1 H, m, cHex); 1,97-1,85 (1 H, m, cHex); 1,70-1,53 (1 H, m, cHex); 1,47-1,30 (3 H, m, cHex); 0,89 (3 H, t, J = 7 Hz, CH₂CH₃).

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 4,5 minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 2,32 minutos, 449 (MH)⁺.

Ejemplo 69

Sal trifluoroacetato de la 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina

Preparada a partir de 2-amino-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol (preparado de una forma análoga a 2-amino-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol, descrita en el Ejemplo 67).

6-Cloro-3-metilciclohexanona

¹H NMR (CDCl₃): 4,13 (1 H, m, CHCl); 2,60-2,49 (1 H, m, cHex); 2,19-2,03 (1 H, m, cHex); 2,28-1,99 (3 H, m, cHex); 1,97-1,80 (1 H, m, cHex); 1,75-1,50 (2 H, m cHex); 1,03-0,91 (3 H, m, CHCH₃).

2-amino-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol

¹H NMR (CDCl₃): 4,71 (2 H, s a, NH₂); 2,62-2,49 (2 H, m, cHex); 2,15-1,76 (4 H, m, cHex); 1,50-1,31 (1 H, m, cHex); 1,01 (3 H, d, J = 7 Hz, CHCH₃).

Sal trifluoroacetato de la 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina

¹H NMR (d₄ metanol): 8,00-7,88 (2 H, m, Ar), 7,73-7,36 (7 H, m, Ar); 5,90 (1 H, s, CH); 4,20 (2 H, s, CH₂NH₂); 2,96-2,61 (3 H, m, cHex); 2,31-2,16 (1 H, m, cHex); 2,07-1,84 (2 H, m, cHex); 1,60-1,04 (5 H, m, cHex, CHCH₃).

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 4,20 minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 2,10 minutos, 435 (MH)⁺.

Ejemplo 70

Sal trifluoroacetato de la 7-etil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina

Preparada a partir de 2-amino-7-etilidenil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol (preparado como se describe a continuación); el resto de etilideno se redujo en un punto adecuado en la síntesis usando hidrogenación catalítica.

2-amino-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol

Se agregó una pequeña cantidad de peróxido de benzoílo a una mezcla de 1,3-ciclohexanediona (2,24 g, 20 mmol), N-bromosuccinimida (3,56 g, 20 mmol) y tiourea (1,52 g, 20 mmol) en benceno (100 ml) y se calentó la mezcla a reflujo durante 3 horas. Se enfrió la solución, se concentró bajo presión reducida y se redisolvió en solución saturada de NaHCO₃ (100 ml) y se concentraron los extractos orgánicos combinados bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de resolución rápida usando metanol/diclorometano (1:9) como eluyente para dar la cetona como un polvo amarillo (747 mg, 22%).

¹H NMR (d₆ DMSO): 8,25 (2 H, s, NH₂); 2,88-2,80 (2 H, m, COCH₂); 2,58-2,49 (2 H, m, NCCH₂); 2,20-2,08 (2 H, m, CH₂CH₂CH₂).

ES 2 282 192 T3

2-Amino-7-etilidenil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol

Se agregó una solución de bromuro de etilmagnesio (3 M en THF, 0,8 ml, 2,4 mmol) gota a gota a una solución de cetona (83 mg, 0,54 mmol) en THF (10 ml) a temperatura ambiente bajo argón y se agitó la solución durante 1 hora. Se agregó solución acuosa de NH₄Cl (1 ml) y se concentró la suspensión bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de resolución rápida usando metanol/diclorometano (1:9) como eluyente para dar la amina como un sólido amarillo (56 mg, 63%).

¹H NMR (CDCl₃): 5,19 (1 H, q, J = 6,9 Hz, CHCH₃); 4,97 (2 H, s a, NH₂); 2,61-2,52 (2 H, m, CH=CCH₂); 2,39-2,30 (2 H, m, NCCH₂); 1,84-1,73 (2 H, m, CH₂CH₂CH₂); 1,65 (3 H, d, J = 6,9 Hz, CHCH₃).

Sal trifluoroacetato de la 7-etil-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina

¹H NMR (d₄ metanol): 7,92-7,84 (2 H, m, Ar), 7,60-7,28 (7 H, m, Ar); 5,77 (1 H, s, CH); 4,11 (2 H, s, CH₂NH₂); 2,74-2,60 (1 H, m, cHex); 2,58-2,40 (2 H, m, cHex); 2,03-1,86 (2 H, m, cHex); 1,76-1,57 (2 H, m, cHex); 1,53-1,36 (2 H, m, CH₂CH₃); 0,92 (3 H, t, J = 7 Hz, CH₂CH₃).

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 4,25 minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 2,22 minutos, 448 (MH)⁺.

Ejemplo 71

Sal trifluoroacetato de la 3-etoxicarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-2-clorofenilglicina

Preparada de la misma manera que el ejemplo 6 pero usando el aminoácido desprotegido N¹-butiloxicarbonil-D/L-2-clorofenilglicina (que se preparó como se describe a continuación) en lugar de fenilglicina protegida.

N¹-Butiloxicarbonil-D/L-2-clorofenilglicina

Se disolvió 2,4-dimetoxibencilamina (3,00 ml, 3,34 g, 20 mmol), y 2-clorobenzaldehído (2,25 ml, 2,81 g, 20 mmol) en DCM (20 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación se diluyó la reacción con DCM (20 ml) y se secaron los extractos orgánicos sobre MgSO₄. Se concentró la solución bajo presión reducida y se disolvió la mezcla resultante en DCM (20 ml). Se agregó ácido acético (1,15 ml, 1,20 g, 20 mmol) y ¹butilisonitrilo (2,26 ml, 1,66 g, 20 mmol) y se dejó agitar la reacción a temperatura ambiente durante 48 horas. Se agregó ácido trifluoroacético (30 ml) y tetraetilsilano (5 ml) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante otras 24 horas. Se concentró la solución bajo presión reducida, y se disolvió la mezcla de reacción bruta en ácido clorhídrico (50 ml, 6 N) y se calentó a reflujo durante 24 horas. Tras enfriar, se lavó la mezcla de reacción con acetato de etilo (3 veces 25 ml). Se concentró la fase acuosa bajo presión reducida para dar el aminoácido bruto. Se disolvió el aminoácido en NaHCO₃ (saturado, acuoso, 50 ml) y se lavó con acetato de etilo (2 veces 50 ml). Se agregó una solución de dicarbonato de di-¹butilo (8,73 g, 40 mmol) en dioxano (10 ml) y se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante 12 horas. Se diluyó la mezcla de reacción hasta 100 ml con éter dietílico y se separaron las fases. Se acidificó la fase acuosa hasta pH 1 con HCl (6 N) y se extrajo con acetato de etilo (3 veces 75 ml). La evaporación de la fase orgánica dio el aminoácido protegido como un sólido blancuzco, que se usó sin otra purificación.

Sal trifluoroacetato de la 3-etoxicarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-2-clorofenilglicina

¹H NMR (d₆ DMSO): 9,80 (1 H, d, J 7 Hz, NH); 8,45 (2 H, s a, NH₂); 8,20 (2 H, d, J 7 Hz, Ar); 7,90 (1 H, d, J = 6 Hz, Ar), 7,70 (4 H, m, Ar, NH); 7,50 (2 H, m, Ar); 6,45 (1 H, d, J 6 Hz, NHCH); 4,25 (4 H, m, CH₂CH₃, CH₂NH₂); 2,90 (2 H, s a, NHCH); 4,25 (4 H, m, CH₂CH₃, CH₂NH₂); 2,90 (2 H, s a, benzo[b]tiofenilo CH₂); 2,80 (2 H, s a, benzo[b]tiofenilo CH₂); 1,90 (4 H, s a, benzo[b]tiofenilo, 2 x CH₂), 1,35 (3 H, t, J 8 Hz CH₂CH₃).

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 5,18 minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 2,64 minutos, 526 (MH)⁺.

Ejemplo 72

Sal trifluoroacetato de la 3-ciano-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-2-clorofenilglicina

Preparada en una manera similar al Ejemplo 38 pero usando el aminoácido protegido N-butiloxicarbonil-D/L-2-clorofenilglicina (descrito en el Ejemplo 71) en lugar de la fenilglicina protegida.

¹H NMR (d₆ DMSO): 9,05 (1 H, d, J 7 Hz, NH); 8,15 (2 H, s a, NH₂); 7,90 (1 H, s, Ar); 7,80 (1 H, d, J = 7 Hz, Ar), 7,50 (1 H, m, Ar); 7,40 (2 H, m, Ar); 7,30 (2 H, m, Ar); 7,05 (1 H, m, Ar); 6,15 (1 H, d, J 6 Hz, CHNH); 4,00 (2

ES 2 282 192 T3

H, d, J 6 Hz, CH₂NH₂); 2,50 (2 H, s a, benzo[b]tiofenilo CH₂); 2,40 (2 H, s a, benzo[b]tiofenilo CH₂); 1,60 (4 H, s a, benzo[b]tiofenilo, 2 x CH₂).

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 4,48 minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 2,33 minutos, 479 (MH)⁺.

Ejemplo 73

10 *Sal clorhidrato de la 4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-clorofenilglicina*

2-(Metoxicarboniloxi)-1,1-dimetiletamida de 3-(BOC-aminometil)benzoil-D/L-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-clorofenilglicina

15 Se agitó una mezcla de 2-clorobenzaldehído (1,12 g, 8 mmol) y 2,4-dimetoxibencilamina (1,2 ml, 8 mmol) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. Se secó la solución usando sulfato de sodio, se filtró y evaporó en vacío. Se disolvió el aceite resultante en metanol (30 ml), y se agregó ácido 3-(N-Boc-aminometil) benzoico (2,0 g, 8 mmol) y metilcarbonato de (2-isociano-2-metil)propilo (Tetrahedron, 55 (1999) 7411-7420) (1,26 g, 8 mmol). A continuación se agitó y se calentó la mezcla de reacción hasta 60°C durante 3 días. Se absorbió la mezcla
20 de reacción en sílice y se purificó por cromatografía de resolución rápida, eluyendo con acetato de etilo/hexano. Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó en vacío para dar una espuma (3,3 g).

¹H NMR (CDCl₃): 7,62 (1 H, sa, NH); 7,44 (2 H, m, Ar); 7,30 (3 H, m, Ar); 7,15 (3 H, m, Ar); 6,63 (1 H, s, NHCMe₂); 6,35 (1 H, d, J = 10 Hz, Ar); 6,21 (1 H, s, Ar); 5,45 (1 H, s, CH₂ClPh); 5,03 (1 H, m, NHBoc); 4,65 (1 H, d, J = 13 Hz, CH₂DMP); 4,53 (1 H, d, J = 13 Hz, CH₂DMP); 4,3-4,15 (4 H, m, NHCH₂ & CH₂O); 3,76 (3 H, s, OMe); 3,62 (3 H, s, OMe); 1,43 (9 H, s, Boc); 1,25 (6 H, s, CH₂Me₂).

3-(BOC-Aminometil)benzoil-D/L-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-clorofenilglicina

30 Se agregó terc-butóxido de potasio (9,5 ml, 1,0M en THF, 9,4 mmol) a una solución agitada de carbonato de metilo (3,3 g, 4,7 mmol) en THF seco (40 ml). A continuación se dejó la mezcla de reacción en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Posteriormente se acidificó la mezcla con HCl (concentrado, acuoso). Se filtró el sólido resultante y se evaporó la solución amarilla en vacío para dar un aceite naranja. Este aceite se purificó por cromatografía de resolución rápida, eluyendo con acetato de etilo/hexano. Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó para
35 dar el metil éster como una espuma blanca (1,8 g, 3,1 mmol).

Se agitó una solución del éster (1,8 g, 3,1 mmol) en THF (15 ml) y se agregó etanol (15 ml) y agua (5 ml), seguidos por LiOH·H₂O (26 mg, 6,2 mmol). Se calentó la solución hasta 60°C durante 16 horas. Se concentró la mezcla de reacción para eliminar el THF y el etanol. Se repartió el residuo entre agua (70 ml) y acetato de etilo (40 ml). Se acidificó la solución acuosa con HCl (1 M), posteriormente se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Se filtró el extracto seco (MgSO₄) y se evaporó para dar el ácido como una espuma blanca (1,29 g).

¹H NMR (CDCl₃): 7,58 (1 H, m, Ar); 7,44 (2 H, m, Ar); 7,3 (3 H, m, Ar); 7,15 (3 H, m, Ar); 6,35 (1 H, d, J = 10 Hz, Ar); 6,21 (1 H, s, Ar); 5,66 (1 H, s, CH₂ClPh); 5,18 (1 H, m, NHBoc); 4,59 (1 H, d, J = 13 Hz, CH₂DMP); 4,45 (1 H, d, J = 13 Hz, CH₂DMP); 4,28 (2 H, d, J = 5 Hz, NHCH₂); 3,72 (3 H, s, OMe); 3,58 (3 H, s, OMe); 1,44 (9 H, s, Boc).

Sal clorhidrato de la 4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-clorofenilglicina

50 Se agitó una solución del ácido anterior (250 mg, 0,44 mmol), clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etil-carbodiimida (101 mg, 0,53 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (72 mg, 0,53 mmol) en dimetilformamida (20 ml) a temperatura ambiente y se agregó 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]-tiazol-2-amina (sintetizada como se describió en el ejemplo 23) y se dejó la mezcla en agitación durante la noche. Se eliminó la dimetilformamida bajo presión reducida y se repartió el residuo entre agua (20 ml) y acetato de etilo (30 ml). A continuación se lavó la fase de acetato de etilo y se purificó por cromatografía de resolución rápida eluyendo con acetato de etilo/hexano. Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó para dar la amida como un aceite amarillo (127 mg).

Se disolvió el aceite (127 mg, 0,18 mmol) en diclorometano y se agregó trimetilsilano (0,06 ml), seguido por ácido trifluoroacético (5 ml). Tras una hora se eliminó el disolvente en vacío y se purificó el residuo en una columna de intercambio iónico SCX, eluyendo con NH₃ 2 N al 5%/MeOH en diclorometano. Se trató el aceite resultante con HCl etéreo y se aisló como la sal HCl.

¹H NMR (MeOH): 7,88 (2 H, m, Ar); 7,58 (1 H, d, J = 9 Hz, Ar); 7,45 (2 H, m, Ar); 7,32 (3 H, m, Ar); 6,22 (1 H, s, NHCHAr); 4,1 (2 H, s, CH₂NH₂); 2,62 (2 H, s a, tetrahidrobenzotiazol C(7)H₂); 2,52 (2 H, s a, tetrahidrobenzotiazol C(4)H₂); 1,77 (4 H, s a, tetrahidrobenzotiazol C(5)H₂ y C(6)H₂).

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 3,95 minutos.

ES 2 282 192 T3

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): $rt = 2,22$ minutos, 455 (MH)⁺.

Ejemplo 74

5

Sal trifluoroacetato de la 3-etoxicarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-2-etiltiazol-4-ilglicina

Preparada en una manera similar al ejemplo 6 pero usando el aminoácido protegido N-¹butiloxicarbonil-D/L-2-etiltiazol-4-ilglicina (preparado como se describe a continuación) en lugar de la fenilglicina protegida.

N-t-butiloxicarbonil-D/L-2-etiltiazol-4-ilglicina

15 Se calentó a reflujo una solución de γ -cloro- α -oximinoacetoacetato de etilo (2,00 g, 10,3 mmol) y tiopropionamida (0,92 g, 10,3 mmol) en benceno seco (15 ml). Tras 4 horas, se vertió la mezcla de reacción en NaHCO₃ (saturado, acuoso, 50 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (2 veces 50 ml), y se secaron los extractos combinados sobre MgSO₄ y se evaporó bajo presión reducida. A continuación, la cromatografía de resolución rápida (acetato de etilo:hexano 1:4) dio α -oximino-2-etiltiazol-4-acetato de etilo impuro (0,83 g). Posteriormente se disolvió la oxima bruta en metanol (25 ml) y se agregó ácido fórmico (acuoso al 50%, 10 ml). Se enfrió la mezcla hasta 0°C y se agregó 20 polvo de cinc (1,00 g, 15,3 mmol) en porciones durante 30 minutos. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y se agitó durante 6 horas. Posteriormente se filtró la solución, se alcalinizó hasta pH 9 con NaHCO₃ sólido, y se extrajo con acetato de etilo (3 veces 80 ml). A continuación se secaron los extractos combinados y se evaporó para dar D/L-2-etiltiazol-4-ilglicina etil éster (0,56 g, 2,6 mmol).

25 Se disolvió el éster (560 mg, 2,6 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml). Se agregó trietilamina (0,4 ml, 3,9 mmol), seguida por dicarbonato de di-*t*-butilo (0,57 g, 2,6 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante la noche se concentró la mezcla, se agregó agua (20 ml) y se extrajo la solución con acetato de etilo (2 veces 20 ml). Se evaporaron los extractos combinados para dar N-*t*-butiloxicarbonil-D/L-2-etiltiazol-4-ilglicina etil éster (824 mg) como un aceite dorado. Se disolvió el aceite en metanol (25 ml) y se agregó hidróxido de sodio (2 M, acuoso, 5 ml). Tras agitar a 30 temperatura ambiente durante 2 horas, se concentró la solución, se agregó agua (30 ml), y se extrajo la solución con acetato de etilo (30 ml). Posteriormente se acidificó la fase acuosa hasta pH 4 con HCl 2 N, y se extrajo con acetato de etilo (2 veces 20 ml). Se combinaron los últimos extractos y se evaporó para dar N-*t*-butiloxicarbonil-D/L-2-etiltiazol-4-ilglicina (450 mg) como un sólido blanco.

35 ¹H NMR (CDCl₃): 10,1 (1 H, s a, CO₂H); 7,20 (1 H, s, tiazol, CH); 5,85 (1 H, d a, J = 6 Hz, NHBoc); 5,52 (1 H, d a, J = 6 Hz, α -CH); 3,05 (2 H, q, J = 5 Hz, CH₂CH₃); 1,49 (9 H, s, C(CH₃)₃); 1,42 (3 H, t, J = 5 Hz, CH₂CH₃).

Sal trifluoroacetato de la 3-etoxicarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-2-etiltiazol-4-ilglicina

40

¹H NMR (d₃ acetónitrilo): 8,05 (1 H, s, Ar); 7,90 (1 H, d, J 7 Hz, Ar); 7,60 (1 H, d, J 7 Hz, Ar); 7,45 (1 H, m, Ar); 7,35 (1 H, s, Ar); 6,00 (1 H, m, CHNH); 4,20 (2 H, q, CH₂CH₃); 4,10 (2 H, s, CH₂NH₂); 2,95 (2 H, q, CH₂CH₃); 2,70 (2 H, s, benzo[b]tiofenilo CH₂); 2,50 (2 H, benzo[b]tiofenilo CH₂); 1,80 (4 H, s, benzo[b]tiofenilo, 2 x CH₂); 1,30 (3 H, t, CH₃); 1,15 (3 H, t, CH₃).

45

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): $rt = 5,17$ minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): $rt = 2,69$ minutos, 527 (MH)⁺.

50

Ejemplo 75

Sal trifluoroacetato de la 3-ciano-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-2-etiltiazol-4-ilglicina

55

Preparada en una manera similar a la descrita para el Ejemplo 38 pero usando el aminoácido protegido N-¹butiloxicarbonil-D/L-2-etiltiazol-4-ilglicina (descrito en el ejemplo 74) en lugar de la fenilglicina protegida.

60 ¹H NMR (CDCl₃): 8,30 (3 H, m, Ar); 7,85 (1 H, s, Ar); 7,65 (1 H, d, J 6 Hz, Ar); 6,15 (1 H, d, J 6 Hz, NHCH); 3,90 (2 H, s, NH₂CH₂); 2,95 (2 H, q, CH₂CH₃); 2,35 (4 H, s a, benzo[b]tiofenilo, 2 x CH₂); 1,65 (4 H, s a, benzo[b]tiofenilo, 2 x CH₂); 1,25 (3 H, t, CH₃CH₂).

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): $rt = 4,46$ minutos.

65

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): $rt = 2,28$ minutos, 480 (MH)⁺.

ES 2 282 192 T3

Ejemplo 76

Benzotiazol-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-2-metiltiazol-4-ilglicina

5 Preparada como se describió para el ejemplo 16 pero usando el aminoácido protegido N⁻¹butiloxicarbonil-D/L-2-metiltiazol-4-ilglicina (que se preparó de la misma manera que se describió para N⁻¹butiloxicarbonil-D/L-2-etiltiazol-4-ilglicina en el ejemplo 74 pero usando tioacetamida en lugar de tiopropionamida) en lugar de la fenilglicina protegida.

10 ¹H NMR (CDCl₃): 7,84 (2 H, m, Ar); 7,7 (1 H, d, J = 9 Hz, Ar); 7,58 (1 H, d, J 9 Hz, Ar); 7,52-7,38 (2 H, m, Ar); 7,35 (1 H, s, Ar); 7,26 (1 H, t, J = 6 Hz, Ar); 7,14 (1 H, t, J = 6 Hz, Ar); 5,95 (1 H, s, CH-tiazol); 4,03 (2 H, s, CH₂NH₂); 2,57 (3 H, s, CH₃).

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 3,56 minutos.

15 LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 1,68 minutos, 438 (MH)⁺.

Los Ejemplos 77-79 se sintetizaron según el procedimiento del Ejemplo 38 usando la amina indicada.

20 Ejemplo 77

3-Pirid-4-il-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina

25 Preparada a partir de 2-amino-3-pirid-4-il-tetrahidrobenzo(b)tiofeno (sintetizado usando el procedimiento general A).

30 ¹H NMR (CD₃CN): 8,96 (1 H, s a, NH); 8,25 (2 H, d, J 8 Hz, piridilo C1H & C6H); 7,95-7,28 (12 H, NH & 11 x Ar); 5,52 (1 H, d, J 6 Hz, α-CH); 4,19-4,09 (2 H, m, ArCH₂NH₂); 2,75-2,65, 2,40-2,28, 1,84-1,73 & 1,72_1,59 (4 x 2 H, 4 c m, CH₂CH₂CH₂CH₂).

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 3,42 minutos.

35 LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 1,93 minutos, 497 (MH)⁺.

Ejemplo 78

3-terc-Butilsulfonil-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina

40 Preparada a partir de 2-amino-3-terc-butilsulfonil-tetrahidrobenzo(b)tiofeno (sintetizado usando el procedimiento general A).

45 ¹H NMR (CD₃CN): (picos ensanchados por rotómeros) 10,75 (1 H, s, enlace-H NH); 8,25-7,24 (11 H, m, Ar & 2 x NH); 5,74-5,66 (1 H, m, α-CH); 4,16-4,04 (2 H, m, ArCH₂NH₂); 2,56-2,38 (4 H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂); 1,91 (9 H, s, C(CH₃)₃); 1,80-1,66 (4 H, m, CH₂CH₂CH₂).

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 4,63 minutos.

50 LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 2,98 minutos, 540 (MH)⁺.

Ejemplo 79

3-Fenilsulfonil-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina

Preparada a partir de 2-amino-3-fenilsulfonil-tetrahidrobenzo(b)tiofeno (sintetizado usando el procedimiento general A).

60 ¹H NMR (D₆ DMSO): 9,49 (1 H, d, J 8 Hz, NH); 8,18 (3 H, s a, NH₃⁺); 8,10-7,32 (16 H, m, Ar & 2 x NH); 6,08 (1 H, d, J 7 Hz, α-CH); 4,12-4,00 (2 H, m, ArCH₂NH₂); 1,70-1,64 (4 H, m, CH₂CH₂CH₂). Los picos de CH₂CH₂CH₂ están ocultos por el pico de DMSO alrededor de 2,5 ppm.

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 4,80 minutos.

65 LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 3,06 minutos, 560 (MH)⁺.

ES 2 282 192 T3

Ejemplo 80

Sal trifluoroacetato de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida

5 Preparada a partir de 2-amino-4,5,6,7-tetrahidrotianafteno sintetizado como se describe a continuación y en el procedimiento del Ejemplo 1.

2-Amino-4,5,6,7-tetrahidrotianafteno

10 Se calentó hasta 170°C una solución de 4-ceto-4,5,6,7-tetrahidrotianafteno (910 mg, 5,98 mmol), hidrato de hidrazina (619 mg, 12,4 mmol) y KOH (730 mg, 13,0 mmol) en etilenglicol (4 ml). Tras 6 horas, se enfrió la solución y se agregó EtOAc (100 ml). Se extrajo la mezcla con HCl (1 N, acuoso, 2 veces 50 ml) y se concentró en vacío para dar 4,5,6,7-tetrahidrotianafteno bruto como un aceite marrón (670 mg). Se disolvió una porción del aceite (423 mg) en anhídrido acético (1 ml), se enfrió hasta 0°C y se agregó ácido nítrico fumante (250 mg, 3,75 mmol) gota a gota
15 como una solución en ácido acético (2 ml). Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se agitó durante 2 horas, y posteriormente se vertió sobre hielo (50 g). Tras dejar derretir el hielo, se agregó EtOAc (50 ml), y se extrajo la solución con NaHCO₃ (saturado, acuoso, 50 ml) y HCl (1 N, acuoso, 50 ml). Se concentró la mezcla en vacío y se purificó por cromatografía de resolución rápida (SiO₂, acetona:hexano 1:10), recogiendo la mancha en 0,80, para dar 2-nitro-4,5,6,7-tetrahidrotianafteno como un aceite amarillo (48 mg). A continuación se disolvió el aceite en
20 MeOH (2 ml), se agregaron 10 mg de Pd/C al 10%, y se agitó la mezcla de reacción durante 18 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Posteriormente se filtró la mezcla a través de celite para dar 2-amino-4,5,6,7-tetrahidrotianafteno (31 mg) como un aceite amarillo que se usó en una síntesis posterior sin otra purificación.

Sal trifluoroacetato de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida

25 ¹H NMR (d₃ acetonitrilo): 9,58 (1 H, s, NH); 7,92-7,26 (10 H, Ar CH's & NH); 7,12 (3 H, s a, NH₃⁺); 6,24 (1 H, s, tiofeno CH); 5,62 (1 H, d, J 7 Hz, α-CH); 4,09 (2 H, s a, CH₂N); 2,52 & 2,39 (2 x 2 H, 2 x t, 2 x J 6 Hz, CH₂CH₂CH₂), 1,74-1,56 (5 H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂).

30 HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 4,29 minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 3,31 minutos, 420 (MH)⁺.

35 Los Ejemplos 81-82 se sintetizaron según el procedimiento del Ejemplo 1 usando la amina indicada y el aminoácido protegido N-t-butiloxycarbonil-2-trifluorometil-D/L-fenilglicina. El aminoácido se preparó como se describe en el Ejemplo 71 usando 2-trifluorometilbenzaldehído en lugar de 2-clorobenzaldehído.

Ejemplo 81

Sal trifluoroacetato de la benzotiazol-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-(2-trifluorometil)-fenilglicina

Preparada usando 2-aminobenzotiazol.

45 ¹H NMR (d₃ acetonitrilo): 7,96-7,30 (12 H, Ar); 6,52 (3 H, s a, NH₃⁺); 6,10 (1 H, d, J 6 Hz, α-CH); 4,04 & 3,97 (2 x 1 H, Ab_q, J 6 Hz, CH₂N).

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 4,19 minutos.

50 LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 2,60 minutos, 485 (MH)⁺.

Ejemplo 82

Sal trifluoroacetato de la tetrahidrobenzotiazol-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-(2-trifluorometil)-fenilglicina

Preparada usando 2-aminotetrahidrobenzotiazol.

60 ¹H NMR (d₃ acetonitrilo): 8,00-7,28 (12 H, Ar); 6,78 (3 H, s a, NH₃⁺); 6,12 (1 H, d, J 6 Hz, α-CH); 4,11-4,00 (2 H, m, CH₂N); 2,63-2,50 (4 H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂); 1,80-1,69 (4 H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂).

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 4,16 minutos.

65 LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 2,58 minutos, 489 (MH)⁺.

Los Ejemplos 83-85 se sintetizaron según el procedimiento del Ejemplo 38 usando la amina indicada y el aminoácido protegido N-t-butiloxycarbonil-2-trifluorometil-D/L-fenilglicina. El aminoácido se preparó como se describió en el Ejemplo 71 usando 2-trifluorometilbenzaldehído en lugar de 2-clorobenzaldehído.

ES 2 282 192 T3

Ejemplo 83

Sal trifluoroacetato de la 3-metoxicarbonil-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-(2-trifluorometil)-fenilglicina

5 Preparada usando 2-amino-3-metoxicarbonil-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida (preparada según el procedimiento general A).

10 $^1\text{H NMR}$ (d_3 acetonitrilo): 9,70 (1 H, d, J 8 Hz, NH); 8,22 (3 H, s a, NH_3^+); 8,09-7,54 (9 H, Ar CH's & NH); 6,22 (1 H, d, J 7 Hz, α -CH); 4,20-4,09 (2 H, m, CH_2N); 3,74 (3 H, s, CO_2CH_3), 2,80-2,59 (4 H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1,82-1,69 (4 H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 5,03 minutos.

15 LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 3,15 minutos, 546 (MH)⁺.

Ejemplo 84

20 *Sal trifluoroacetato de la 3-metansulfonil-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-(2-trifluorometil)-fenilglicina*

Preparada usando 2-amino-3-metansulfonil-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida (preparada según el procedimiento general A).

25 $^1\text{H NMR}$ (d_3 acetonitrilo): 8,09-7,67 (10 H, Ar CH's & 2 x NH); 6,99 (3 H, s a, NH_3^+); 6,27 (1 H, d, J 7 Hz, α -CH); 4,37-4,24 (2 H, m, CH_2N); 3,15 (3 H, s, SO_2CH_3), 2,86-2,64 (4 H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1,97-1,84 (4 H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).

30 HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 4,51 minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 3,09 minutos, 566 (MH)⁺.

Ejemplo 85

Sal trifluoroacetato de la 3-cianotetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-(2-trifluorometil)-fenilglicina

40 Preparada usando 2-amino-3-cianotetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida (preparada según el procedimiento general A).

$^1\text{H NMR}$ (d_3 acetonitrilo): 9,61 (1 H, s, NH); 7,91-7,24 (10 H, Ar CH's & NH); 6,80 (3 H, s a, NH_3^+); 6,04 (1 H, d, J 7 Hz, α -CH); 4,05-3,94 (2 H, m, CH_2N); 2,45-2,24 (4 H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1,66-1,53 (4 H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).

45 HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 4,64 minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 3,32 minutos, 513 (MH)⁺.

Ejemplo 86

3-Metansulfonil-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-(2-metiltiazol-4-ilglicina

55 Preparada usando el procedimiento del Ejemplo 38 usando 2-amino-3-metansulfonil-tetrahidrobenzo(b)tiofeno (preparado según el procedimiento general A) y el aminoácido protegido N-t-butiloxicarbonil-2-metiltiazol-4-ilglicina. El aminoácido se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 76.

60 $^1\text{H NMR}$ (CD_3CN): 8,23-7,30 (9 H, m, 5 x Ar, NH, NH_3^+); 6,00 (1 H, d, J 6 Hz, α -CH); 4,16 (2 H, s a, ArCH_2NH_2); 3,02 (3 H, s, SO_2CH_3), 2,70-2,57 (7 H, m, tiazolilo CH_3 & $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1,85-1,74 (4 H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 3,89 minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 2,71 minutos, 519 (MH)⁺.

65

ES 2 282 192 T3

Ejemplo 87

3-Metansulfonil-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-etiltiazol-4-ilglicina

- 5 Preparada usando el procedimiento del Ejemplo 38 usando 2-amino-3-metansulfonil-tetrahidrobenzo(b)tiofeno (preparado según el procedimiento general A) y el aminoácido protegido N-t-butiloxicarbonil-2-etiltiazol-4-ilglicina. El aminoácido se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 74.

10 ¹H NMR (CD₃CN): 8,45 (1 H, s a, NH); 8,12-7,95 & 7,70-7,54 (2 H & 3 H, 2 x m, Ar CH's); 6,18-6,11 (1 H, m, α-CH); 4,28-4,19 (2 H, m, ArCH₂NH₂); 3,15 (2 H, q, CH₂CH₃), 3,10 (3 H, s, SO₂Me); 2,78-2,66 (4 H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂); 1,90-1,79 (4 H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂); 1,40 (3 H, t, J 7 Hz, CH₂CH₃).

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 4,24 minutos.

- 15 LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 2,86 minutos, 533 (MH)⁺.

Ejemplo 88

Trifluoroacetato de 4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiazol-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-(D/L)-2-cloro-3-piridilglicina

- 20 Preparado según el procedimiento descrito para el Ejemplo 73, sustituyendo 2-cloronicotinaldehído por 2-clorobenzaldehído.

25 ¹H NMR (d₆ DMSO): 12,30 (1 H, s, CONH-tiaz); 9,15 (1 H, d, J = 7 Hz, ArCONH); 8,25 (1 H, dd, J = 5 Hz & 2 Hz, PyH); 8,00 (3 H, s a, NH₃⁺); 7,94 (1 H, s, ArH); 7,52 (1 H, d, J = 8 Hz, ArH); 7,46 (1 H, d, J = 8 Hz, ArH); 7,52 (1 H, d, J = 8 Hz, ArH); 7,32 (1 H, m, PyH); 5,92 (1 H, d, J = 7 Hz, α-H); 3,92 (2 H, m, ArCH₂NH₃); 2,55 (1 H, m, ArCH₂CH₂); 2,46 (2 H, m, ArCH₂CH₂); 2,13 (1 H, m, ArCH₂CH₂) y 1,59 (4 H, m, 2 x ArCH₂CH₂).

30 HPLC (realizado en un sistema de gradiente Shimadzu LC10AD, Luna 2, eluyendo con 20% de B hasta 100% de B durante 16 minutos): rt = 5,30 minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 1,98 minutos, 456/457 (MH)⁺.

Ejemplo 89

- 35 *Trifluoroacetato de 3-ciano-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-(D/L)-2-cloro-3-piridilglicina*

- 40 Preparado según el procedimiento descrito para el Ejemplo 73, sustituyendo 2-cloronicotinaldehído por 2-clorobenzaldehído y usando 2-amino-3-ciano-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofeno, preparado como se describió en el Ejemplo 38 (procedimiento general A) en lugar de 2-amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiazol.

45 ¹H NMR (d₆ DMSO): 12,22 (1 H, s, CONH-tiofeno); 9,36 (1 H, d, J = 7 Hz, ArCONH); 8,45 (1 H, dd, J = 5 Hz & 2 Hz, PyH); 8,16 (3 H, s a, NH₃⁺); 8,01 (1 H, s, ArH); 7,95 (1 H, d, J = 8 Hz, ArH); 7,68-7,60 (2 H, m, ArH); 7,56 (1 H, d, J = 7,5 Hz, ArH); 7,53-7,46 (1 H, m, PyH); 6,24 (1 H, d, J = 7 Hz, α-H); 4,09 (2 H, m a, ArCH₂NH₃); 2,73 (1 H, m, ArCH₂CH₂); 2,60 (2 H, m, ArCH₂CH₂); 2,27 (1 H, m, ArCH₂CH₂) y 1,76 (4 H, m, 2 x ArCH₂CH₂).

50 HPLC (realizado en un sistema de gradiente Shimadzu LC10AD, Luna 2, eluyendo con 20% de B hasta 100% de B durante 16 minutos): rt = 6,44 minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 2,26 minutos, 480/482 (MH)⁺.

Ejemplo 90

- 55 *Trifluoroacetato de 3-etoxicarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-(D/L)-2-cloro-3-piridilglicina*

- 60 Preparado según el procedimiento descrito para el Ejemplo 73, sustituyendo 2-cloronicotinaldehído por 2-clorobenzaldehído y usando 2-amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofen-3-carboxilato de etilo, preparado como se describió en el Ejemplo 38 (procedimiento general A) en lugar de 2-amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiazol.

65 ¹H NMR (d₆ DMSO): 11,63 (1 H, s, CONH-tiofeno); 9,63 (1 H, d, J = 8 Hz, ArCONH); 8,42 (1 H, dd, J = 5 Hz & 2 Hz, PyH); 8,13 (3 H, s a, NH₃⁺); 7,98 (1 H, s, ArH); 7,89 (1 H, dd, J = 8 Hz, ArH); 7,64 (1 H, d, J = 8 Hz, ArH); 7,56 (1 H, d, J = 8 Hz, ArH); 7,53-7,44 (1 H, m, PyH); 6,20 (1 H, d, J = 8 Hz, α-H); 4,13 (2 H, q, J = 7,5 Hz, CO₂CH₂CH₃); 4,08 (2 H, m a, ArCH₂NH₃); 2,70 (1 H, m, ArCH₂CH₂); 2,59 (2 H, m, ArCH₂CH₂); 2,24 (1 H, m, ArCH₂CH₂) y 1,69 (4 H, m, 2 x ArCH₂CH₂) y 1,16 (3 H, J = 7,5 Hz, CO₂CH₂CH₃).

ES 2 282 192 T3

HPLC (realizado en un sistema de gradiente Shimadzu LC10AD, Luna 2, eluyendo con 20% de B hasta 100% de B durante 16 minutos): $rt = 8,16$ minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): $rt = 2,58$ minutos, 527/529 (MH)⁺.

5

Ejemplo 91

Trifluoroacetato de 3-aminocarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-(D/L)-2-cloro-3-piridilglicina

10

Preparado según el procedimiento descrito para el Ejemplo 73, sustituyendo 2-cloronicotinaldehído por 2-clorobenzaldehído y usando 2-amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofen-3-carboxamida, preparada como se describió en el Ejemplo 38 (procedimiento general A) en lugar de 2-amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiazol.

15

¹H NMR (d₆ DMSO): 12,66 (1 H, s, CONH-tiofeno); 8,61 (1 H, d, J = 7 Hz, ArCONH); 8,42 (1 H, dd, J = 5 Hz & 2 Hz, PyH); 8,35 (1 H, s a, ArH); 8,05 (1 H, dd, J = 2 & 8 Hz, ArH); 7,91 (1 H, d, J = 8 Hz, ArH); 7,90 (3 H, s a, NH₃⁺); 7,66 (1 H, d, J = 8 Hz, ArH); 7,59 (1 H, m, ArH); 7,43 (1 H, dd, J = 5 & 8 Hz, PyH); 6,50 (2 H, s a, CONH₂); 6,33 (1 H, d, J = 8 Hz, α-H); 4,31 (2 H, s a, ArCH₂NH₃); 2,75 (6 H, m, ArCH₂CH₂) y 2,25 (2 H, m, ArCH₂CH₂).

20

HPLC (realizado en un sistema de gradiente Shimadzu LC10AD, Luna 2, eluyendo con 20% de B hasta 100% de B durante 16 minutos): $rt = 6,47$ minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): $rt = 2,10$ minutos, 498/500 (MH)⁺.

25

Ejemplo 92

Trifluoroacetato de 3-metilsulfonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-(D/L)-2-cloro-3-piridilglicina

30

Preparado según el procedimiento descrito para el Ejemplo 73, sustituyendo 2-cloronicotinaldehído por 2-clorobenzaldehído y usando 2-amino-3-metilsulfonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofeno, preparado como se describió en el Ejemplo 38 (procedimiento general A) en lugar de 2-amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiazol.

35

¹H NMR (d₆ DMSO): 11,08 (1 H parcialmente intercambiado, s, CONH-tiofeno); 8,57 (1 H parcialmente intercambiado, m, ArCONH); 8,33 (1 H, dd, J = 5 Hz & 2 Hz, PyH); 8,13 (1 H, s, ArH); 7,95 (1 H, dd, J = 2 & 8 Hz, ArH); 7,87 (1 H, d, J = 8 Hz, ArH); 7,57 (1 H, d, J = 8 Hz, ArH); 7,50 (3 H, s a, NH₃⁺); 7,49 (1 H, m, ArH); 7,34 (1 H, dd, J = 2 & 5 Hz, PyH); 6,22 (1 H, m, α-H); 4,14 (2 H, s a, ArCH₂NH₃); 2,99 (3 H, s, SO₂Me); 2,63 (4 H, m, ArCH₂CH₂) y 1,75 (2 H, m, ArCH₂CH₂).

40

HPLC (realizado en un sistema de gradiente Shimadzu LC10AD, Luna 2, eluyendo con 20% de B hasta 100% de B durante 16 minutos): $rt = 6,82$ minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): $rt = 2,20$ minutos, 533/535 (MH)⁺.

45

Ejemplo 93

Trifluoroacetato de 7-oxo-tetrahidrobenzotiazol-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina

50

Preparado según el procedimiento del Ejemplo 16 usando 2-amino-7-oxotetrahidrobenzotiazol, sintetizado como se describe a continuación.

2-Amino-7-oxotetrahidrobenzotiazol

55

Se agregó una pequeña porción de benzoilperóxido a una mezcla de 1,3-ciclohexanediona (2,24 g, 20 mmol), N-Bromosuccinimida (3,56 g, 20 mmol) y tiourea (1,52 g, 20 mmol) en benceno (100 ml) y se calentó la mezcla a reflujo durante 3 horas. Se enfrió la solución, se concentró bajo presión reducida y se redisolvió en solución saturada de NaHCO₃ (100 ml). Se extrajo la solución acuosa con acetato de etilo (3 veces 100 ml) y se concentraron los extractos orgánicos combinados bajo presión reducida. Se purificó la cetona por medio de cromatografía en columna de resolución rápida usando metanol/diclorometano 1/9 como eluyente para dar un polvo amarillo (747 mg, 22%).

60

¹H NMR (d₆ DMSO): 8,25 (2 H, s, NH₂); 2,88-2,80 (2 H, m, COCH₂); 2,58-2,49 (2 H, m, NCCH₂); 2,20-2,08 (2 H, m, CH₂CH₂CH₂).

Trifluoroacetato de 7-oxo-tetrahidrobenzotiazol-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina

65

¹H NMR (d₄ metanol): 7,90-7,74 (2 H, m, Ar); 7,67-7,14 (7 H, m, Ar); 5,79 (1 H, s, CH); 4,10 (2 H, s, CH₂NH₂); 2,89-2,70 (2 H, m, SCOCH₂); 2,61-2,40 (2 H, m, NCH₂CH₂); 2,12-1,97 (2 H, m, CH₂CH₂CH₂).

ES 2 282 192 T3

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 3,36 minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 2,50 minutos, 435 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 94

5-(Hidroximetil)benzotiazol-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina

Preparada según el procedimiento del Ejemplo 1 usando 2-amino-5-etoxicarbonil-benzotiazol, sintetizado como se describe a continuación. El grupo 5-etoxicarbonilo se redujo dando el grupo 5-hidroximetilo usando hidruro de diisobutilaluminio en THF seco previo a la etapa final de desprotección.

2-Amino-5-etoxicarbonilbenzotiazol

Se agitó una solución de etil-2-aminobenzoato (4,13 ml, 27,7 mmol) y tiocianato de sodio (2,25 g, 27,7 mmol) en metanol (50 ml) a -5°C. Se agregó bromo (0,712 ml, 13,9 mmol) y se agitó la solución a -5°C durante 2 horas. Se repartió la reacción entre acetato de etilo (250 ml) y agua (250 ml). Se secó la fase orgánica (MgSO₄) y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna de resolución rápida usando acetato de etilo/hexano 3/7 como eluyente para dar el aminobenzotiazol como un sólido incoloro (1,25 g, 20%).

¹H NMR (CDCl₃): 7,48 (1 H, d, J = 7,5 Hz, Ar); 7,24 (1 H, s, Ar); 6,76 (1 H, d, J = 7,5 Hz, Ar); 4,21 (2 H, q, J = 7,2 Hz, OCH₂CH₃); 3,86 (2 H, s, NH₂); 1,25 (3 H, t, J = 7,2 Hz, OCH₂CH₃).

5-(Hidroximetil)benzotiazol-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-fenilglicina

¹H NMR (d₄ metanol): 8,15-7,56 (12 H, m, Ar); 5,97 (1 H, s, CH); 4,30 (2 H, s, CH₂OH); 4,19 (2 H, s, CH₂NH₂).

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 3,38 minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 2,50 minutos, 447 (M+H)⁺.

Ejemplo 95

6-(Hidroximetil)benzotiazol-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-DL-fenilglicina

Preparada usando los procedimientos descritos en el Ejemplo 91 sustituyendo etil-4-aminobenzoato en lugar de etil-3-aminobenzoato.

¹H NMR (d₄ metanol): 7,97-7,87 (2 H, m, Ar); 7,81 (1 H, s, Ar); 7,70-7,31 (9 H, m, Ar); 5,90 (1 H, s, CH); 4,68 (2 H, s, CH₂OH); 4,17 (2 H, s, CH₂NH₂).

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 3,29 minutos.

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 2,58 minutos, 447 (M+H)⁺.

Ejemplo 96

N-Metil-tetrahidrobenzotiazol-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-DL-fenilglicina

Preparada según el procedimiento del Ejemplo 16 usando 2-metilamino-tetrahidrobenzotiazol, sintetizado como se describe a continuación.

2-Metilamino-tetrahidrobenzotiazol

Se calentó a reflujo durante 6 horas una mezcla de 2-clorociclohexanona (1,14 ml, 10 mmol) y metiltiourea (902 mg, 10 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml). Se enfrió la solución hasta temperatura ambiente, se concentró bajo presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna de resolución rápida usando acetato de etilo/hexano 1/2 para dar el tiazol como un sólido incoloro (1,07 g, 63%).

¹H NMR (CDCl₃): 5,98 (1 H, s, NH); 2,98 (3 H, s, HNCH₃); 2,68-2,53 (4 H, m, 2 x CH₂cHex); 1,92-1,80 (4 H, m, 2 x CH₂cHex).

N-Metil-tetrahidrobenzotiazol-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-DL-fenilglicina

¹H NMR (d₄ metanol): 7,93-7,81 (2 H, m, Ar); 7,62-7,26 (7 H, m, Ar); 6,27 (1 H, s, CH); 4,08 (2 H, s, CH₂NH₂); 3,51 (3 H, s, HNCH₃); 2,66-2,50 (4 H, m, 2 x CH₂cHex); 1,85-1,68 (4 H, m, 2 x CH₂cHex).

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 4,22 minutos.

ES 2 282 192 T3

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 2,55 minutos, 435 (MH)⁺.

Ejemplo 97

5 *Tetrahydrobenzotiazol-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-3-(metilsulfonyl)fenilglicina*

Preparado como se describió en el Ejemplo 73 usando 3-metiltiobenzaldehído en lugar de 2-clorobenzaldehído. Se oxidó el grupo 3-metiltio dando el grupo 3-metilsulfonylo usando ácido metacloroperbenzoico antes del final de la etapa de acoplamiento.

10 ¹H NMR (d₄ MeOH): 8,07 (1 H, s, Ar); 7,90-7,7 (4 H, m, Ar); 7,62-7,42 (3 H, m, Ar); 5,91 (1 H, s, CHPh); 4,09 (1 H, s, CH₂NH₂); 3,05 (3 H, s, SO₂CH₃); 2,60 (2 H, sa, CH₂); 2,51 (2H, sa, CH₂); 1,75 (4 H, sa, CH₂CH₂).

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 3,685 minutos.

15 LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 1,98 minutos, 499 (MH)⁺.

Ejemplo 98

20 *Trifluoroacetato de la 3-etoxicarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)-tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-3-(metansulfonyl)fenilglicina*

Preparado como se describió en el Ejemplo 93 usando 2-amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofen-3-carboxilato de etilo en lugar de 2-amino-tetrahidrobenzotiazol.

25 ¹H NMR (d₄ MeOH): 8,09 (1 H, s, Ar); 8,0-7,86 (3 H, m, Ar); 7,83-7,77 (1 H, m, Ar); 7,66-7,48 (3 H, m, Ar); 6,08 (1 H, s, CHPh); 4,16 (2 H, m, CH₂CH₃); 4,11 (1 H, s, CH₂NH₂); 3,08 (3 H, s, SO₂CH₃); 2,68 (2 H, sa, CH₂); 2,57 (2H, sa, CH₂); 1,70 (4 H, sa, CH₂CH₂); 1,21 (3 H, t, J = 7 Hz, CH₂CH₃).

30 HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 4,733 (96%).

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 2,604 minutos, 570 (MH)⁺.

Ejemplo 99

35 *Trifluoroacetato de la 3-aminocarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)-tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-2clorofenilglicina*

Preparado como se describió en el Ejemplo 73 usando 2-amino-3-aminocarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofeno en lugar de 2-amino-tetrahidrobenzotiazol.

40 ¹H NMR (d₄ MeOH): 8,14 (2 H, s, Ar); 7,80-7,56 (4 H, m, Ar); 7,56-7,45 (2 H, m, Ar); 6,43 (1 H, s, CHPh); 4,32 (1 H, s, CH₂NH₂); 2,87 (2 H, sa, CH₂); 2,82 (2H, sa, CH₂); 1,97 (4 H, pent, J = 3 Hz, CH₂CH₂).

45 HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 4,138 (99%).

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 2,25 minutos, 497/499 (MH)⁺.

Ejemplo 100

50 *Sal clorhidrato de 3-(aminometil)benzoil-D/L-2-etiltiazol-4-ilglicina-3-aminocarbonil-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida*

Preparada usando el procedimiento del Ejemplo 38 usando 2-amino-3-ciano-tetrahidrobenzo(b)tiofeno (preparado según el procedimiento general A) y el aminoácido protegido N-t-butiloxicarbonil-2-etiltiazol-4-ilglicina. El aminoácido se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 74. El grupo 3-ciano se hidrolizó a 3-aminocarbonilo usando HCl/éter dietílico en la etapa final de desprotección.

60 ¹H NMR (d₄ MeOH): 8,18 (1 H, s, Ar); 8,13 (1 H, d, J = 7,5 Hz, Ar); 7,82 (1 H, s, Ar); 7,77 (1 H, d, J = 7,5 Hz, Ar); 7,69 (1 H, t, J = 7,5 Hz, Ar); 6,26 (1 H, s, CHPh); 4,31 (1 H, s, CH₂NH₂); 3,27 (2 H, q, J = 7,5 Hz, CH₂CH₃); 2,82 (2H, sa, CH₂); 2,77 (2 H, sa, CH₂); 1,93 (4 H, da, CH₂CH₂); 1,52 (3 H, t, J = 7,5 Hz, CH₂CH₃).

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 3,82 (95%).

65 LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 2,73 minutos, 498 (MH)⁺.

ES 2 282 192 T3

Ejemplo 101

Sal TFA de la tetrahidrobenzotiazol-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-(trifluorometoxi)fenilglicina

5 Preparada según el procedimiento del Ejemplo 73, sustituyendo 2-trifluorometoxibenzaldehído por 2-clorobenzaldehído.

¹H NMR (d₄ MeOH): 7,9 (2 H, m, Ar); 7,71-7,37 (6 H, m, Ar); 6,29 (1 H, s, CHPh); 4,20 (2 H, s, CH₂NH₂); 2,72 (2 H, sa, CH₂); 2,63 (2H, sa, CH₂); 1,88 (4 H, s, 2 x CH₂).

10

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 4,11 (99%).

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 2,88 minutos, 506 (MH)⁺.

15 Ejemplo 102

Sal TFA de 3-(aminometil)benzoil-D/L-(trifluorometoxi)fenilglicina 1(3-metoxicarbonil)-tetrahidrotiofen-2-amida

20 Preparada según el procedimiento del Ejemplo 73, sustituyendo 2-trifluorometoxibenzaldehído por 2-clorobenzaldehído y 2-amino-3-metoxicarbonil-tetrahidrobenzotiofeno en lugar de 2-aminotetrahidrobenzotiazol.

¹H NMR (d₄ MeOH): 8,05 (1 H, s, Ar); 8,00 (1 H, s, Ar); 7,7-7,4 (6 H, m, Ar); 6,3 (1 H, s, CHPh); 4,21 (2 H, s, CH₂NH₂); 3,77 (3 H, s, CO₂CH₃); 2,77 (2 H, sa, CH₂); 2,67 (2H, sa, CH₂); 1,84 (4 H, s, 2 x CH₂).

25 HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 5,027 (100%).

LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 3,13 minutos, 562 (MH)⁺.

Ejemplo 103

30

Sal trifluoroacetato de la 4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-2-benciltiazol-4-ilglicina

35 ¹H NMR (d₆ DMSO): 8,90 (1 H, d, J 6 z, NH); 8,05 (3 H, s a, NH₃⁺); 7,91-7,10 (11 H, NH & Ar); 5,91 (1 H, d, J 6 Hz, α-CH); 4,20 (2 H, s, CH₂Ph); 4,01-3,90 (2 H, m, CH₂N); 1,71-1,59 (4, m, CH₂CH₂CH₂CH₂). Los picos debidos a protones de CH₂CH₂CH₂CH₂ están ocultos por el pico de agua (de d₆ DMSO) alrededor de 2,4 ppm.

HPLC (Luna 2, Gradiente 1): rt = 4,34 minutos.

40 LC/MS (Luna 2, Gradiente 4): rt = 2,39 minutos, 518 (MH)⁺.

Se ha descubierto que los compuestos ejemplificados anteriormente en este documento son inhibidores de triptasa mediante el método de Tapparelli y col., (1993) J. Biol. Chem., 268, 4734 a 4741, y que son selectivos para triptasa sobre otras serina proteasas probadas.

45

Los siguientes compuestos se sintetizan de maneras similares a aquellas ilustradas por los Ejemplos 1-103.

Sal trifluoroacetato de la 3-metansulfonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-2-clorofenilglicina.

50

Sal trifluoroacetato de la 3-aminocarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)-tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-2-clorofenilglicina (Ejemplo 99).

55 Sal trifluoroacetato de la 3-(pirid-2-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)-tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-2-clorofenilglicina.

Sal trifluoroacetato de 3-metansulfonil-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-etiltiazol-4-ilglicina (Ejemplo 87).

60 Sal trifluoroacetato de 3-aminocarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida 3-(aminometil)benzoil-D/L-2-etiltiazol-4-ilglicina (Ejemplo 100).

Sal trifluoroacetato de 3-(pirid-2-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida 3-(aminometil)benzoil-D/L-2-etiltiazol-4-ilglicina.

65

Sal trifluoroacetato de 3-metansulfonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-2-cloro-3-piridilglicina (Ejemplo 92).

ES 2 282 192 T3

Sal trifluoroacetato de 3-aminocarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-2-cloro-3-piridilglicina (Ejemplo 91).

5 Sal trifluoroacetato de 3-ciano-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-2-cloro-3-piridilglicina (Ejemplo 89).

Sal trifluoroacetato de 3-etoxicarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-2-cloro-3-piridilglicina.

10 Sal trifluoroacetato de 3-etoxicarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiazol-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-2-cloro-3-piridilglicina (Ejemplo 90).

Sal trifluoroacetato de 4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiazol-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-2-clorofenilglicina (Ejemplo 88).

15 Sal trifluoroacetato de la 3-metansulfonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-2-benciltiazol-4-ilglicina.

20 Sal trifluoroacetato de 3-aminocarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiazol-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-2-benciltiazol-4-ilglicina.

Sal trifluoroacetato de 3-ciano-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiazol-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-2-benciltiazol-4-ilglicina.

25 Sal trifluoroacetato de 3-(pirid-2-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiazol-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-2-benciltiazol-4-ilglicina.

Sal trifluoroacetato de 3-etoxicarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiazol-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-2-benziltiazol-4-ilglicina.

30 Sal trifluoroacetato de la 4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-2-benciltiazol-4-ilglicina (Ejemplo 103).

35 Sal trifluoroacetato de la 3-metansulfonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-6-metilpiridin-2-ilglicina.

Sal trifluoroacetato de la 3-aminocarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-6-metilpiridin-2-ilglicina.

40 Sal trifluoroacetato de la 3-ciano-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-6-metilpiridin-2-ilglicina.

Sal trifluoroacetato de la 3-(pirid-2-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-6-metilpiridin-2-ilglicina.

45 Sal trifluoroacetato de la 3-etoxicarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo(b)tiofen-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-6-metilpiridin-2-ilglicina.

50 Sal trifluoroacetato de la 4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol-2-amida de 3-(aminometil)benzoil-D/L-6-metilpiridin-2-ilglicina.

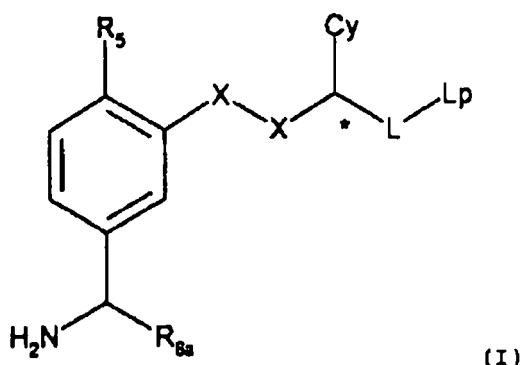
55

60

65

REIVINDICACIONES

Un compuesto inhibidor de triptasa de fórmula (I).



20 donde:

R₅ representa amino, hidroxilo, aminometilo, hidroximetilo o hidrógeno;

25 R_{6a} representa hidrógeno o metilo;

X-X es -CONR_{1a}-;

R_{1a} representa hidrógeno, alquilo(C₁₋₆) o fenilalquilo(C₁₋₆);

30 L es CONR_{1d}(CH₂)_m en el que m es 0 ó 1 y R_{1d} es hidrógeno, alquilo(C₁₋₆) o fenilalquilo(C₁₋₆);

Cy es un grupo homo o heterocíclico, mono o policíclico, saturado o insaturado, que contiene de preferencia 5 a 10 átomos de anillo y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R_{3a}- o R_{3i}X_i-;

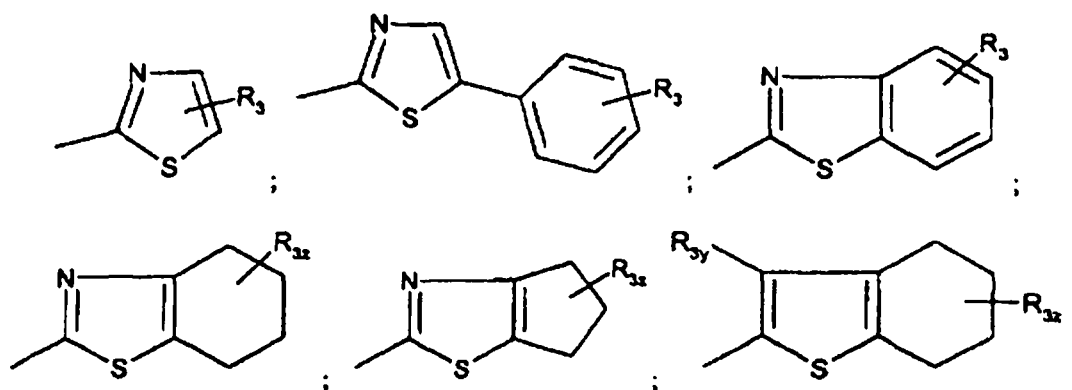
35 cada R_{3a} es independientemente hidrógeno, hidroxilo, alcoxi(C₁₋₆), alquilo(C₁₋₆), alqueno(C₂₋₆), alquino(C₂₋₆), alcanofilo(C₁₋₆), alquil(C₁₋₆)aminoalquilo, hidroxialquilo(C₁₋₆), carboxi, alcoxialquilo, alcoxi(C₁₋₆)carbonilo, alquil(C₁₋₆)aminocarbonilo, aminoalquilo(C₁₋₆), CONH₂, CH₂CONH₂, aminoacetilo, alcano(C₁₋₆)ilamino, hidroxialcano(C₁₋₆)ilamino, aminoalcano(C₁₋₆)ilamino, alquil(C₁₋₆)amino-alcano(C₁₋₆)ilamino, dialquil(C₁₋₆)amino-alcano(C₁₋₆)ilamino, alcoxi(C₁₋₆)carbonilamino, amino, halo, ciano, nitro, tiol, alquil(C₁₋₆)tio, alquil(C₁₋₆)sulfonilo, alquil(C₁₋₆)sulfenilo, imidazolilo, hidrazido, alquil(C₁₋₆)imidazolilo, alquil(C₁₋₆)sulfonamido, alquil(C₁₋₆)aminosulfonilo, amino-sulfonilo, haloalcoxi(C₁₋₆), o haloalquilo(C₁₋₆);

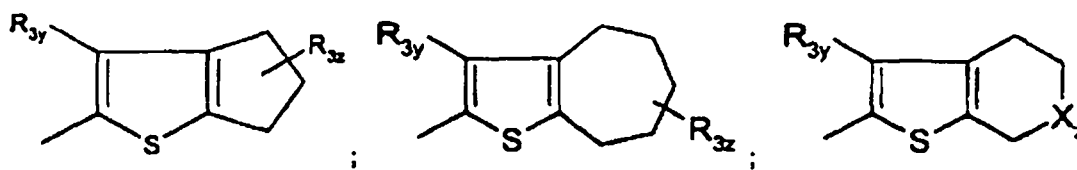
45 X_i es un enlace, O, NR_{1p}, CH₂, CO, CONR_{1p}, R_{1p}CO, SO₂, R_{1p}SO₂ o SO₂R_{1p};

R_{3i} es fenilo o piridilo;

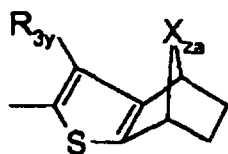
R_{1p} es como se definió para R_{1a};

50 Lp se selecciona de



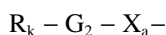


10 y



20 en el que R₃ es un resto aminoácido, N-alquil(C₁₋₆)aminocarbonilo, N,N-dialquil(C₁₋₆)aminocarbonilo, N-alquil(C₁₋₆) aminoalcanoílo, N-alquil(C₁₋₆)amino-alcanonilo(C₁₋₆); N-alcano(C₁₋₆)ilaminoalcanoílo(C₁₋₆), C-hidroxi aminoalcanoílo(C₁₋₆), hidroxialcano(C₂₋₆)ilamino-alcanoílo(C₁₋₆), dialquil(C₁₋₆)aminosulfonilo, hidrógeno, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₆), alcanoíloxi(C₁₋₆), alquilo(C₁₋₆), alqueno(C₂₋₆), alquino(C₂₋₆), alqueno(C₃₋₆)oxicarbonilo, alcanoílo(C₁₋₆), aminoalquilo(C₁₋₆), amido(CONH₂), aminoalcanoílo(C₁₋₆), aminocarbonil(C₁₋₅)alcanoílo, hidroxialquilo(C₁₋₆), carboxi, hidroxialcanoílo(C₁₋₆), alcoxi(C₁₋₆)alcanoílo(C₁₋₆), alcoxi(C₁₋₆)alquilo(C₁₋₆), alcoxi(C₁₋₆)carbonilalquilo(C₁₋₅), 25 alcoxi(C₁₋₆)carbonilo, alcano(C₁₋₆)ilamino, amino, halo, ciano, nitro, tiol, alquil(C₁₋₆)tio, alquil(C₁₋₆)sulfonilo, alquil (C₁₋₆)sulfenilo o hidrazido;

R_{3y} representa R₃ o un grupo de fórmula



35 en la que G₂ está ausente o representa alcanedifilo(C₁₋₃), X_a está ausente o representa O, S, SO, SO₂, NR_L, CO, OCO, COO, CONR_L, NR_LCO, SO₂NR_L o NR_LSO₂;

R_k representa un grupo carbocíclico o heterocíclico, opcionalmente sustituido por R₃; y R_L representa hidrógeno o alquilo(C₁₋₆);

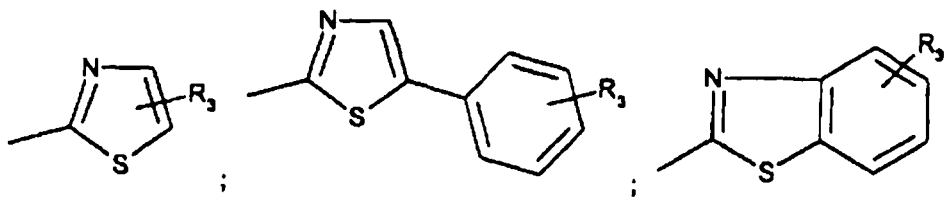
40 R_{3z} es oxo o es como se definió para R_{3y}, X_{za} es CH₂ y X_z es O, S o NR_Z en el que R_Z tiene un valor seleccionado independiente de un valor para R_{3y};

o una sal fisiológicamente tolerable del mismo.

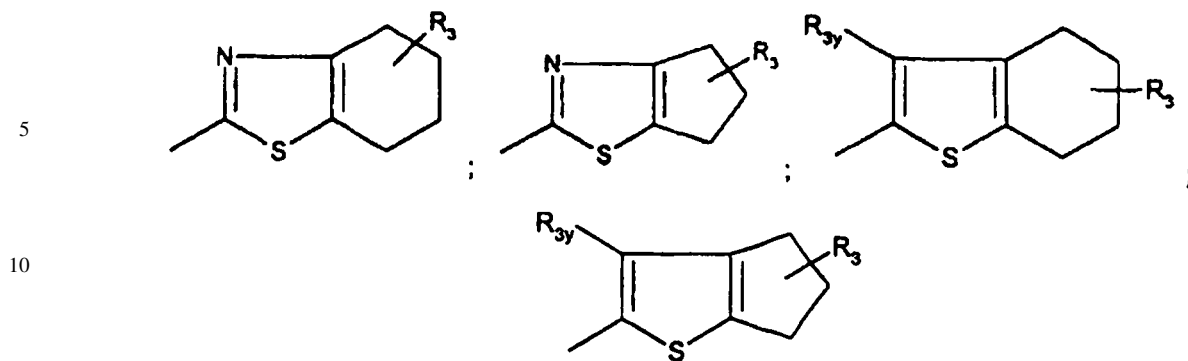
45 2. Un compuesto según la Reivindicación 1, en el que cada R_{3a} es independientemente hidrógeno, hidroxilo, alcoxi(C₁₋₆), alquilo(C₁₋₆), alqueno(C₂₋₆), alquino(C₂₋₆), alcanoílo(C₁₋₆), alquil(C₁₋₆)aminoalquilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), carboxi, alcoxi(C₁₋₆)alquilo(C₁₋₆), alcoxi(C₁₋₆)carbonilo, alquil(C₁₋₆)aminocarbonilo, aminoalquilo(C₁₋₆), CONH₂, CH₂CONH₂, aminoacetilo, alcano(C₁₋₆)ilamino, alcoxi(C₁₋₆)carbonilamino, amino, halo, ciano, nitro, tiol, alquil(C₁₋₆) tio, alquil(C₁₋₆)sulfonilo, alquil(C₁₋₆)sulfenilo, imidazolilo, hidrazido, alquil(C₁₋₆)imidazolilo, alquil(C₁₋₆)sulfonamido, alquil(C₁₋₆)aminosulfonilo, aminosulfonilo, haloalcoxi(C₁₋₆) o haloalquilo(C₁₋₆);

50 Xi es un enlace, O, NH o CH₂; y R_{3i} es fenilo opcionalmente sustituido por R_{3a}; y

Lp se selecciona de

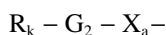


65



15 R_3 es un resto aminoácido, N-alquil(C_{1-6})aminocarbonilo, N,N-dialquil(C_{1-6})aminocarbonilo, N-alquil(C_{1-6})aminoalcanoílo, N-alquil(C_{1-6})aminoalcanonilo(C_{1-6}); N-alcano(C_{1-6})ilaminoalcanoílo(C_{1-6}), C-hidroxi aminoalcanoílo(C_{1-6}), hidroxialcano(C_{2-6})ilamino alcanoílo(C_{1-6}), dialquil(C_{1-6})aminosulfonilo, hidrógeno, hidroxilo, alcoxi(C_{1-6}), alcanoíloxi(C_{1-6}), alquilo(C_{1-6}), alquenilo(C_{2-6}), alquinilo(C_{2-6}), alquenil(C_{3-6})oxicarbonilo, alcanoílo(C_{1-6}), aminoalquilo(C_{1-6}), amido($CONH_2$), aminoalcanoílo(C_{1-6}), aminocarbonil(C_{1-5})alcanoílo, hidroxialquilo(C_{1-6}), carboxi, hidroxialcanoílo(C_{1-6}), alcoxi(C_{1-6})alquilo(C_{1-6}), alcoxi(C_{1-6})carbonilalquilo(C_{1-5}), alcoxi(C_{1-6})carbonilo, alcano(C_{1-6})ilamino, amino, halo, ciano, nitro, tiol, alquiltio(C_{1-6}), alquil(C_{1-6})sulfonilo, alquil(C_{1-6})sulfenilo o hidrazido; y

20 R_{3y} representa R_3 o un grupo de fórmula



30 en la que G_2 representa un enlace o alcanedifilo(C_{1-3}), X_a representa un enlace, CO, OCO, COO o NHCO y R_k representa un grupo carbocíclico o heterocíclico, opcionalmente sustituido por R_3 .

35 3. Un compuesto según la Reivindicación 1 o la Reivindicación 2, en el que R_5 es hidrógeno.

4. Un compuesto según la Reivindicación 3, en el que R_5 es hidrógeno.

5. Un compuesto según la Reivindicación 4, en el que R_{6a} es hidrógeno.

6. Un compuesto según una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en el que X-X es CONH.

40 7. Un compuesto según una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, en el que el átomo de carbono alfa (*) tiene la conformación que resultaría de la construcción a partir de un D- α -aminoácido $NH_2-CH(Cy)-COOH$ donde el NH_2 representa parte de X-X.

45 8. Un compuesto según una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, en el que Cy representa un grupo cicloalquilo, piperidinilo, fenilo, 3,4-metilendioxfenilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, naftilo, indolilo, indanilo, 3,4-dihidrobenzofurilo, benzofurilo o benzo[b]tienilo, opcionalmente sustituidos con R_{3a} o $R_{3i}X_i$.

50 9. Un compuesto según la Reivindicación 8, en el que Cy representa ciclohexilo, piperidin-4-ilo, fenilo, 3,4-metilendioxfenilo, fur-2-ilo, tien-2-ilo, tien-3-ilo, imidazol-4-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo, pirazin-3-ilo, naft-1-ilo, naft-2-ilo, indol-5-ilo, indan-5-ilo, 3,4-dihidrobenzofur-5-ilo, benzofur-2-ilo o benzo[b]tien-2-ilo, opcionalmente sustituido con R_{3a} o $R_{3i}X_i$.

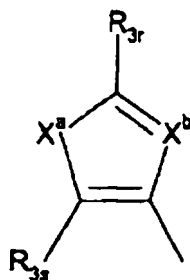
55 10. Un compuesto según la Reivindicación 8 o la Reivindicación 9, en el que R_{3a} es hidrógeno; hidroxilo; metoxi; etoxi; isopropoxi; metilo; etilo; isopropilo; acetilo; propanoílo; isopropanoílo; metilaminometilo; dimetilaminometilo; hidroximetilo; carboxi; metoximetilo; metoxicarbonilo; etoxicarbonilo; metilaminocarbonilo; dimetilaminocarbonilo; aminometilo; $CONH_2$; CH_2CONH_2 ; aminoacetilo; formilamino; acetilamino; hidroxiacetilamino; dimetilaminoacetilamino; metoxicarbonilamino; etoxicarbonilamino; t-butoxicarbonilamino; amino; fluoro; cloro; bromo; ciano; nitro; tiol; metiltio; metilsulfonilo; etilsulfonilo; metilsulfenilo; imidazol-4-ilo; hidrazido; 2-metilimidazol-4-ilo; metilsulfonilamido; etilsulfonilamido; metilaminosulfonilo; etilaminosulfonilo; aminosulfonilo; trifluorometoxi o trifluorometilo; y $R_{3i}X_i$ es fenilo, fenoxi, fenilamino o bencilo.

60 11. Un compuesto según la Reivindicación 10, en el que Cy se selecciona de ciclohexilo, piperidin-4-ilo, 1-acetilpiperidin-4-ilo, 1-propanoilpiperidin-4-ilo, 1-isobutirilpiperidin-4-ilo, 1-aminoacetilpiperidin-4-ilo, fenilo, 2-aminofenilo, 4-aminofenilo, 3-hidroxifenilo, 4-metilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 3,6-dimetilfenilo, 4-etilfenilo, 4-isopropilfenilo, 4-hidroxifenilo, 3-aminometilfenilo, 4-aminometilfenilo, 4-(H_2NCO)fenilo, 4-hidroximetilfenilo, 3-hidroximetilfenilo, 2-hidroximetilfenilo, 4-carboxifenilo, 4-isopropoxifenilo, 2-clorofenilo, 3,4-metilendioxfenilo, 4-fenilfenilo, 4-

ES 2 282 192 T3

fenoxifenilo, 5-metilfur-2-ilo, imidazol-4-ilo, 2-metiltiazol-4-ilo, 2-aminotiazol-4-ilo, 2-formilaminotiazol-4-ilo, 2-aminotiazol-5-ilo, 2-formilaminotiazol-5-ilo, 2-feniltiazol-4-ilo, 4-aminopirid-3-ilo, 6-metilpirid-2-ilo, 3-aminopirid-4-ilo, naft-1-ilo, naft-2-ilo, benzofur-2-ilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, indan-5-ilo, 2-metiltiofenilo, 3-metiltiofenilo, 3-metilsulfonilfenilo, 2-metilsulfonilfenilo, 3-metilsulfonilfenilo, 3-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 3-bromofenilo, 3-cianofenilo, 2-metoxicarbonilfenilo, 2-etoxicarbonilfenilo, 2-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 6-aminopirid-3-ilo, 2-etiltiazol-4-ilo, 2-benciltiazol-4-ilo, 2-metilsulfonamidotiazol-4-ilo, 2-cloropirid-3-ilo, 2-hidroxiacetilaminotiazol-4-ilo, 2-N,N-dimetilaminoacetilaminotiazol-4-ilo, 2-triofluorometoxifenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-cloropirid-2-ilo, 3-metilpirid-2-ilo, pirazin-2-ilo, pirazin-3-ilo, pirimidin-2-ilo y pirimidin-3-ilo.

12. Un compuesto según una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11, en el que Cy es un grupo de fórmula



en el que uno de X^a y X^b es N y el otro es NH o S, y cada uno de R_{3r} y R_{3s} es como se definió para R_{3a}.

13. Un compuesto según la Reivindicación 12, en el que X^a es S y X^b es N.

14. Un compuesto según la Reivindicación 12 o la Reivindicación 13, en el que R_{3s} es hidrógeno y R_{3r} es hidrógeno, alquilo(C₁₋₆), amino, alcano(C₁₋₆)ilamino, hidroxialcano(C₁₋₆)ilamino, N,N-dialquil(C₁₋₆)aminoalcanoilamino, alquil(C₁₋₆)sulfonilamino, fenilo o bencilo.

15. Un compuesto según una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 14, en el que Cy es pirid-2-ilo, pirimid-2-ilo, pirimid-4-ilo, pirazin-2-ilo, pirazin-3-ilo u oxazol-4-ilo, opcionalmente sustituidos con R_{3a} o R_{3xi}.

16. Un compuesto según una cualquiera de las Reivindicaciones 2 a 15, en el que Cy es un grupo cicloalquilo, piperidinilo, fenilo, 3,4-metilendioxfenilo, furilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, piridilo, naftilo, benzofurilo o benzo[b]tienilo, opcionalmente sustituidos con R_{3a} o R_{3i}X_i en el que X_i es un enlace, O, NH o CH₂, R_{3i} es fenilo opcionalmente sustituido con R_{3a} y cada R_{3a} es independientemente hidrógeno, hidroxilo, alcoxi(C₁₋₆), alquilo(C₁₋₆), alcanofilo(C₁₋₆), alquil(C₁₋₆)aminoalquilo, hidroxialquilo(C₁₋₆), carboxi, alcoxi(C₁₋₆)alquilo, alcoxi(C₁₋₆)carbonilo alquil(C₁₋₆)aminocarbonilo, aminoalquilo(C₁₋₆), CONH₂, CH₂CONH₂, aminoacetilo, alcano(C₁₋₆)ilamino, alcoxi(C₁₋₆)carbonilamino, amino, halo, ciano, nitro, tiol, alquil(C₁₋₆)tio, alquil(C₁₋₆)sulfonilo, alquil(C₁₋₆)sulfenilo, imidazolilo, hidrazido, alquil(C₁₋₆)imidazolilo, alquil(C₁₋₆)sulfonamido, alquil(C₁₋₆)aminosulfonilo, aminosulfonilo, haloalcoxi(C₁₋₆), o haloalquilo(C₁₋₆).

17. Un compuesto según la Reivindicación 16, en el que Cy es un grupo ciclohexilo, piperidin-4-ilo, fenilo, 3,4-metilendioxfenilo, fur-2-ilo, tien-2-ilo, tien-3-ilo, imidazol-4-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, naft-1-ilo, naft-2-ilo, benzofur-2-ilo o benzo[b]tien-2-ilo, opcionalmente sustituido con R_{3a} o R_{3i}X_i.

18. Un compuesto según la Reivindicación 16 o la Reivindicación 17, en el que R_{3a} es hidrógeno; hidroxilo; metoxi; etoxi; isopropoxi; metilo; etilo; isopropilo; acetilo; propanoilo; isopropanoilo; metilaminometilo; dimetilaminometilo; hidroximetilo; carboxi; metoximetilo; metoxicarbonilo; etoxicarbonilo; metilaminocarbonilo; dimetilaminocarbonilo; aminometilo; CONH₂; CH₂CONH₂; aminoacetilo; formilamino; acetilamino; metoxicarbonilamino; etoxicarbonilamino; t-butoxicarbonilamino; amino; fluoro; cloro; ciano; nitro; tiol; metiltio; metilsulfonilo; etilsulfonilo; metilsulfonilfenilo; imidazol-4-ilo; hidrazido; 2-metilimidazol-4-ilo; metilsulfonilamido; etilsulfonilamido; metilaminosulfonilo; etilaminosulfonilo; aminosulfonilo; trifluorometoxi o trifluorometilo; y R_{3i}X_i es fenilo, fenoxi, fenilamino o bencilo.

19. Un compuesto según la Reivindicación 18, en el que Cy es ciclohexilo, piperidin-4-ilo, 1-acetilpiperidin-4-ilo, 1-propanoilpiperidin-4-ilo, 1-isobutirilpiperidin-4-ilo, 1-aminoacetilpiperidin-4-ilo, fenilo, 4-aminofenilo, 3-hidroxifenilo, 4-metilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 3,6-dimetilfenilo, 4-etilfenilo, 4-isopropilfenilo, 4-hidroxifenilo, 3-aminometilfenilo, 4-aminometilfenilo, 4-(H₂NCO)fenilo, 4-hidroximetilfenilo, 3-hidroximetilfenilo, 2-hidroximetilfenilo, 4-carboxifenilo, 4-isopropoxifenilo, 2-clorofenilo, 3,4-metilendioxfenilo, 4-fenilfenilo, 4-fenoxifenilo, 5-metilfur-2-ilo, imidazol-4-ilo, 2-metiltiazol-4-ilo, 2-aminotiazol-4-ilo, 2-formilaminotiazol-4-ilo, 2-aminotiazol-5-ilo, 2-formilaminotiazol-5-ilo, 2-feniltiazol-4-ilo, 4-aminopirid-3-ilo, 6-metilpirid-2-ilo, 3-aminopirid-4-ilo, naft-1-ilo, naft-2-ilo, benzofur-2-ilo o 3-metilbenzotien-2-ilo.

ES 2 282 192 T3

20. Un compuesto según una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 19, en el que L representa CO, CONH, CONCH₃ o CONHCH₂.

21. Un compuesto según la Reivindicación 20, en el que L es CONH, CONCH₃.

5

22. Un compuesto según una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 21, en el que R₃ se selecciona de N-acetilalanoílo, serinoílo, treoninoílo, aspartoílo, glutamoílo, N,N-dimetilaminocarbonilo; N,N-dietilaminocarbonilo; N-(1,3-dimetil)butilaminocarbonilo; N-metil-N-etilaminocarbonilo; N-metilacetilo; 2-N-acetilaminoacetilo; 2-N-acetilaminopropanoílo; 2-N-(2-metilpropanoil)aminoacetilo; 2-amino-3-hidroxiopropanoílo; 2-amino-3-hidroxiбутаноílo; 2-hidroxiacetilaminoacetilo; dimetilaminosulfonilo; hidrógeno; hidroxilo; metoxi; acetoxi; metilo; etilo; propilo; 2-propilo; 2,2-dimetiletilo; alilo; propinilo; aliloxicarbonilo; acetilo, propionilo; isobutirilo; aminometilo; CONH₂; aminoacetilo; aminopropionilo; 2-aminopropionilo; aminocarbonilacetilo; hidroximetilo; 1-hidroxi-etilo; carboxi; 2-hidroxiacetilo; 2-hidroxiopropanoílo; metoxiacetilo; metoximetilo; metoxicarbonilmetilo; metoxicarbonilo; etoxicarbonilo; formilamino; acetilamino; amino; cloro; ciano; nitro; tiol; metiltio; metilsulfonilo; etilsulfonilo; metilsulfenilo; e hidrazido.

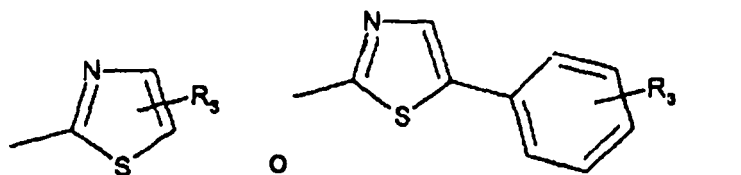
15

23. Un compuesto según una cualquiera de las Reivindicaciones 2 a 22, en el que R₃ se selecciona de N-acetilalanoílo, serinoílo, treoninoílo, aspartoílo, glutamoílo, N-(1,3-dimetil)butilaminocarbonilo; N-metil-N-etilaminocarbonilo; N-metilacetilo; 2-N-acetilaminoacetilo; 2-N-acetilaminopropanoílo; 2-N-(2-metilpropanoil)aminoacetilo; 2-amino-3-hidroxiopropanoílo; 2-amino-3-hidroxi-butanoílo; 2-hidroxiacetilaminoacetilo; dimetilaminosulfonilo; hidrógeno; hidroxilo; metoxi; acetoxi; metilo; etilo; propilo; 2-propilo; 2,2-dimetiletilo; alilo; propinilo; aliloxicarbonilo; acetilo, propionilo; isobutirilo; aminometilo; CONH₂; aminoacetilo; aminopropionilo; 2-aminopropionilo; aminocarbonilacetilo; hidroximetilo; 1-hidroxi-etilo; carboxi; 2-hidroxiacetilo; 2-hidroxiopropanoílo; metoximetilo; metoxicarbonilmetilo; metoxicarbonilo; etoxicarbonilo; formilamino; acetilamino; amino; cloro; ciano; nitro; tiol; metiltio; metilsulfonilo; etilsulfonilo; metilsulfenilo; e hidrazido.

25

24. Un compuesto según una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 23, en el que L representa CONR_{1d} y Lp representa

30



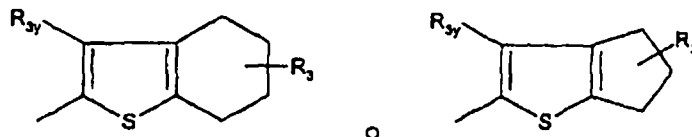
35

25. Un compuesto según la Reivindicación 24, en el que R₃ se selecciona independientemente de hidrógeno; amino; hidroxilo, alquilo(C₁₋₆), alcanoloílo(C₁₋₆), alcano(C₁₋₆)iloxi, alcoxi(C₁₋₅)carboniloalquilo(C₁₋₆), aminoalquilo(C₁₋₆) y ciano.

40

26. Un compuesto según una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 24, en el que L representa CONR_{1d} y Lp representa

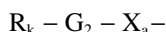
45



50

55

R_{3y} representa R₃ o un grupo de fórmula

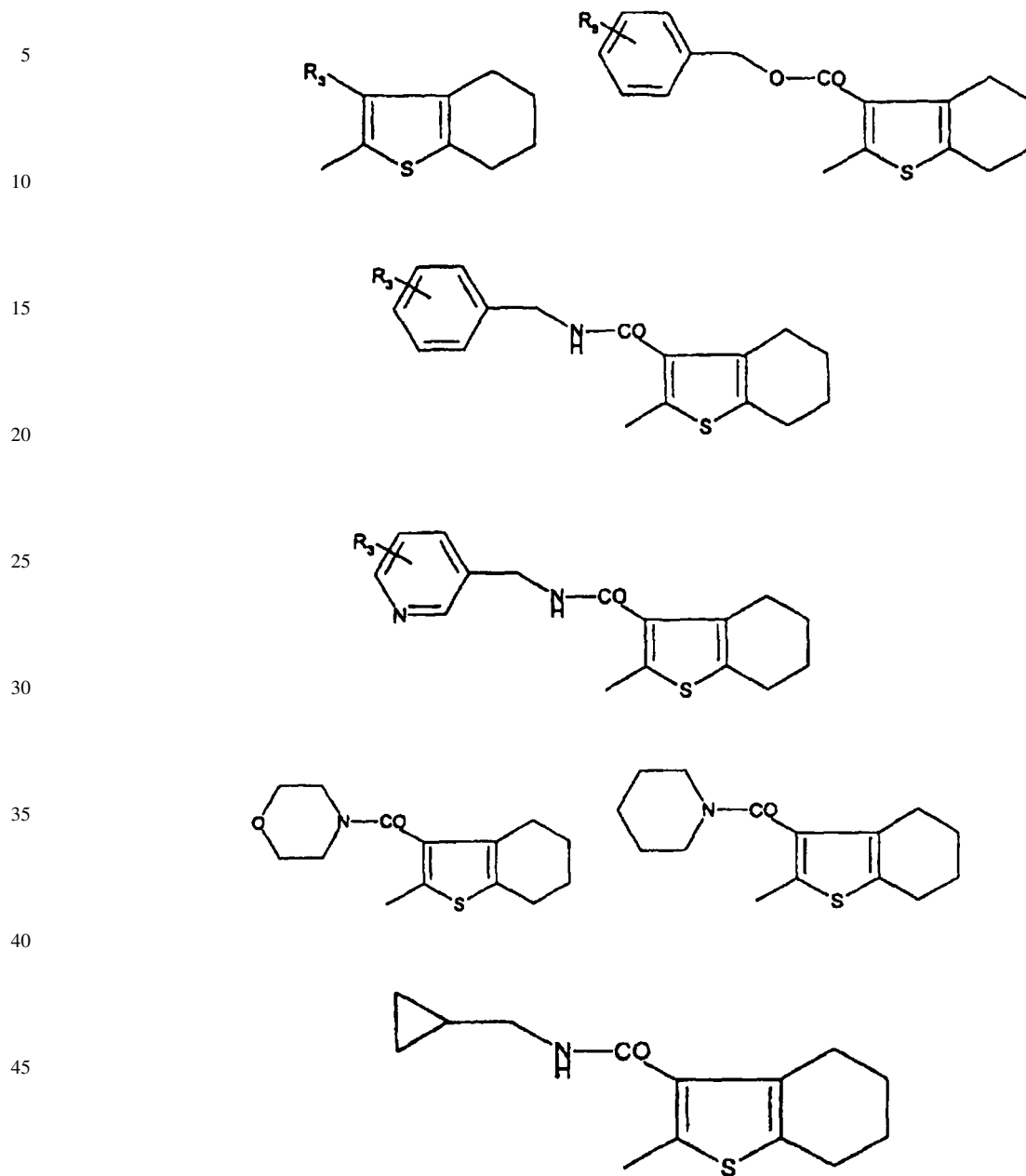


60

en la que G₂ representa un enlace o alcanediílo(C₁₋₃), X_a representa un enlace, CO, OCO, COO, o NHCO, y R_k representa un grupo carbocíclico o heterocíclico, opcionalmente sustituido por R₃.

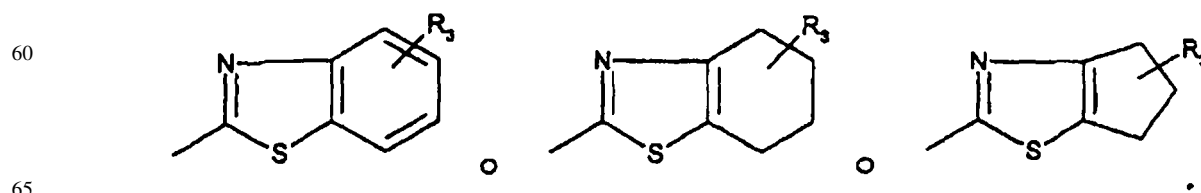
65

27. Un compuesto según la Reivindicación 26, en el que Lp se selecciona de



en el que (i) cuando R_3 está presente como un sustituyente en la posición 3- de un grupo 4,5,6,7-tetrahydrobenzotiofeno, representa un grupo carboxi; un grupo alcoxicarbonilo(C_{1-6}); o un grupo alquilaminocarbonilo(C_{1-6}); y (ii) cuando R_3 está presente como un sustituyente en un grupo fenilo o piridilo, es un átomo de hidrógeno.

55 28. Un compuesto según una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 24, en el que L representa $CONR_{1d}$ y Lp representa

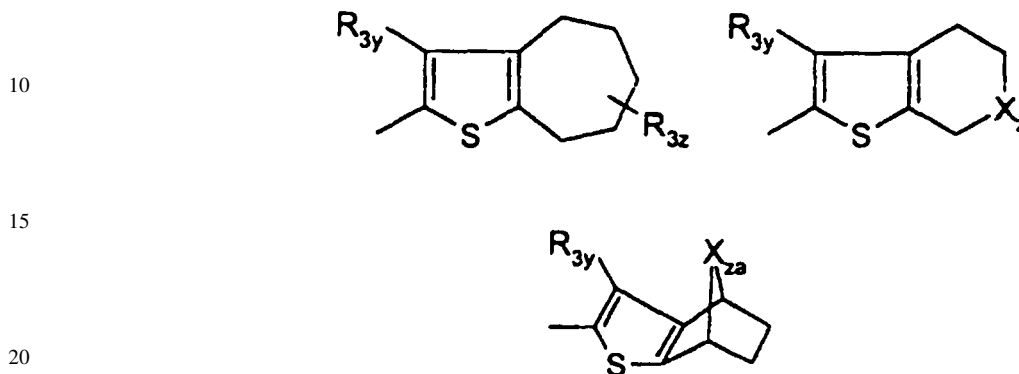


29. Un compuesto según la Reivindicación 28, en el que el grupo heterocíclico está sustituido por uno o dos grupos R_3 .

ES 2 282 192 T3

30. Un compuesto según la Reivindicación 29, en el que cada grupo R_3 se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo(C_{1-6}) y alcoxi(C_{1-6}).

31. Un compuesto según una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 24, en el que L representa $CONR_{1d}$ y L_p representa

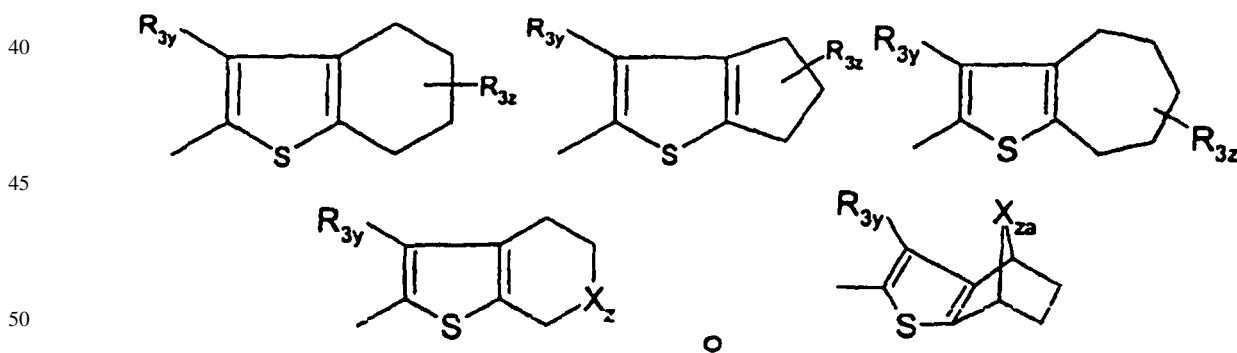


en el que R_{3y} , R_{3z} , X_z y X_{za} son como se definieron anteriormente.

25 32. Un compuesto según la Reivindicación 31, en el que R_{3y} es alcoxi(C_{1-6})carbonilo, N,N-dialquilaminocarbonilo o ciano; R_{3z} es hidrógeno; X_z es O, S o NR_z , R_z es hidrógeno, alcanoílo(C_{1-6}), aminoalcanoílo(C_{1-6}), alcoxi(C_{1-6}) alcanoílo(C_{1-6}), o benciloxicarbonilo; y X_{za} es CH_2 .

30 33. Un compuesto según la Reivindicación 32, en el que L_p es 3-etoxicarbonil-tetrahydro-4H-ciclohepta(b)tien-2-ilo, 3-etoxicarbonil-4,5-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piranilo, 3-etoxicarbonil-4,5-dihidro-5H-tieno[2,3-c]tiopirano, 3-dimetilaminocarbonil-6-benciloxicarboniltetrahidrotieno[2,3-b]piridin-2-ilo, 3-dimetilaminocarboniltetrahidrotieno[2,3-b]piridin-2-ilo, 3-dimetilaminocarbonil-6-acetiltetrahidrotieno[2,3-b]piridin-2-ilo, 3-dimetilaminocarbonil-6-aminoacetiltetrahidrotieno[2,3-b]piridin-2-ilo, 3-dimetilaminocarbonil-6-metoxiacetil-tetrahidrotieno[2,3-b]piridin-2-ilo o 3-etoxicarbonil-tetrahydro-4,7-metanobenzo(b)-tiofen-2-ilo.

35 34. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, en el que L es CONH y L_p es



55 en las que R_{3y} se selecciona de N,N-di-alquil(C_{1-6})aminocarbonilo, dialquil(C_{1-6})aminosulfonilo, alquencil(C_{3-6})oxi-carbonilo, alcanoílo(C_{1-6}), hidroxialcanoílo(C_{1-6}), alcoxi(C_{1-6})alcanoílo(C_{1-6}), alcoxi(C_{1-6})carbonilo, alquil(C_{1-6})sul-fonilo, alquil(C_{1-6})sulfenilo, y $R_k-G_2-X_a$ en el que X_a es CO, OCO, NR_LCO , (donde R_L es alquilo(C_{1-6})), SO_2 o NR_LSO_2 y R_k y G_2 son como se definieron anteriormente, o X_a y G_2 están ambos ausentes y R_k es pirid-2-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, pirazin-2-ilo, pirazin-3-ilo, pirimidin-2-ilo o pirimidin-4-ilo.

60 35. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto según una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 34 junto con al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

36. Un compuesto según una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 34 para uso en terapia.

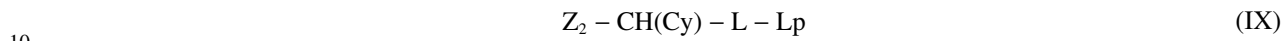
65 37. El uso de un compuesto según una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 34 en la fabricación de un medicamento para uso en un procedimiento de tratamiento de un cuerpo humano o no humano para combatir una afección que responde a un inhibidor de triptasa.

ES 2 282 192 T3

38. El uso según la Reivindicación 37, en el que dicha afección se selecciona de asma, rinitis alérgica, eccema, soriasis, dermatitis atópica, urticaria, artritis reumatoide, conjuntivitis, enfermedad intestinal inflamatoria, inflamación neurogénica, aterosclerosis y cáncer.

5 39. El uso según la Reivindicación 38, en el que dicha afección es asma.

40. Un compuesto de fórmula (IX)



en la que Cy, L y Lp son como se definieron en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 34 y Z_2 es NH_2 o una sal del mismo pero excluyendo los compuestos 4-metil-tiazol-2-amida de fenilglicina y 5-metiltiazol-2-ilmetilamida de fenilglicina.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65