

PETITORIO

Industria y Comercio
SECRETARÍA DE ECONOMÍA



FO. 01 20287 DE SOLICITUD DE PATENTE
2000-3

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 01029207 03033333

Folios: 103

Fecha (VPS): 2001-04-16 16:42:53

Tramite : 682 PATENTES D 1 REGISTRADO/ 411 PRESENTE
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

①

SOLICITUD DE :

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION ✓

Dirección: Filadelfia, Pennsylvania, E.U.A. ✓

Teléfono:

Fax:

E-mail:

Domicilio: Filadelfia, Pennsylvania, E.U.A. ✓

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: GERMAN CASTILLO GRAU ✓

Dirección: Cra. 13 No. 37-43, P. 12 ✓

Teléfono: 2859267

Fax: 2859267

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número 17'017,671TP 2978

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Robert Wells MARQUIS, Jr-Daniel
Frank WEBER-Yu HUI-Maxwell David CUMMINGS
Scott Kevin THOMPSON-Dennis Spring YAMASHITA
Dirección:

Teléfono:

Fax:

E-mail:

Domicilio: Wayne, Pennsylvania, E.U.A-Ambler, Pen-
sylvania, E.U.A-Wayne, Pennsylvania, E.U.A ✓

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número _____

⑤

Título (54) INHIBIDORES DE PROTEASA ✓

⑥

Clasificación Internacional (51) A61K 31/55

⑦

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

E.U.A.

E.U.A.

(32) Fecha

Abril 18, 2000 ✓

Marzo 7, 2001 ✓

(31) Número de Solicitud

60/198.493

60/273.811

Fuente: Convención de París.

⑧

Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los:

6 meses ☐

12 meses ☐

18 meses ☐

Otro ☐

⑨

Comprobante de pago No. 23700 y 23303

Fecha _____

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

- 2 -

continuación del Numeral (4) INVENTOR (ES)

Domicilio : Strafford, Pennsylvania, Estados Unidos de América -
Phoenixville, Pennsylvania, Estados Unidos de América
Wayne, Pennsylvania, Estados Unidos de América

3

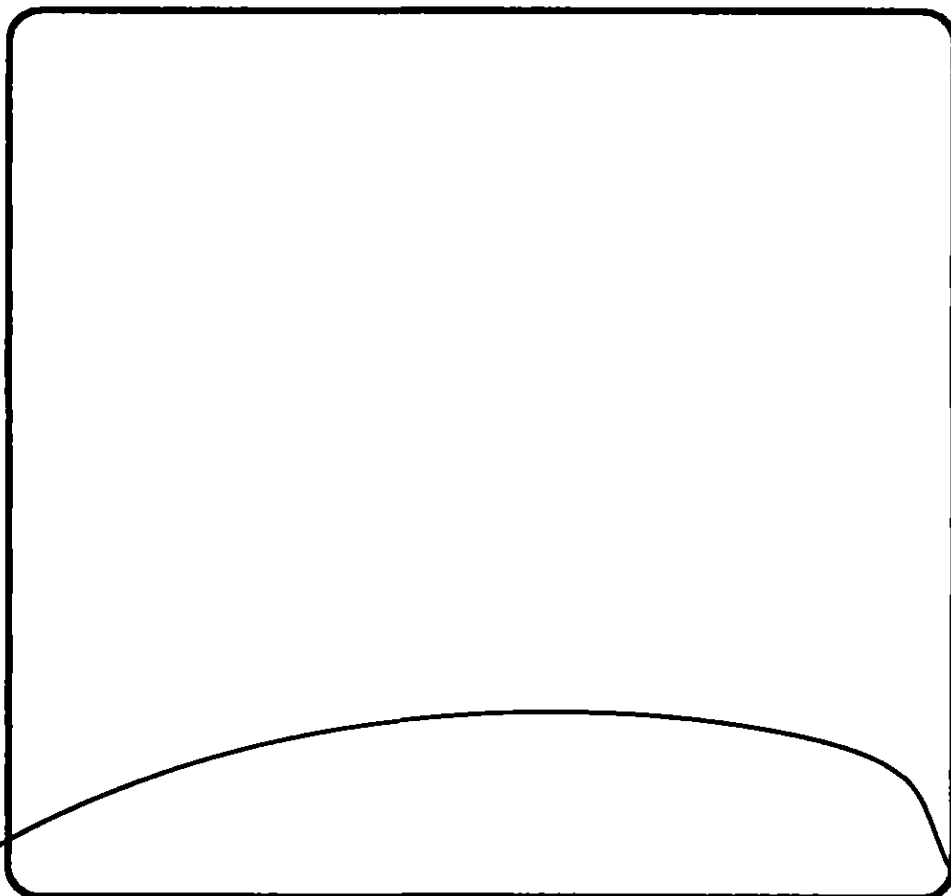
10

ANEXOS

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☐ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. PODER No. 15.479
- ☐ Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Descripción de la invención.
- ☐ Una o más reivindicaciones.
- ☐ Dibujos y/o planos necesarios
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Ante final 12x12.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

NOMBRE: GERMAN CASTILLO GRAU

FIRMA:

C.C. 17'017.671 T.R. 2978

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.



2

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 01029287 03300000

Folios: 103

Fecha (AMD): 2001-04-16 16:42:53

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRADO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 1 - 23,300
FECHA : ABRIL 10 DE 2001

C O P I A

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CASTILLO GRAU Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	2544144	10/04/2001	2,896,480.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	356,6 .00
		TOTAL :	\$ 356,640.00

SOM: TRESCIENTOS CINCUENTA Y SEIS MIL SEISCIENTOS CUARENTA PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-7

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 1 - 23,303
FECHA : ABRIL 10 DE 2001

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 01029287 00000000
Fecha (RCD): 2001-04-16 16:42:53
Trámite : 602 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
C U I -

Folios: 103

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CASTILLO GRAY Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	2544144	10/04/2001	2,896,480.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50003-01-01	SOLICITUDES	
		02 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	100,000.00
		TOTAL :	\$ 100,000.

SON: CIENTO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

INHIBIDORES DE PROTEASAS

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere, en general, al uso de 4-aminoazepan-3-onas inhibidoras de proteasas, particularmente tales inhibidores de catepsina S, en el tratamiento de enfermedades en las que está implicada la catepsina S, especialmente tratamiento o prevención de enfermedades autoinmunitarias; tratamiento o prevención de una enfermedad causada por la formación de lesiones ateroscleróticas y complicaciones que surgen a partir de ellas; y enfermedades que requieren para su terapia inhibición de una respuesta inmunitaria restringida al complejo principal de histocompatibilidad (MHC, por la sigla inglesa *Main Histocompatibility Complex*) de clase II, inhibición de una respuesta asmática, inhibición de una respuesta alérgica, inhibición de una respuesta inmunitaria contra un órgano o tejido trasplantado, o inhibición de actividad de elastasa en ateroma; y nuevos compuestos para uso con ellos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las catepsinas son una familia de enzimas que forman parte de la superfamilia papáinica de cisteína-proteasas. Las catepsinas K, B, H, L, N y S han sido descritas en la bibliografía científica.

Las catepsinas funcionan en el proceso fisiológico natural de la degradación de proteínas en los animales, incluidos los seres humanos, p.ej. en la degradación del tejido conjuntivo. Sin embargo, los niveles elevados de estas enzimas en el cuerpo pueden dar como resultado situaciones patológicas que conducen a enfermedad. Así, las catepsinas han sido implicadas como agentes causantes en diversas enfermedades, entre ellas pero sin limitación, infecciones por *Pneumocystis carinii*, *Trypanosoma cruzi*, *Trypanosoma brucei* y *Crithidia fusciculata*; así como en esquistosomosis, malaria, metástasis tumoral, leucodistrofia metacromática, distrofia muscular, amitrofia y similares. Véase el documento de publicación internacional número WO 94/04172, publicado el 3 de marzo de 1994, y las referencias allí citadas. Véase también el documento de solicitud de patente europea EP 0 603 873 A1, y las referencias allí citadas. Dos cisteína-proteasas bacterianas de *P. gingivallis*, denominadas gingipainas, han sido implicadas en la patogénesis de gingivitis. Potempa, J., y col. (1994) *Perspectives in Drug Discovery and Design*, 2, 445-458. Se cree que la catepsina K desempeña un papel causante en enfermedades de pérdida excesiva de hueso o cartilago. Véase el documento de publicación internacional número WO 97/16433, publicado el 9 de mayo de 1997, y las referencias allí citadas.

Los niveles patológicos de catepsina S han sido implicados en diversas enfermedades. Por ejemplo, ratones tratados con inhibidor exhibieron respuesta atenuada de los

anticuerpos, lo que indica que una inhibición selectiva de catepsina S puede proporcionar una estrategia terapéutica para los procesos del asma y de las enfermedades autoinmunitarias. Riese, Richard J. y col., *J. Clin. Invest.* 1998 101(11), 2351-2363. Así, la inhibición selectiva de catepsina S puede proporcionar un tratamiento eficaz para enfermedades que requieren, ya sea para su terapia o prevención: la inhibición de una respuesta inmunitaria restringida a MHC de clase II; tratamiento y/o prevención de una enfermedad autoinmunitaria tal como artritis reumatoide, esclerosis múltiple, diabetes de manifestación infantil y juvenil, lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso discoide, pénfigo vulgar, penfigoide, enfermedad de Grave, miastenia grave, tiroiditis de Hashimoto, esclerodermia, dermatomiositis, enfermedad de Addison, anemia perniciosa, mixedema primario, hipertiroidismo, gastritis atrófica autoinmunitaria, síndrome de rigidez corporal (*stiff-man*), síndrome de Goodpasture, oftalmia simpática, uveitis facógena, anemia hemolítica autoinmunitaria, púrpura trombocitopénica idiopática, leucopenia idiopática, cirrosis biliar primaria, hepatitis crónica activa, cirrosis críptógena, colitis ulcerosa, síndrome de Sjogren y enfermedad mixta del tejido conjuntivo; inhibición de una respuesta asmática; inhibición de una respuesta alérgica; inhibición de respuesta inmunitaria contra órgano o tejido trasplantado (véase I. Roitt, J. Brostoff, D. Male, *Immunology*, quinta edición, 1998, p. 368; R. J. Riese y col., *Immunity*, 1996, 4, 357-366; GP Shi y col. *Immunity* 1999, 10, 197-206; T. Nakagawa y col., *Immunity* 1999, 10, 207-217; y el documento de publicación internacional nº WO 97/40066); inhibición de actividad de elastasa en ateroma; y tratamiento o prevención de una enfermedad causada por la formación de lesiones ateroscleróticas o complicaciones que surgen a consecuencia de ellas (G. K. Sukhova, y col., *J. Clin. Invest.* 1998, 102, 576).

Se conocen varias clases de inhibidores de cisteína-proteasas. Palmer y col. (1995) *J. Med. Chem.*, 38, 3193, describen ciertas vinilsulfonas que inhiben de manera irreversible cisteína-proteasas, tales como las catepsinas B, L, S, O2 y cruzaina. También se ha dado a conocer que otras clases de compuestos, tales como aldehídos, nitrilos, compuestos α -cetocarbónicos, halometilcetonas, diazometilcetonas, (aciloxi)metilcetonas, sales de cetometilsulfonio y compuestos epoxisuccinílicos, inhiben cisteína-proteasas. Véase Palmer, *id.*, y las referencias allí citadas.

El documento de patente U.S. nº 4.518.528 describe peptidilfluorometilcetonas como inhibidores irreversibles de cisteína-proteasa. El documento de solicitud de patente internacional publicada nº WO 94/04172, y los documentos de solicitud de patente europea núms. EP 0 525 420 A1, EP 0 603 873 A1, y EP 0 611 756 A2 describen alcoximetil- y mercaptometil-cetonas que inhiben las cisteína-proteasas conocidas como catepsinas B, H y L. El documento de solicitud de patente internacional nº PCT/US94/08868 y el documento de solicitud de patente europea nº EP 0 623 592 A1 describen alcoximetil- y mercaptometilcetonas que inhiben la cisteína proteasa conocida como IL-1 β -convertasa. También se han

descrito las alcoximetil- y mercaptometil-cetonas como inhibidores de la serina-proteasa conocida como quininogenasa (documento de solicitud de patente internacional n° PCT/GB91/01479).

Los azapéptidos que están diseñados para suministrar el azaaminoácido al sitio activo de las serina-poteasas, y que poseen un buen grupo saliente, están descritos por Elmore y col., *Biochem. J.*, 1968, 107, 103, Garker y col., *Biochem. J.*, 1974, 139, 555, Gray y col., *Tetrahedron*, 1977, 33, 837, Gupton y col., *J. Biol. Chem.* 1984, 259, 4279, Powers y col., *J. Biol. Chem.*, 1984, 259, 4288, y se sabe que inhiben serina-proteasas. Además, *J. Med. Chem.* 1992, 35, 4279, describe ciertos ésteres de azapéptidos como inhibidores de cisteína proteasas.

La antipaína y la leupeptina se describen como inhibidores reversibles de cisteína-proteasa en McConnell y col., *J. Med. Chem.*, 33, 86; y también se han descrito como inhibidores de serina-proteasa en Umezawa y col., 45 *Meth. Enzymol.* 678. E64 y sus análogos sintéticos también son inhibidores bien conocidos de cisteína-proteasas (Barrett, *Biochem. J.*, 201, 189 y Grinde, *Biochem. Biophys. Acta.*, 701, 328).

Las 1,3-diamido-propanonas han sido descritas como agentes analgésicos en los documentos de patente U.S. 4.749.792 y 4.638.010.

Diversos inhibidores de cisteína- y serina-proteasas, especialmente de catepsina K, han sido descritos en el documento de publicación internacional número WO 97/16433, publicado el 9 de mayo de 1997.

Ahora se ha descubierto que ciertos compuestos 4-aminoazepan-3-ónicos inhiben catepsina S y son útiles en el tratamiento de enfermedades en las que está implicada la catepsina S.

COMPENDIO DE LA INVENCION

Un objeto de la presente invención es proporcionar métodos de tratamiento que utilizan 4-aminoazepan-3-onas de fórmula I como inhibidores carbonílicos de proteasas que inhiben catepsina S, y que son útiles para tratar enfermedades que pueden modificarse terapéuticamente por alteración de la actividad de catepsina S.

En un aspecto particular, los métodos de esta invención son especialmente útiles para tratamiento o prevención de enfermedades autoinmunitarias; tratamiento o prevención de una enfermedad causada por la formación de lesiones ateroscleróticas y complicaciones que surgen a partir de ellas; y enfermedades que requieren para su terapia inhibición de una clase de respuesta inmunitaria restringida a MHC de clase II, inhibición de una respuesta asmática, inhibición de una respuesta alérgica, inhibición de una respuesta inmunitaria contra un órgano o tejido trasplantado, o inhibición de actividad de elastasa en ateroma.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos para uso

en los presentes métodos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

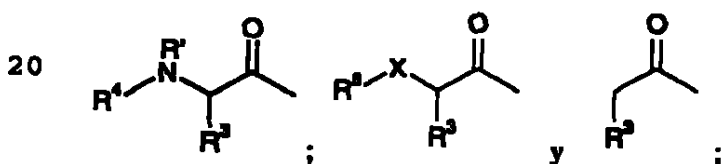
La presente invención proporciona un método para inhibir catepsina S que comprende administrar a un animal, particularmente un mamífero, lo más particularmente un ser humano que necesita de ello, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I:



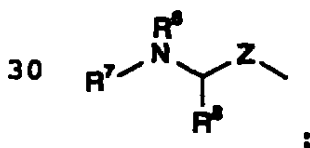
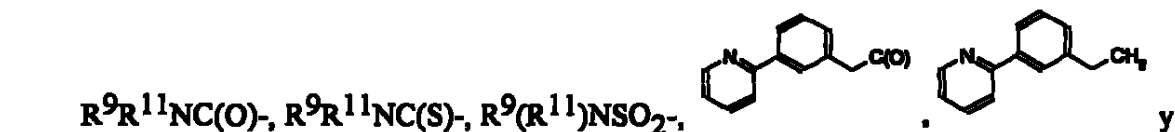
15

en la que:

R¹ se selecciona del grupo formado por:



R² se selecciona del grupo formado por: H, alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₀₋₆, Ar-alquilo C₀₋₆, Het-alquilo C₀₋₆, R⁹C(O)-, R⁹C(S)-, R⁹SO₂-, R⁹OC(O)-,



R³ se selecciona del grupo formado por: H, alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₀₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, Het-alquilo C₀₋₆, Ar-alquilo C₀₋₆, Ar-Ar-alquilo C₀₋₆, Ar-Het-alquilo C₀₋₆, Het-Ar-alquilo C₀₋₆ y Het-Het-alquilo C₀₋₆;

35 R³ y R¹ pueden estar conectados para formar un anillo de pirrolidina, piperidina o morfolina;

R^4 se selecciona del grupo formado por: H, alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{0-6} , Ar-alquilo C_{0-6} , Het-alquilo C_{0-6} , $R^5C(O)-$, $R^5C(S)-$, R^5SO_2- , $R^5OC(O)-$, $R^5R^{13}NC(O)-$ y $R^5R^{13}NC(S)-$;

R^5 se selecciona del grupo formado por H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{0-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6} ;

R^6 se selecciona del grupo formado por: H, alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{0-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6} ;

R^7 se selecciona del grupo formado por: H, alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{0-6} , Ar-alquilo C_{0-6} , Het-alquilo C_{0-6} , $R^{10}C(O)-$, $R^{10}C(S)-$, $R^{10}SO_2-$, $R^{10}OC(O)-$, $R^{10}R^{14}NC(O)-$ y $R^{10}R^{14}NC(S)-$;

R^8 se selecciona del grupo formado por H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , Het-alquilo C_{0-6} y Ar-alquilo C_{0-6} ;

R^9 se selecciona del grupo formado por: alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{0-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6} ;

R^{10} se selecciona del grupo formado por: alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{0-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6} ;

R^{11} se selecciona del grupo formado por: H, alquilo C_{1-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6} ;

R^{12} se selecciona del grupo formado por: H, alquilo C_{1-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6} ;

R^{13} se selecciona del grupo formado por: H, alquilo C_{1-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6} ;

R^{14} se selecciona del grupo formado por: H, alquilo C_{1-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6} ;

R' se selecciona del grupo formado por: H, alquilo C_{1-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6} ;

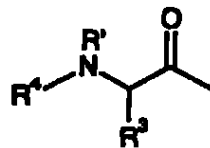
R'' se selecciona del grupo formado por: H, alquilo C_{1-6} , Ar-alquilo C_{0-6} o Het-alquilo C_{0-6} ;

R''' se selecciona del grupo formado por: H, alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{0-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6} ;

X se selecciona del grupo formado por: CH_2 , S y O;

Z se selecciona del grupo formado por: $C(O)$ y CH_2 ;

y sus sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables.



En los compuestos de fórmula I, R^1 es preferiblemente

En tales

compuestos:

R^3 se selecciona del grupo formado por: H, alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{0-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , Het-alquilo C_{0-6} y Ar-alquilo C_{0-6} , preferiblemente cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{0-6} y alquilo C_{1-6} , especialmente seleccionado del grupo formado por: ciclohexilmetilo y 2,2-dimetilpropilo, más preferiblemente cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{0-6} , lo más preferiblemente ciclohexilmetilo;

R^4 se selecciona del grupo formado por: H, alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{0-6} , Ar-alquilo C_{0-6} , Het-alquilo C_{0-6} , $R^5C(O)-$, $R^5C(S)-$, R^5SO_2- , $R^5OC(O)-$, $R^5R^{13}NC(O)-$ y $R^5R^{13}NC(S)-$, preferiblemente $R^5C(O)-$;

R^5 se selecciona del grupo formado por: alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{0-6} , Ar-alquilo C_{0-6} o Het-alquilo C_{0-6} . Preferiblemente R^5 se selecciona del grupo formado por: alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{0-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6} . Más preferiblemente R^5 se selecciona del grupo formado por:

furanilo, especialmente furan-2-ilo y furan-3-ilo, más especialmente furanilo sustituido con arilo, todavía más especialmente 5-(4-clorofenil)furan-2-ilo y 5-(3-trifluorometilfenil)furan-2-ilo;

benzofuranilo, especialmente benzofuran-2-ilo, más especialmente benzofuranilo sustituido con alcoxi C_{1-6} , particularmente 5,6-dimetoxibenzofuran-2-ilo y 5-(2-morfolin-4-iletoxi)benzofuran-2-ilo;

tiofenilo, especialmente tiofen-3-ilo y tiofen-2-ilo, más especialmente Het-alquilo C_{0-6} -tiofenilo; particularmente 5-piridin-2-il-tiofen-2-ilo, más especialmente alquil C_{1-6} -tiofenilo, particularmente 5-metiltiofen-2-ilo y 3-metiltiofen-2-ilo; más especialmente alcoxi C_{1-6} -tiofenilo, particularmente 3-etoxitiofen-2-ilo;

furo[3,2-b]piridin-2-ilo, especialmente alquil C_{1-6} -furo[3,2-b]piridin-2-ilo, más especialmente 3-metilfuro[3,2-b]piridin-2-ilo;

tiazolilo, especialmente tiazol-5-ilo, más especialmente Het-alquil C_{0-6} -tiazolilo, particularmente 4-metil-2-piridin-2-iltiazol-5-ilo;

fenilo, especialmente fenilo sustituido con halógeno, particularmente bromofenilo, más particularmente 4-bromofenilo;

ciclobutilo;

ciclopentilo;

tetrahidrofuranilo, tetrahidrofuran-2-ilo;

selenofenilo, especialmente selenofen-2-ilo; y

tieno[3,2-b]tiofenilo, especialmente tieno[3,2-b]tiofen-2-ilo.

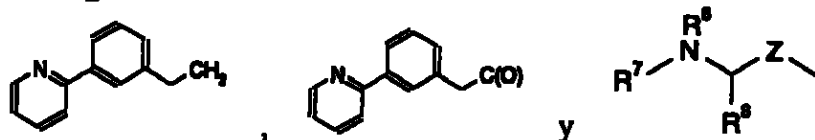
R' se selecciona del grupo formado por: H, alquilo C_{1-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6} , preferiblemente H.

R'' se selecciona del grupo formado por: H, alquilo C_{1-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-

alquilo C₀₋₆, preferiblemente H.

En los compuestos de fórmula I, R² se selecciona del grupo formado por: H, alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₀₋₆, Ar-alquilo C₀₋₆, Het-alquilo C₀₋₆, R⁹C(O)-, R⁹C(S)-, R⁹SO₂-, R⁹OC(O)-, R⁹R¹¹NC(O)-, R⁹R¹¹NC(S)-, R⁹R¹¹NSO₂-,

5



Preferiblemente, R² se selecciona del grupo formado por: R⁹SO₂ y alquilo C₁₋₆. Cuando R² es alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ es preferiblemente propilo. R² es lo más preferiblemente R⁹SO₂.

10

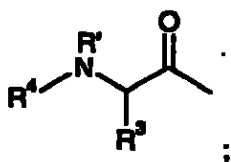
R⁹ se selecciona del grupo formado por: alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₀₋₆, Ar-alquilo C₀₋₆ y Het-alquilo C₀₋₆, preferiblemente Het-alquilo C₀₋₆, más preferiblemente piridinilo y 1-oxipiridinilo. Cuando R² es R⁹SO₂, R⁹ se selecciona aún más preferiblemente del grupo formado por: piridin-2-ilo y 1-oxipiridin-2-ilo. Lo más preferiblemente, R⁹ es piridin-2-ilo.

15

Son más preferidos compuestos de Fórmula I en la que:

R¹ es

20



R² es R⁹SO₂;

25

R³ es cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₀₋₆;

R⁴ es R⁵C(O);

R⁵ es Het-alquilo C₀₋₆;

R⁹ es Het-alquilo C₀₋₆;

R' es H

30

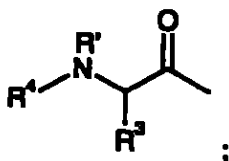
R'' es H; y

R''' es alquilo C₁₋₆.

Aún más preferidos son compuestos de Fórmula I en la que:

R¹ es:

35



R^2 es R^9SO_2 ;

R^3 es ciclohexilmetilo;

R^4 es $R^5C(O)$;

5 R^5 se selecciona del grupo formado por: furanilo, especialmente furan-2-ilo, y tiofenilo, especialmente tiofen-3-ilo;

R^9 se selecciona del grupo formado por: piridin-2-ilo y 1-oxipiridin-2-ilo, preferiblemente piridin-2-ilo;

R' Es H;

10 R'' es H; y

R''' se selecciona del grupo formado por: H y alquilo C_{1-6} . Cuando R''' es alquilo C_{1-6} , R''' está:

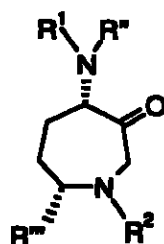
especialmente seleccionado del grupo formado por: metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo, más especialmente metilo;

15 preferiblemente seleccionado del grupo formado por: 5-, 6- ó 7-alquilo C_{1-6} , especialmente seleccionado del grupo formado por: 5-, 6- ó 7-metilo, -etilo, -propilo, -butilo, -pentilo y -hexilo, más especialmente seleccionado del grupo formado por: 5-, 6- ó 7-metilo;

más preferiblemente seleccionado del grupo formado por: 6- ó 7-alquilo C_{1-6} ,
20 especialmente seleccionado del grupo formado por: 6- ó 7-metilo, -etilo, -propilo, -butilo, -pentilo y -hexilo, más especialmente seleccionado del grupo formado por: 6- ó 7-metilo;

todavía más preferiblemente *cis*-7-alquilo C_{1-6} como se muestra en la Fórmula Ia:

25



Ia

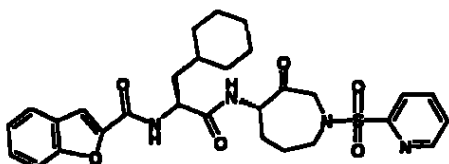
30

en la que R''' es alquilo C_{1-6} , especialmente seleccionado del grupo formado por: metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo;

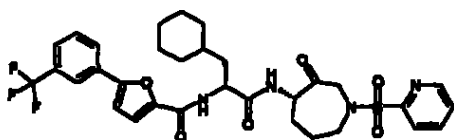
lo más preferiblemente *cis*-7-metilo, como se muestra en la Fórmula Ia, en la que R''' es metilo.

35

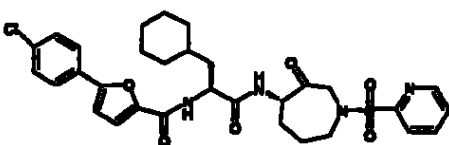
Son particularmente preferidos para uso en la presente invención los compuestos de Fórmula I seleccionados del siguiente grupo:



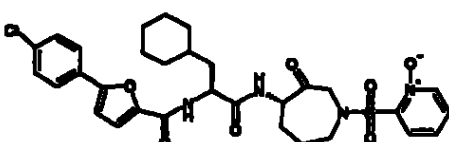
- 5 {(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido benzofuran-2-carboxílico;



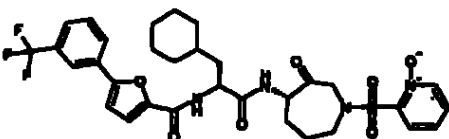
- 10 {(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido 5-(3-trifluorometilfenil)furan-2-carboxílico;



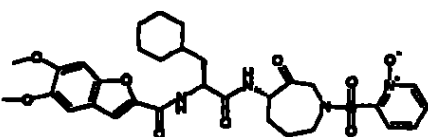
- 15 {(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido 5-(4-clorofenil)furan-2-carboxílico;



- 20 {(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(1-oxipiridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido 5-(4-clorofenil)furan-2-carboxílico;

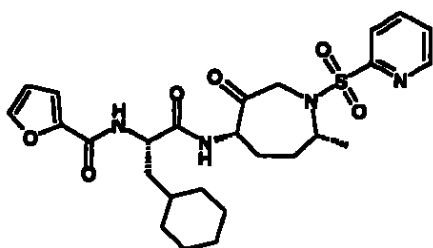


- 30 {(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(1-oxipiridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido 5-(3-trifluorometilfenil)furan-2-carboxílico;



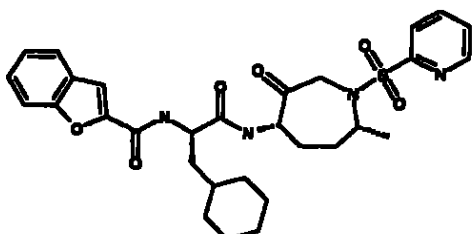
- 35 {(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(1-oxipiridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido 5,6-dimetoxibenzofuran-2-carboxílico;

5



{{(S)-2-ciclohexil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-etil}amida de ácido furan-2-carboxílico;

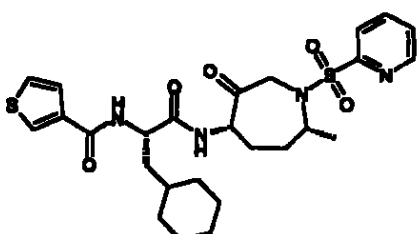
10



15

{{(S)-2-ciclohexil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-etil}amida de ácido benzofuran-2-carboxílico;

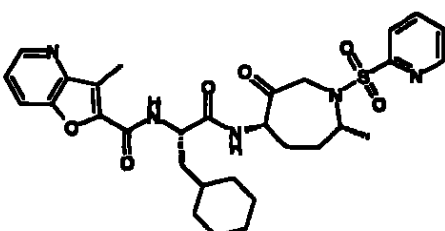
20



25

{{(S)-2-ciclohexil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-etil}amida de ácido tiofen-3-carboxílico;

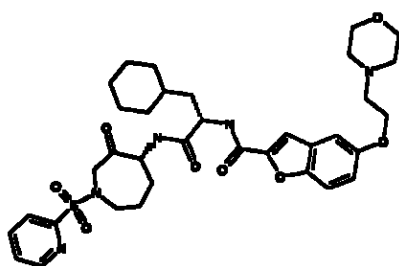
30



35

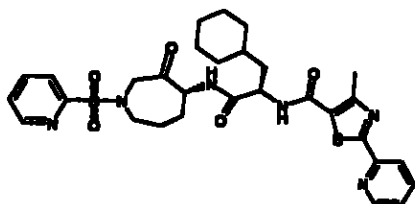
{{(S)-2-ciclohexil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-etil}amida de ácido 3-metilfuro[3,2-]piridin-2-carboxílico;

5



{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido
5-(2-morfolin-4-iletoxi)benzofuran-2-carboxílico;

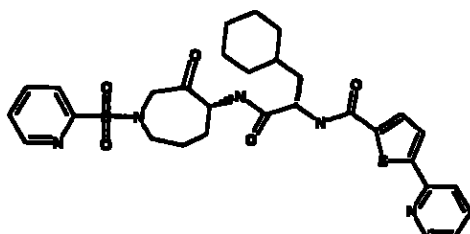
10



15

{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido
4-metil-2-piridin-2-iltiazol-5-carboxílico;

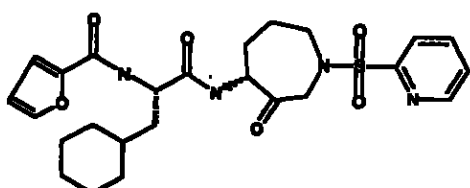
20



25

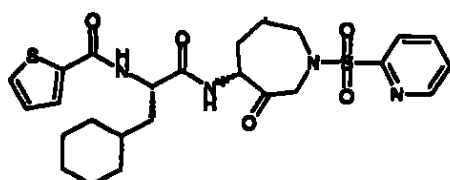
{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido
5-piridin-2-iltiofen-2-carboxílico;

30

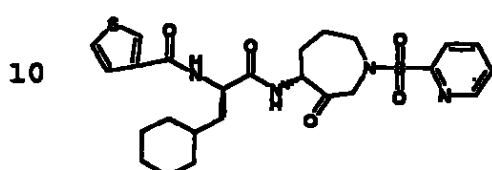


35

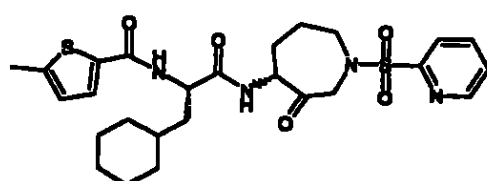
{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido
furan-2-carboxílico;



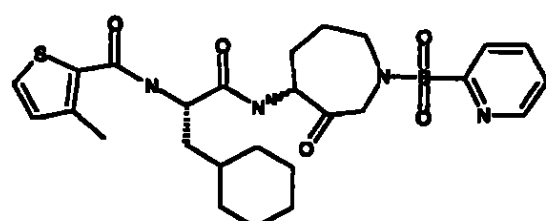
- 5 **{{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoyl]etil}amida de ácido tiofen-2-carboxílico;**



- 10 **{{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoyl]etil}amida de ácido tiofen-3-carboxílico;**

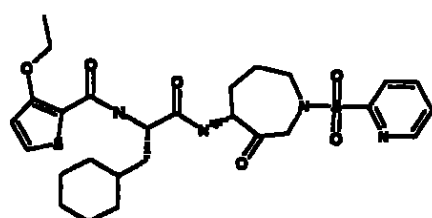


- 15 **{{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoyl]etil}amida de ácido 5-metiltiofen-2-carboxílico;**



- 20 **{{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoyl]etil}amida de ácido 3-metiltiofen-2-carboxílico;**

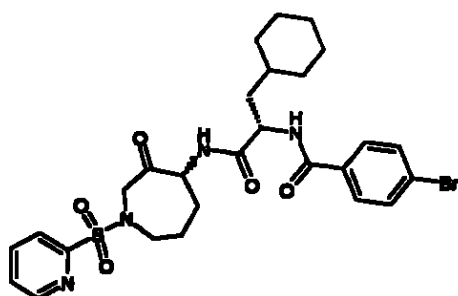
25



30

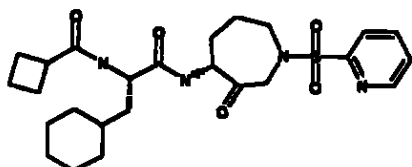
- 35 **{{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoyl]etil}amida de ácido 3-etoxitiofen-2-carboxílico;**

5



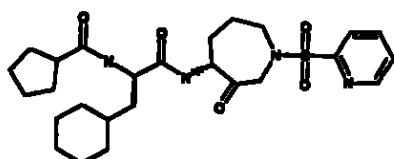
4-bromo-N-((S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoyl]etil)-benzamida;

10



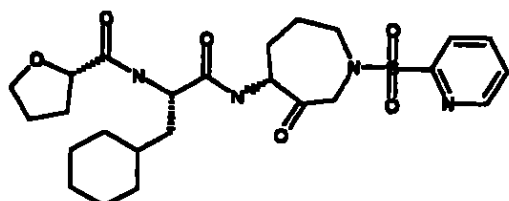
15 ((S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoyl]etil}amida de ácido ciclobutanocarboxílico;

20



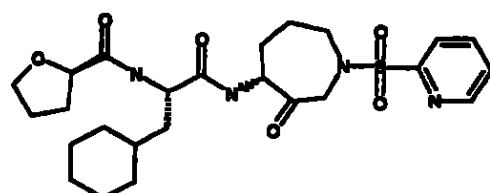
((S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoyl]etil}amida de ácido ciclopentanocarboxílico;

25

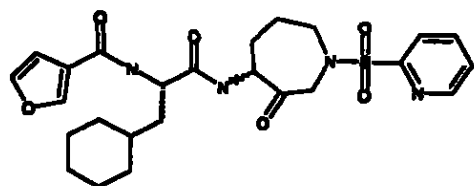


30 ((S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoyl]etil}amida de ácido (S)-tetrahidrofuran-2-carboxílico;

35



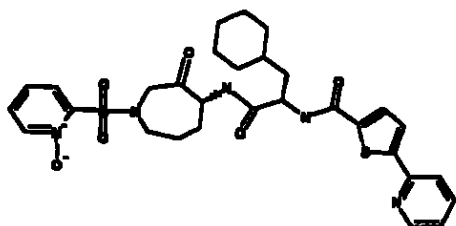
((S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoyl]etil}amida de ácido (R)-tetrahidrofuran-2-carboxílico;



5

{{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido furan-3-carboxílico;

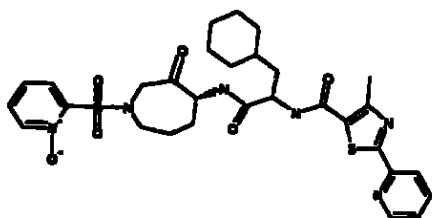
10



15

{{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(1-oxipiridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido 5-piridin-2-iltiofen-2-carboxílico;

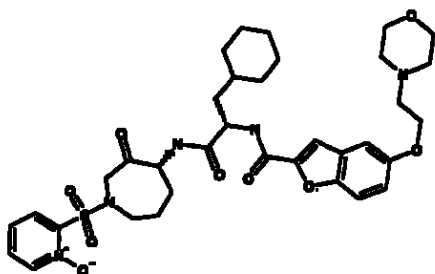
20



25

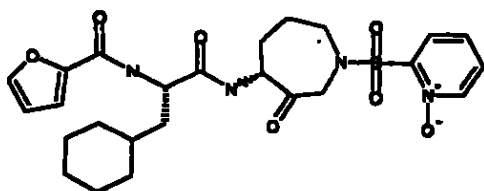
{{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(1-oxipiridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido 4-metil-2-piridin-2-iltiazol-5-carboxílico;

30



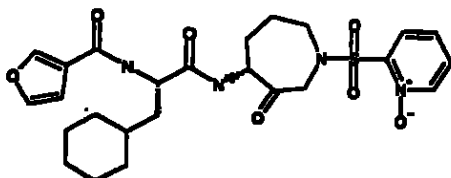
35

{{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(1-oxipiridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido 5-(2-morfolin-4-iletoxi)benzofuran-2-carboxílico;



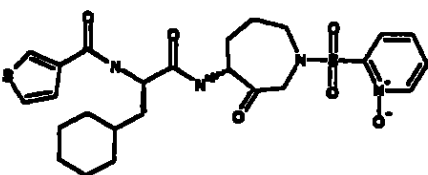
5

{{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(1-oxipiridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido furan-2-carboxílico;



10

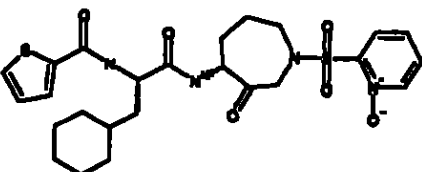
{{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(1-oxipiridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido furan-3-carboxílico;



15

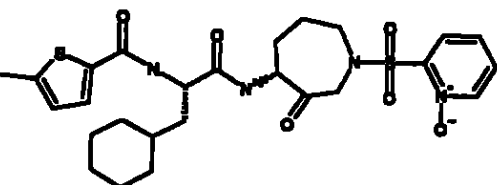
{{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(1-oxipiridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido tiofen-3-carboxílico;

20



25

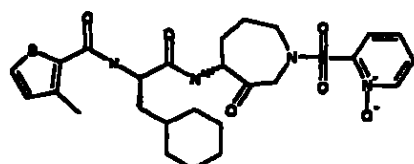
{{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(1-oxipiridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido tiofen-2-carboxílico;



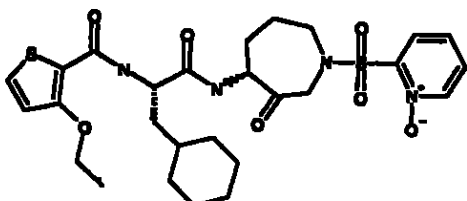
30

{{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(1-oxipiridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido 5-metiltiofen-2-carboxílico;

35



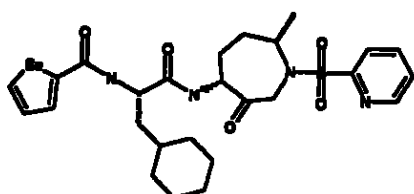
- 5 {(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(1-oxipiridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido 3-metiltiofen-2-carboxílico;



10

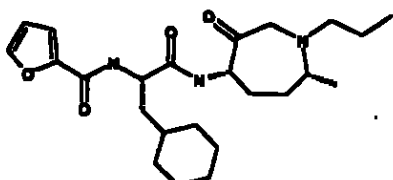
- {(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(1-oxipiridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido 3-etoxitiofen-2-carboxílico;

15



20

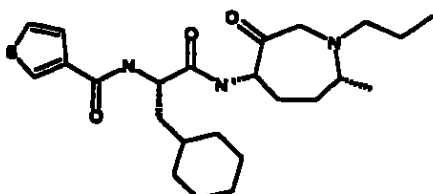
- {(S)-2-ciclohexil-1-[(R)-7-metil-3-oxo-1-(piridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoil]etil}-amida de ácido selenofen-2-carboxílico;



25

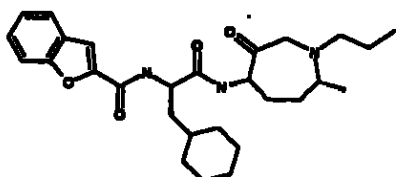
- [(S)-2-ciclohexil-1-((4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-propilazepan-4-ilcarbamoil)etil]amida de ácido furan-2-carboxílico;

30

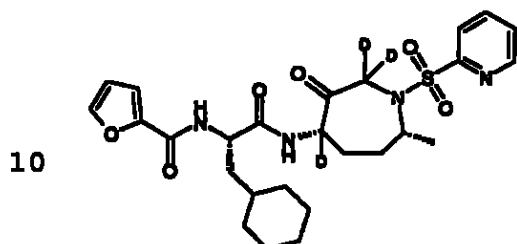


35

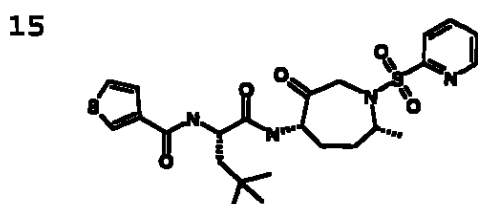
- [(S)-2-ciclohexil-1-((4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-propilazepan-4-ilcarbamoil)etil]amida de ácido tiofen-3-carboxílico;



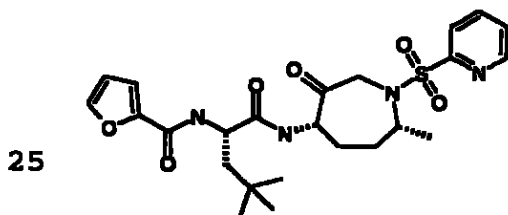
- 5 [(S)-2-ciclohexil-1-((4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-propilazepan-4-ilcarbamoil)etil]amida de ácido benzofuran-2-carboxílico;



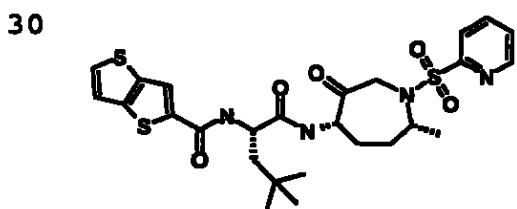
- 10 {(S)-2-ciclohexil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-etil}amida de ácido 2,2,4-trideutero-furan-2-carboxílico;



- 15 {(S)-3,3-dimetil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-butil}amida de ácido tiofen-3-carboxílico;



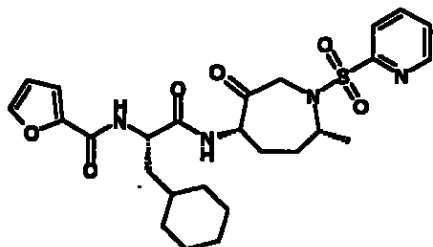
- 20 {(S)-3,3-dimetil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-butil}amida de ácido furan-2-carboxílico; y



- 30 {(S)-3,3-dimetil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-butil}amida de ácido tieno[3,2-b]tiofen-2-carboxílico;

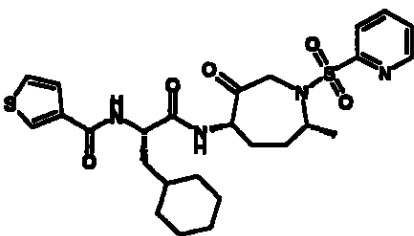
Son más particularmente preferidos para uso en la presente invención los compuestos de Fórmula I seleccionados del siguiente grupo:

5



10 {(S)-2-ciclohexil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-etil}amida de ácido furan-2-carboxílico; y

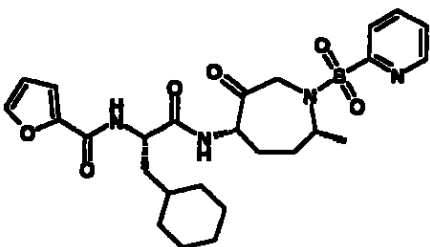
15



20 {(S)-2-ciclohexil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-etil}amida de ácido tiofen-3-carboxílico.

El siguiente compuesto de Fórmula I es el más preferido para uso en la presente invención:

25



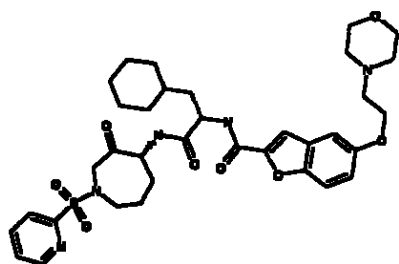
30

{(S)-2-ciclohexil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-etil}amida de ácido furan-2-carboxílico.

La presente invención proporciona los siguientes nuevos compuestos:

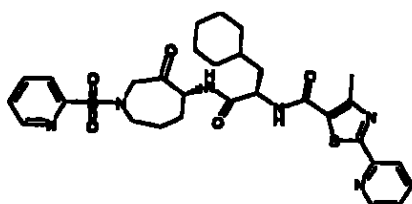
24

5



{{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido 5-(2-morfolin-4-iletoxi)benzofuran-2-carboxílico;

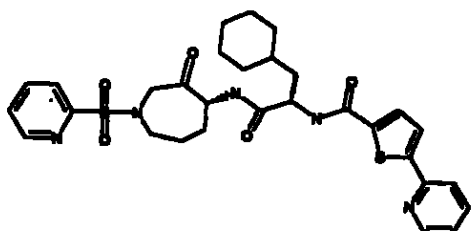
10



15

{{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido 4-metil-2-piridin-2-iltiazol-5-carboxílico;

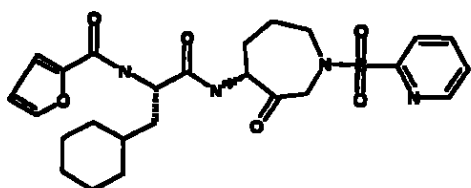
20



25

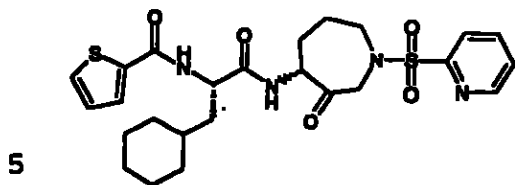
{{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido 5-piridin-2-iltiofen-2-carboxílico;

30

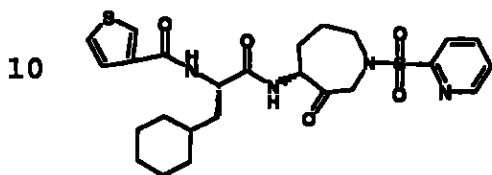


35

{{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido furan-2-carboxílico;

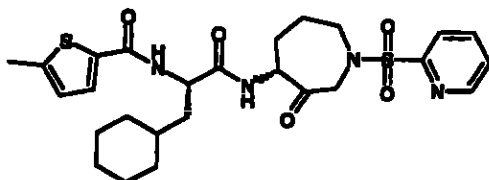


{{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido tiofen-2-carboxílico;

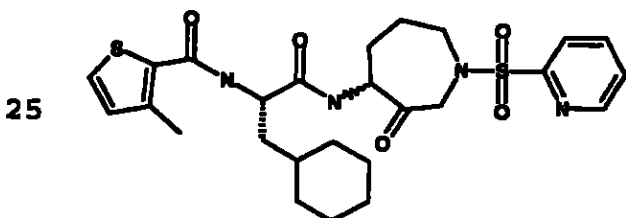


{{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido tiofen-3-carboxílico;

15

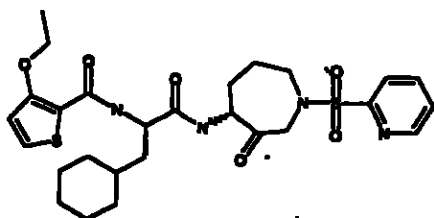


20 {{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido 5-metiltiofen-2-carboxílico;

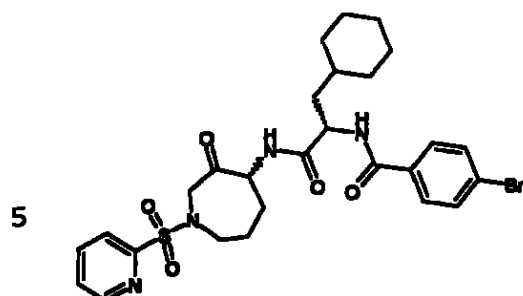


{{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido 3-metiltiofen-2-carboxílico;

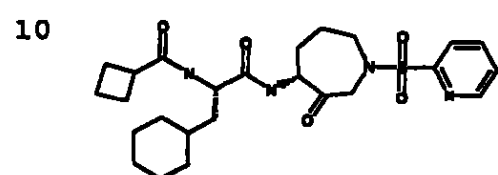
30



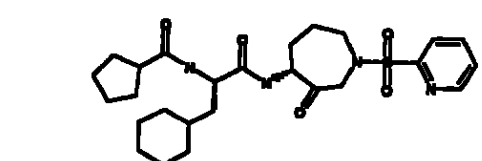
35 {{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido 3-etoxitiofen-2-carboxílico;



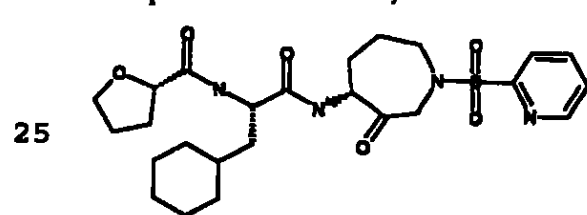
4-bromo-N-((S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoi]etil)-benzamida;



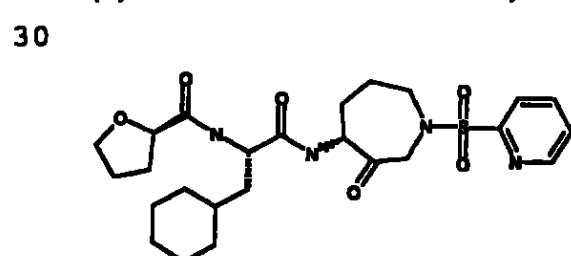
15 ((S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoi]etil}amida de ácido ciclobutanocarboxílico;



25 ((S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoi]etil}amida de ácido ciclopentanocarboxílico;

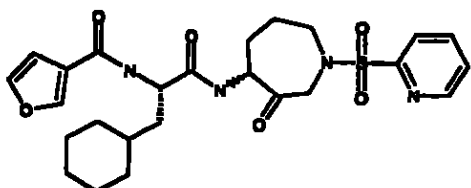


30 ((S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoi]etil}amida de ácido (S)-tetrahidrofuran-2-carboxílico;

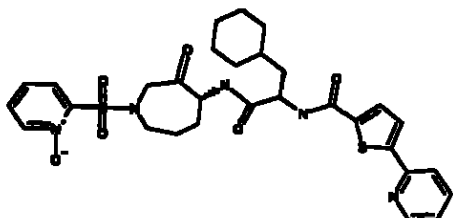


((S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoi]etil}amida de ácido (R)-tetrahidrofuran-2-carboxílico;

22

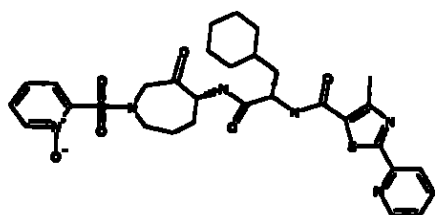


5 {(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido furan-3-carboxílico;



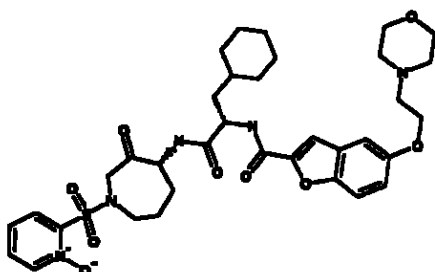
10

{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(1-oxipiridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido 5-piridin-2-iltiofen-2-carboxílico;



15

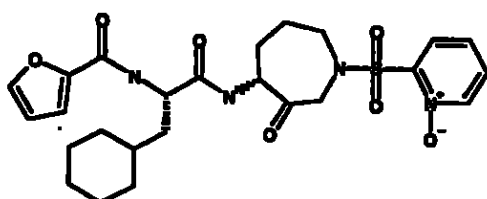
20 {(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(1-oxipiridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido 4-metil-2-piridin-2-iltiazol-5-carboxílico;



25

{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(1-oxipiridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido 5-(2-morfolin-4-iletoxi)benzofuran-2-carboxílico;

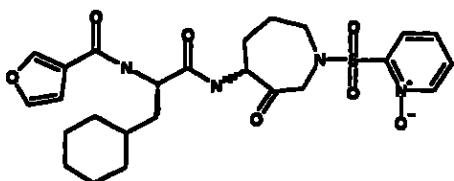
30



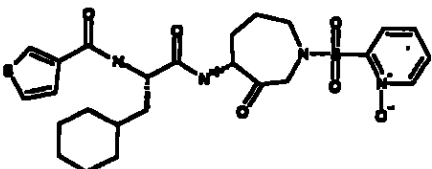
35

{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(1-oxipiridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido furan-2-carboxílico;

28



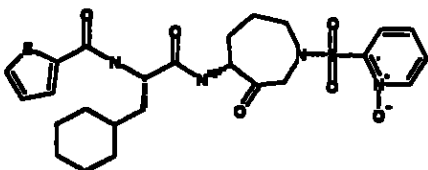
5 {(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(1-oxipiridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido furan-3-carboxílico;



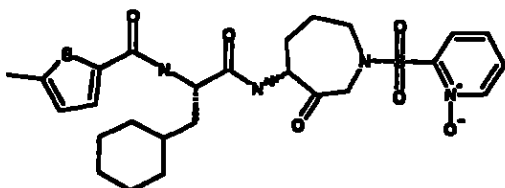
10

{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(1-oxipiridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido tiofen-3-carboxílico;

15



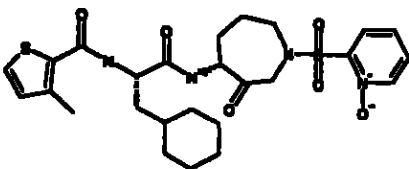
20 {(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(1-oxipiridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido tiofen-2-carboxílico;



25

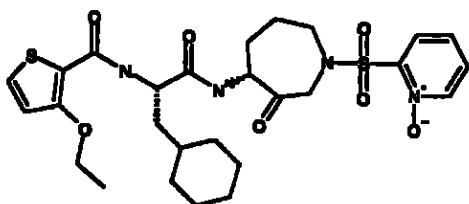
{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(1-oxipiridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido 5-metiltiofen-2-carboxílico;

30



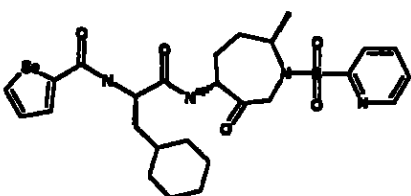
35

{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(1-oxipiridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido 3-metiltiofen-2-carboxílico;



5

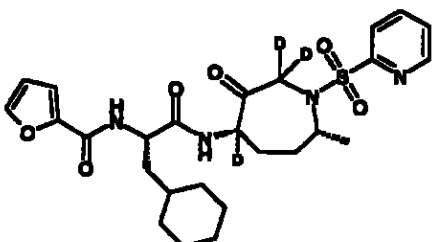
{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(1-oxipiridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido 3-etoxitiofen-2-carboxílico;



10

{(S)-2-ciclohexil-1-[(R)-7-metil-3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}-amida de ácido selenofen-2-carboxílico; y

15



20

{(S)-2-ciclohexil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-etil}-amida de ácido 2,2,4-trideuterofuran-2-carboxílico.

En los Ejemplos 1-44 se proporcionan compuestos representativos específicos utilizados en la presente invención.

Comparados con los correspondientes compuestos con anillos de 5 y 6 miembros, los compuestos con un anillo de 7 miembros utilizados en la presente invención son más estables, desde el punto de vista de su configuración, en el centro de carbono alfa respecto de la cetona.

La presente invención también utiliza análogos deuterados de los compuestos de la invención. En los Ejemplos 7 y 41 se proporcionan ejemplos representativos de tales compuestos deuterados. En el Esquema 3 y en los Ejemplos 7 y 41, más adelante, se proporciona una ruta sintética representativa para los compuestos deuterados de la presente invención. Los compuestos deuterados utilizados en la presente invención exhiben estabilidad quiral superior comparada con el isómero protonado.

Definiciones

Los compuestos utilizados en la presente invención incluyen todos los hidratos, solvatos, complejos y profármacos. Los profármacos son todos los compuestos unidos por enlaces covalentes que desprenden *in vivo* el fármaco activo original de fórmula I. Si está presente un centro quiral u otra forma de centro isómero en un compuesto utilizado en la presente invención, se entenderá que todas las formas de tal o tales isómeros, incluidos los enantiómeros y diastereómeros, están abarcados aquí. Los compuestos utilizados en los presentes métodos y que contienen un centro quiral pueden utilizarse en forma de mezcla racémica o mezcla enriquecida en un enantiómero, o la mezcla racémica puede separarse utilizando técnicas bien conocidas y utilizarse a solas un enantiómero individual. En los casos en que los compuestos tienen dobles enlaces carbono-carbono insaturados, tanto los isómeros *cis* (Z) como los *trans* (E) están dentro del alcance de esta invención. En los casos en que los compuestos pueden existir en formas tautómeras, tales como los tautómeros ceto-enólicos, se considera incluida dentro de la invención cada forma tautómera, ya sea existente en equilibrio o predominantemente en una forma.

El significado de cualquier sustituyente cualquiera de las veces que aparece en la fórmula I, o en cualquier subfórmula de la misma, es independiente de su significado, o del significado de cualquier otro sustituyente, otra vez que aparezca, salvo indicación específica en contrario.

Las abreviaturas y los símbolos utilizados corrientemente en el campo de los péptidos y de los compuestos químicos se utilizan aquí para describir los compuestos de la presente invención. En general, las abreviaturas de los aminoácidos siguen las normas del comité IUPAC-IUB sobre nomenclatura bioquímica, que se describen en *Eur. J. Biochem.*, 158, 9 (1984).

Las "proteasas" son unas enzimas que catalizan la escisión de los enlaces amídicos de péptidos y proteínas por sustitución nucleofílica en el enlace amídico, produciendo hidrólisis como resultado final. Tales proteasas incluyen: cisteína-proteasas, serina-proteasas, y aspartil-proteasas y metaloproteasas. Los compuestos de la presente invención son capaces de unirse más fuertemente a la enzima que el sustrato y, en general, no están expuestos a escisión después del ataque nucleofílico catalizado por la enzima. Por lo tanto, impiden competitivamente que las proteasas reconozcan e hidrolicen sustratos naturales y por ello actúan como inhibidores.

El término "aminoácido", tal como se utiliza aquí, se refiere a los isómeros D o L de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutámico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina y valina.

"Hidrógeno" o "H" incluye todos sus posibles isótopos, entre ellos "deuterio" o "D"

o "²H"; y "tritio" o "T" o "³H".

"Alquilo C₁₋₆", como se aplica aquí, pretende incluir, ya sea sustituidos o no sustituidos, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y t-butilo, pentilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo y hexilo y sus isómeros alifáticos simples. Alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con un resto seleccionado del grupo formado por: OR¹², C(O)R¹², SR¹², S(O)R¹², NR¹²₂, R¹²NC(O)OR⁵, CO₂R¹², CO₂NR¹²₂, N(C=NH)NH₂, Het, cicloalquilo C₃₋₆ y Ar; donde R⁵ se selecciona del grupo formado por: H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₀₋₆, Ar-alquilo C₀₋₆ y Het-alquilo C₀₋₆; y R¹² se selecciona del grupo formado por: H, alquilo C₁₋₆, Ar-alquilo C₀₋₆, y Het-alquilo C₀₋₆;

"Cicloalquilo C₃₋₆", como se aplica aquí, pretende incluir, ya sea sustituidos o no sustituidos, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano y ciclohexano.

"Alquenilo C₂₋₆", como se aplica aquí, representa un grupo alquilo de 2 a 6 carbonos, donde un enlace carbono-carbono simple se ha sustituido por un enlace carbono-carbono doble. Alquenilo C₂₋₆ incluye etileno, 1-propeno, 2-propeno, 1-buteno, isobuteno y los diversos pentenos y hexenos isómeros. Están incluidos tanto los isómeros cis como trans.

"Alquinilo C₂₋₆", como se aplica aquí, representa un grupo alquilo de 2 a 6 carbonos, donde un enlace carbono-carbono simple se ha sustituido por un enlace carbono-carbono triple. Alquinilo C₂₋₆ incluye acetileno, 1-propino, 2-propino, 1-butino, 3-butino y los isómeros simples de pentino y hexino.

"Halógeno" representa F, Cl, Br y I.

"Ar" o "arilo" representa fenilo o naftilo, opcionalmente sustituido con uno o más de Ph-alquilo C₀₋₆; Het-alquilo C₀₋₆; alcoxi C₁₋₆; Ph-alcoxi C₀₋₆; Het-alcoxi C₀₋₆; OH, (CH₂)₁₋₆NR¹⁵R¹⁶, O(CH₂)₁₋₆NR¹⁵R¹⁶, alquilo C₁₋₆, OR¹⁷, N(R¹⁷)₂, SR¹⁷, CF₃, NO₂, CN, CO₂R¹⁷, CON(R¹⁷), F, Cl, Br o I; donde R¹⁵ y R¹⁶ son H, alquilo C₁₋₆, Ph-alquilo C₀₋₆, naftil-alquilo C₀₋₆ o Het-alquilo C₀₋₆.

Como se utiliza aquí, "Het" o "heterociclilo" representa un anillo heterocíclico monocíclico estable de 5 a 7 miembros, bicíclico estable de 7 a 10 miembros, o tricíclico estable de 11 a 18 miembros, que o bien es saturado o insaturado, y que consta de átomos de carbono y uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S, y donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado, y que incluye cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente está condensado con un anillo de benceno. El anillo heterocíclico puede estar unido por cualquier heteroátomo o átomo de carbono que de como resultado la creación de una estructura estable, y puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos restos seleccionados entre

Ar C₀₋₆, alquilo C₁₋₆, OR¹⁷, N(R¹⁷)₂, SR¹⁷, CF₃, NO₂, CN, CO₂R¹⁷, CON(R¹⁷), F, Cl, Br y I, donde R¹⁷ es fenilo, naftilo o alquilo C₁₋₆. Ejemplos de tales heterociclos incluyen piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, pirrolilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolilo, pirazolidinilo, 5 imidazolilo, piridinilo, 1-oxo-piridinilo, pirazinilo, oxazolidinilo, oxazolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, tiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolilo, quinuclidinilo, indolilo, quinolinilo, quinoxalinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopiraniilo, benzoxazolilo, furanilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzo[b]tiofenilo, tieno[3,2-b]tiofenilo, benzo[1,3]dioxolilo, 1,8-naftiridinilo, piranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tienilo, benzoxazolilo, 10 tiamorfolinilsulfóxido, tiamorfolinilsulfona y oxadiazolilo, así como triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo y tetrazinilo, que son obtenibles por síntesis química rutinaria y son estables. El término heteroátomo aplicado aquí se refiere a oxígeno, nitrógeno y azufre.

Aquí y en toda esta memoria, el término C₀ denota la ausencia del grupo sustituyente inmediatamente anterior; por ejemplo, en el resto Ar-alquilo C₀₋₆, cuando C 15 es 0, el sustituyente es Ar, p.ej. fenilo. Recíprocamente, cuando el resto Ar-alquilo C₀₋₆ se identifica como un grupo aromático específico, p.ej. fenilo, se entiende que el valor de C es 0.

Ciertos grupos radicálicos se expresan aquí por abreviaturas. t-Bu significa un radical 20 butilo terciario, Boc significa el radical t-butiloxicarbonilo, Fmoc significa el radical fluorenilmetoxicarbonilo, Ph significa el radical fenilo, Cbz significa el radical benciloxicarbonilo.

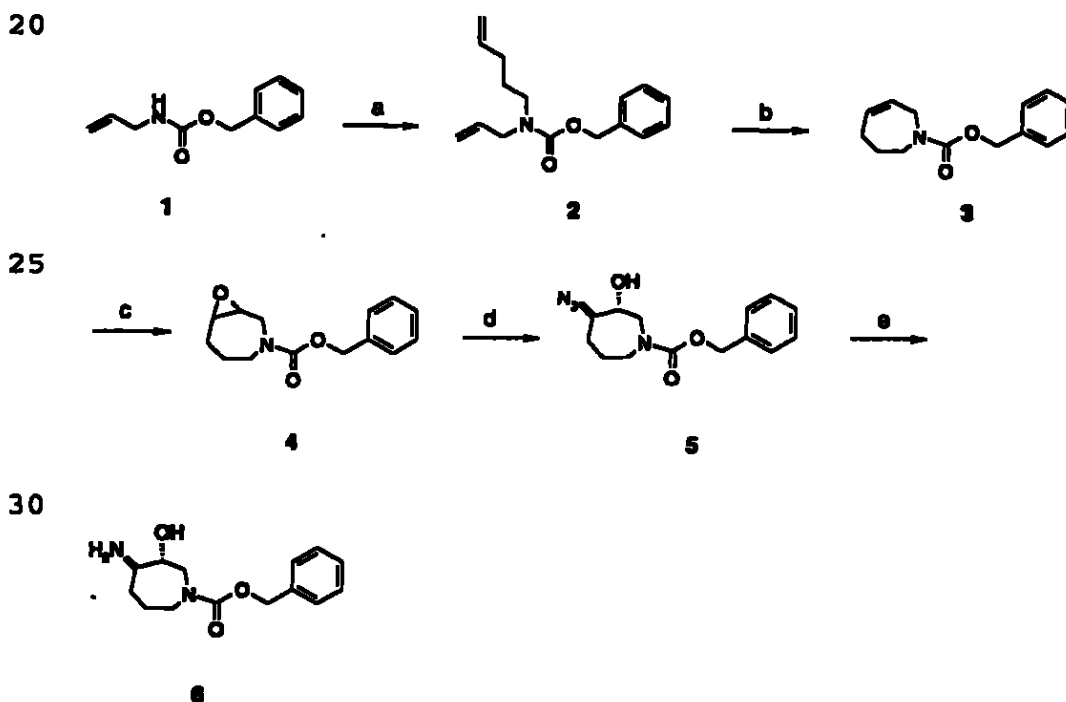
Ciertos agentes reaccionantes se expresan aquí abreviados. m-CPBA significa ácido 25 3-cloroperoxibenzoico, EDC significa N-etil-N'-(dimetilformamida), DMSO significa dimetilsulfóxido, NMM es N-metilmorfolina. TEA significa trietilamina, TFA significa ácido trifluoroacético y TJHF significa tetrahidrofurano.

Métodos de preparación

Los compuestos de fórmula general I se pueden preparar de manera análoga a la 30 representada en los Esquemas 1 a 5. La alquilación de N-alilcarbamato de bencilo (1) con una base tal como hidruro de sodio y 5-bromo-1-penteno proporciona el dieno 2 (Esquema 1). El tratamiento de 2 con dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)bencilidina rutenio (IV), un catalizador de metátesis de olefinas desarrollado por Grubbs, proporciona la tetrahidroazepina 3. La epoxidación de 3 con agentes oxidantes convencionales en la técnica tales como 35 m-CPBA proporciona el epóxido 4. La apertura nucleofílica del anillo epoxídico se puede efectuar con un reactivo tal como azida sódica para proporcionar el azido-alcohol 5, que se puede reducir formando el amino-alcohol 6 en condiciones convencionales en la técnica,

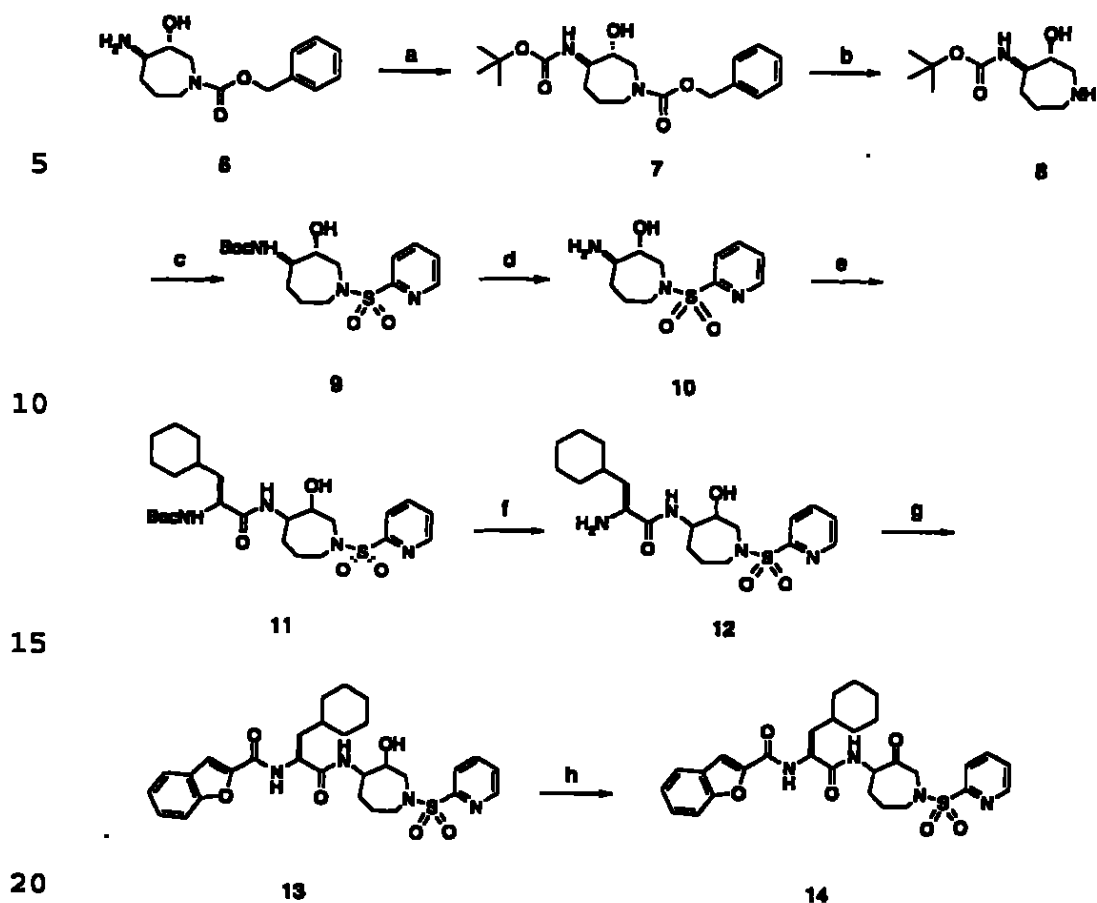
como es el empleo de 1,3-propanoditiol y trietilamina en metanol o trifenilfosfina en THF y agua. La amida del compuesto 6 puede protegerse con dicarbonato de di-*tert*-butilo para proporcionar el N-Boc-derivado 7 (Esquema 2). La separación del grupo protector benciloxicarbonilo se puede efectuar por tratamiento de 7 con gas hidrógeno en presencia de un catalizador tal como Pd al 10%/C para proporcionar la amina 8. El tratamiento de la amina 8 con un cloruro de sulfonilo tal como cloruro de 2-piridinsulfonilo en presencia de una base tal como N-metilmorfolina o trietilamina proporciona el derivado de sulfonamida 9. La separación del grupo protector *tert*-butoxicarbonilo se puede efectuar con un ácido tal como ácido clorhídrico para proporcionar el intermedio 10. El acoplamiento de 10 con un ácido tal como N-Boc-fenilalanina en presencia de un agente de acoplamiento convencional en la técnica, tal como HBTU, o EDC sobre un soporte polímero, proporciona el intermedio alcohólico 11. La separación del grupo protector *tert*-butoxicarbonilo en condiciones ácidas proporciona la amina 12. El acoplamiento de 12 con un ácido tal como ácido benzofuran-2-carboxílico en presencia de un agente de acoplamiento tal como HBTU, o EDC sobre un soporte polímero, proporciona el alcohol 13. El alcohol 13 se puede oxidar con un oxidante convencional en la técnica tal como el complejo de piridin-trióxido de azufre en DMSO y trietilamina o el peryodano de Dess-Martin, para proporcionar la cetona 14.

Esquema 1



Reactivos y condiciones: (a) NaH, 5-bromo-1-penteno, NaH; (b) dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)bencilidina rutenio (IV), CH₂Cl₂, reflujo; (c) *m*-CPBA, CH₂Cl₂; (d) NaN₃, NH₄Cl, CH₃OH, H₂O; (e) TEA, 1,3-propanoditiol, CH₃OH.

Esquema 2

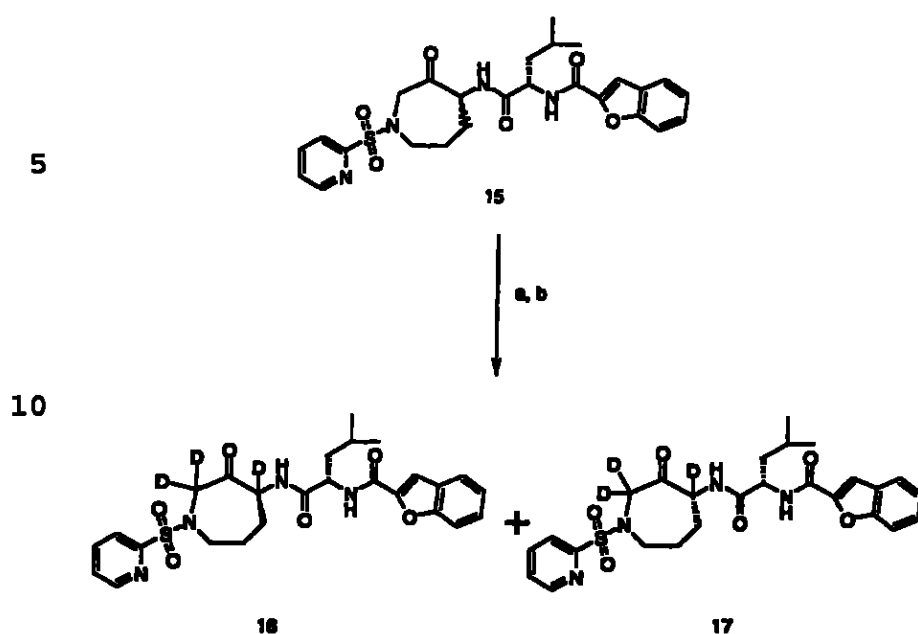


Reactivos y condiciones: (a) Dicarbonato de di-*terc*-butilo; (b) H₂, Pd al 10%/C, EtOAc; (c) cloruro de 2-piridilsulfonilo, TEA, DMF; (d) HCl, EtOAc; (e) N-Boc-ciclohexilalanina, P-EDC, CH₂Cl₂; (f) HCl, CH₂Cl₂; (g) ácido benzofuran-2-carboxílico, P-EDC, CH₂Cl₂; (h) peryodano de Dess-Martin, cloruro de metileno.

El compuesto deuterado del Ejemplo 7 se puede preparar convenientemente de acuerdo con el Esquema 3. Los expertos en la técnica entenderán, a partir del Ejemplo 7 y del Esquema 3, cómo preparar cualquiera de los compuestos deuterados de la presente invención.

Los diastereómeros individuales de {(S)-3-metil-1-[(2,2',4-trideutero)-3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido benzofuran-2-carboxílico, 16 y 17, se pueden preparar como se representa en el Esquema 3.

Esquema 3

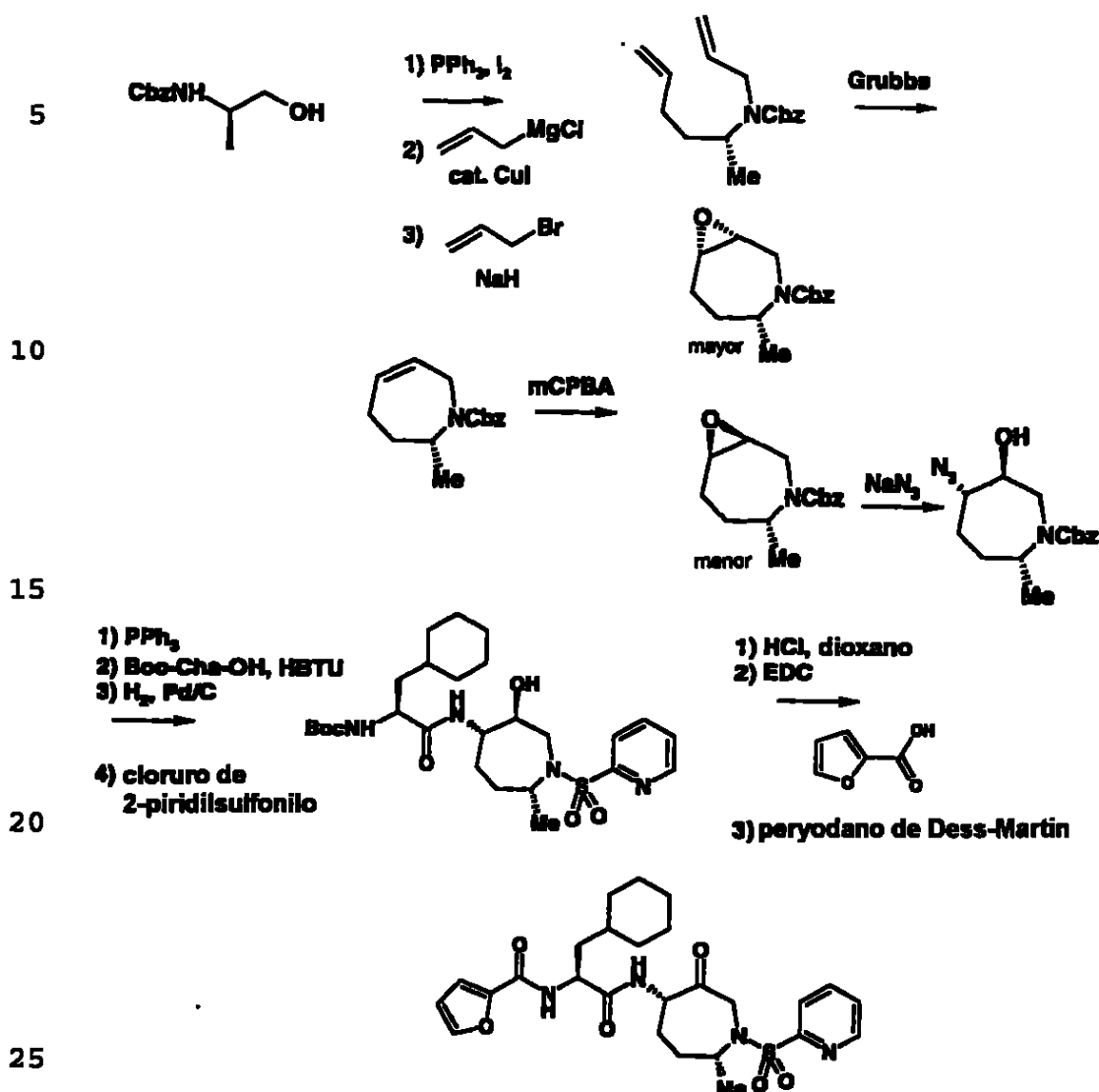


Reactivos y condiciones: a) CD_3OD ; D_2O (10:1), TEA; b) separación por HPLC.

El tratamiento de las cetonas diastereómeras 15 con trietilamina en $\text{CD}_3\text{OD}:\text{D}_2\text{O}$ a reflujo proporciona el análogo deuterado en forma de una mezcla de diastereómeros que se separan por HPLC para proporcionar los compuestos deuterados 16 y 17.

20

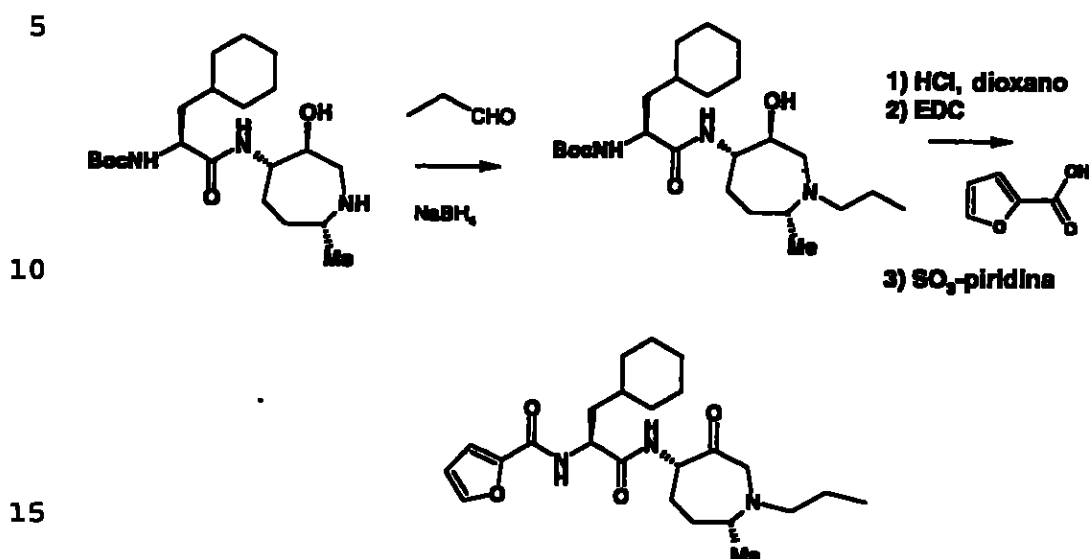
Esquema 4



En el **Esquema 4**, primero se convierte carbobenciloxi-D-alaninol (Cbz-D-alaninol) en un yoduro y después se hace reaccionar con alil-Grignard en presencia de un catalizador de cobre (I) o con un reactivo alil-organometálico similar. Luego se alquila la amina con yoduro de alilo. Después se utiliza el catalizador de Grubbs para formar el anillo de azapina por metátesis con cierre de anillo. La epoxidación del alqueno seguida por separación de los diastereómeros y por apertura del epóxido del componente minoritario empleando azida sódica proporciona el azido-alcohol intermedio. La reducción de la azida seguida por acilación de la amina con un aminoácido protegido tal como Boc.ciclohexilalanina, seguida por separación del grupo protector Cbz da la amina secundaria intermedia, que luego se sulfonyla con un cloruro de sulfonylo tal como cloruro de piridinilsulfonylo. La separación del grupo protector Boc seguida por acilación con un agente acilante tal como ácido 2-

furancarboxílico, HBTU, NMM, y la oxidación final del alcohol secundario formando la cetona proporciona los productos deseados.

Esquema 5



La (S)-3-ciclohexil-N-((3S,4S,7R)-3-hidroxi-7-metilazepan-4-il)-2-metilpropionamida, descrita en el Esquema 4, se somete a aminación reductora con un aldehído o una cetona, tal como propionaldehído, y después se trata con un agente reductor tal como borohidruro de sodio. La separación del grupo protector Boc seguida por acilación con un agente acilante tal como ácido 2-furancarboxílico, HBTU, NMM, y la oxidación final del alcohol secundario para formar la cetona proporciona los productos deseados.

Los compuestos de partida utilizados aquí son aminoácidos obtenibles en el mercado o se preparan por métodos rutinarios bien conocidos por los expertos en la técnica y que pueden encontrarse en libros de texto clásicos tales como el COMPENDIUM OF ORGANIC SYNTHETIC METHODS, Vol. I-VI (editado por Wiley-Interscience).

Los métodos de acoplamiento para formar enlaces amídicos utilizados aquí son, en general, bien conocidos en la técnica. Los métodos de síntesis de péptidos expuestos de modo general por Bodansky y col., THE PRACTICE OF PEPTIDE SYNTHESIS, editorial Springer, Berlin, 1984; E. Gross y J. Meienhofer, THE PEPTIDES, Vol. 1, 1-284 (1979); y J.M. Stewart y J.D. Young, SOLID PHASE PEPTIDE SYNTHESIS, 2ª edición, Pierce Chemical Co., Rockford Ill., 1984, son, en general, ilustrativos de la técnica y se incorporan aquí como referencia.

Los métodos de síntesis para preparar los compuestos de esta invención frecuentemente emplean grupos protectores para enmascarar una funcionalidad reactiva o minimizar las reacciones secundarias no deseadas. Tales grupos protectores se describen de modo

70

general en Green, T.W. PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, John Wiley & Sons, New York (1981). La terminología "grupos protectores de amino" se refiere en general a los grupos Boc, acetilo, benzoilo, Fmoc y Cbz y sus derivados, como se conoce en la técnica. Los métodos para la protección y desprotección y la sustitución de un grupo protector de amino por otro resto son bien conocidos.

Las sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula I se preparan de una manera clásica en un disolvente adecuado a partir del compuesto de origen y un exceso de un ácido, tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, fluorhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, trifluoroacético, maleico, succínico o metanosulfónico. Algunos de los compuestos forman sales internas o iones híbridos que pueden ser aceptables. Las sales catiónicas se preparan tratando el compuesto de origen con un exceso de un reactivo alcalino, tal como un hidróxido, carbonato o alcóxido que contiene el catión apropiado; o con una amina orgánica apropiada. Los cationes tales como Li^+ , Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} y NH_4^+ son ejemplos específicos de cationes presentes en sales farmacéuticamente aceptables. Haluros, sulfato, fosfato, alcanosatos (tales como acetato y trifluoroacetato), benzoatos y sulfonatos (tales como mesilato) son ejemplos de aniones presentes en sales farmacéuticamente aceptables.

Los métodos de la presente invención también se pueden poner en práctica administrando una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos según la Fórmula I y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Por consiguiente, los compuestos de Fórmula I se pueden utilizar en la fabricación de un medicamento. Las composiciones farmacéuticas de los compuestos de fórmula I preparadas como se ha descrito aquí anteriormente se pueden formular como soluciones o polvos liofilizados para administración parenteral. Los polvos se pueden reconstituir por adición de un diluyente adecuado u otro vehículo farmacéuticamente aceptable antes de su uso. La formulación líquida puede ser una solución acuosa, isotónica, tamponada. Ejemplos de diluyentes adecuados son la solución salina isotónica normal, dextrosa al 5% normal en agua o solución tamponada de acetato de sodio o amonio. Tal formulación es especialmente adecuada para administración parenteral, pero también se puede utilizar para administración oral o, contenida en un inhalador o nebulizador de dosis calibradas, para insuflación. Puede ser deseable añadir excipientes tales como polivinilpirrolidona, gelatina, hidroxixelulosa, goma arábiga, polietilglicol, manitol, cloruro de sodio o citrato de sodio.

Alternativamente, estos compuestos se pueden preparar en cápsulas, comprimidos, emulsión o jarabe para administración oral. Se pueden añadir vehículos sólidos o líquidos farmacéuticamente aceptables para realzar o estabilizar la composición, o facilitar la preparación de la composición. Los vehículos sólidos incluyen almidón, lactosa, sulfato de calcio dihidratado, terra alba, estearato de magnesio o ácido esteárico, talco, pectina, goma arábiga, agar o gelatina. Los vehículos líquidos incluyen jarabe, aceite de cacahuete, aceite

de oliva, solución salina y agua. El vehículo también puede incluir un material de liberación sostenida tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, a solas o con una cera. La cantidad de vehículo sólido varía pero, preferiblemente, estará en el intervalo de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 1 g por unidad de dosificación. Las preparaciones farmacéuticas se formulan siguiendo las técnicas convencionales de farmacia, que consisten en moler, mezclar, granular y prensar, cuando sea necesario, para formas en comprimidos; o moler, mezclar y rellenar para formas en cápsulas de gelatina dura. Cuando se utiliza un vehículo líquido, la preparación estará en forma de un jarabe, elixir, emulsión o una suspensión acuosa o no acuosa. Tal formulación líquida se puede administrar directamente por vía oral, o cargar en una cápsula de gelatina blanda.

Para administración rectal, los compuestos de esta invención también se pueden combinar con excipientes tales como manteca de cacao, glicerina, gelatina o polietilenglicoles y moldear para formar un supositorio.

Utilidad de la presente invención

Los compuestos de fórmula I son útiles como inhibidores de catepsina S. La presente invención proporciona métodos de tratamiento de enfermedades causadas por niveles patológicos de catepsina S, cuyos métodos comprenden administrar a un animal, en particular un mamífero, lo más particularmente un ser humano con necesidad de ello, una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de catepsina S, incluyendo uno o más compuestos de la presente invención.

La presente invención proporciona, en particular, métodos para tratar las siguientes enfermedades en las que está implicada la catepsina S:

tratamiento y/o prevención de una enfermedad autoinmunitaria tal como artritis reumatoide, esclerosis múltiple, diabetes de manifestación infantil y juvenil, lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso discoide, pénfigo vulgar, penfigoide, enfermedad de Grave, miastenia gravis, tiroiditis de Hashimoto, esclerodermia, dermatomiositis, enfermedad de Addison, anemia perniciosa, mixedema primario, hipertiroidismo, gastritis atrófica autoinmunitaria, síndrome de rigidez corporal, síndrome de Goodpasture, oftalmia simpática, uveítis facógena, anemia hemolítica autoinmunitaria, púrpura trombocitopénica idiopática, leucopenia idiopática, cirrosis biliar primaria, hepatitis crónica activa, cirrosis criptógena, colitis ulcerosa, síndrome de Sjogren y enfermedades mixtas del tejido conjuntivo;

tratamiento y/o prevención de una enfermedad causada por la formación y/o las complicaciones de las lesiones ateroscleróticas;

enfermedades que requieren para su terapia:

inhibición de una respuesta inmunitaria restringida a MHC de clase II;

inhibición de una respuesta asmática;
inhibición de una respuesta alérgica;
inhibición de respuesta inmunitaria contra órganos o tejidos trasplantados; e
inhibición de actividad de elastasa en ateroma.

5

Los presentes métodos contemplan el uso de uno o más compuestos de Fórmula I, a solas o combinados con otros agentes terapéuticos.

Para terapia aguda, se prefiere la administración parenteral de un compuesto de Fórmula I. Lo más eficaz es una infusión intravenosa del compuesto en dextrosa al 5% en
10 agua o solución salina normal, o una formulación similar con excipientes adecuados, aunque también es útil una inyección de bolo intramuscular. Típicamente, la dosis parenteral será aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg; preferiblemente entre 0,1 y 20 mg/kg, de manera que la concentración de fármaco en plasma se mantenga a una concentración eficaz para inhibir catepsina S. Los compuestos se administran una a cuatro
15 veces diariamente a un nivel tal que se obtenga una dosis diaria total de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 400 mg/kg/día. La cantidad precisa de un compuesto de la invención que es terapéuticamente eficaz, y la ruta por la que se administra mejor dicho compuesto, es determinada fácilmente por un experto en la técnica al comparar el nivel hemático del agente con la concentración requerida para que haya un efecto terapéutico.

20 Los compuestos de fórmula I también se pueden administrar oralmente al paciente, de una manera tal que la concentración de fármaco sea suficiente para inhibir la resorción ósea o producir cualquier otra indicación terapéutica descrita aquí. Típicamente, una composición farmacéutica que contiene el compuesto se administra a una dosis oral de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg de una manera consecuente con el estado del paciente. Preferiblemente la dosis oral sería de aproximadamente 0,5 a
25 aproximadamente 20 mg/kg.

No son de esperar efectos toxicológicos inaceptables cuando se administran los compuestos de fórmula I de acuerdo con los métodos presentes.

30

Análisis biológicos

Los compuestos usados en los presentes métodos se pueden probar en uno de varios análisis biológicos para determinar la concentración de compuesto que se requiere para que haya un efecto farmacológico dado.

35

Determinación de la actividad catalítica proteolítica de catepsina S

Todos los análisis para catepsina S se llevaron a cabo con la enzima recombinante humana. Las condiciones clásicas de análisis para la determinación de constantes cinéticas

consistían en un sustrato peptídico fluorógeno, típicamente Cbz-Val-Val-Arg-AMC, y se determinaron en acetato de sodio 100 mM a pH 5,5 que contenía cisteína 20 mM y EDTA 5 mM. Se prepararon soluciones madre de sustrato a concentraciones de 10 o 20 mM en DMSO con una concentración final de sustrato de 20 μ M en los análisis. Todos los análisis
5 contenían 10% de DMSO. Todos los análisis se realizaron a temperatura ambiente. La fluorescencia del producto (excitación a 360 nm; emisión a 460 nm) se vigiló con un lector de placa fluorescente Perceptive Biosystems Cytofluor II. Las curvas de progreso del producto fueron generadas a lo largo de 20 a 30 minutos después de la formación de producto AMC.

10

Estudios de inhibición

Los inhibidores potenciales se evaluaron utilizando el método de la curva de progreso. Los análisis se llevaron a cabo en presencia de concentraciones variables de compuesto de ensayo. Las reacciones se iniciaron por adición de enzima a soluciones
15 tamponadas de inhibidor y sustrato. Los análisis de datos se efectuaron de acuerdo con uno de dos procedimientos, dependiendo de la apariencia de las curvas de progreso en presencia de inhibidores. Para los compuestos cuyas curvas de progreso eran lineales, se calcularon las constantes aparentes de inhibición ($K_{i,app}$) de acuerdo con la ecuación 1 (Brandt y col., *Biochemistry*, 1989, 28, 140):

20

$$v = V_m A / [K_a (1 + I / K_{i, app}) + A] \quad (1)$$

donde v es la velocidad de la reacción con velocidad máxima V_m , A es la concentración de sustrato, siendo K_a la constante de Michaelis, e I es la concentración de inhibidor.

25

Para los compuestos cuyas curvas de progreso mostraban una curvatura en descenso característica de la inhibición dependiente del tiempo, se analizaron los datos de conjuntos individuales para dar k_{obs} de acuerdo con la ecuación 2:

30

$$[AMC] = v_{ss} t + (v_0 - v_{ss}) [1 - \exp(-k_{obs} t)] / k_{obs} \quad (2)$$

35

donde $[AMC]$ es la concentración de producto formado a lo largo del tiempo t , v_0 es la velocidad inicial de la reacción y v_{ss} es la velocidad final en el estado estacionario. Después se analizaron los valores para k_{obs} como una función lineal para generar una constante de velocidad aparente de segundo orden (k_{obs} / concentración de inhibidor o k_{obs} / $[I]$) que describe la inhibición dependiente del tiempo. Existe una discusión íntegra de este tratamiento cinético (Morrison y col., *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.*, 1988, 61, 201).

Aspectos generales

- Los espectros de resonancia magnética nuclear se registraron a 250 o bien 400 MHz utilizando, respectivamente, un espectrómetro Bruker AM 250 o Bruker AC 400. CDCl_3 es deuterocloroformo, $\text{DMSO}-d_6$ es hexadeuterodimetilsulfóxido, y CD_3OD es tetradeuterometanol. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (d) a campo bajo de la referencia interna tetrametilsilano. Las abreviaturas para los datos NMR (por sus siglas en inglés *Nuclear Magnetic Resonance*) son las siguientes: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, m = multiplete, dd = doblete de dobletes, dt = doblete de tripletes, app = aparente, br = ancha, J indica la constante de acoplamiento de NMR medida en Hertzios.
- Los espectros infrarrojos (IR) de onda continua se registraron en un espectrómetro infrarrojo Perkin-Elmer 683, y los espectros infrarrojos por transformada de Fourier (FTIR por sus siglas en inglés *Fourier Transform InfraRed*) se registraron en un espectrómetro infrarrojo Nicolet Impact 400 D. Los espectros IR y FTIR se registraron en el modo de transmisión, y las posiciones de las bandas se dan en inversas de números de onda (cm^{-1}).
- Los espectros de masas se tomaron en instrumentos VG 70 FE, Pe Syx API III, o bien VG ZAB HF, utilizando técnicas de bombardeo de átomos rápidos (FAB por sus siglas en inglés *Fast Atom Bombardment*) o ionización por electropulverización (ES por sus siglas en inglés *ElectroSpray*). Los análisis elementales se obtuvieron utilizando un analizador elemental Perkin-Elmer 240C. Los puntos de fusión se tomaron en un aparato de puntos de fusión Thomas-Hoover y están sin corregir. Todas las temperaturas se expresan en grados Celsius.
- Para la cromatografía en capa fina se utilizaron placas recubiertas con una capa fina de gel de sílice Analtech Silica Gel GF y E. Merck Silica Gel 60 F-254. Tanto la cromatografía ultrarrápida como por gravedad se llevaron a cabo sobre gel de sílice E. Merck Kieselgel 60 (malla 230-400).
- En los casos en que se indica, algunos materiales se obtuvieron a partir de Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin, Chemical Dynamics Corp., South Plainfield, New Jersey y Advances Chemtech, Louisville, Kentucky.

Ejemplos

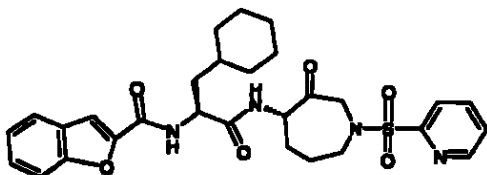
- En los siguientes ejemplos de síntesis, la temperatura está en grados centígrados ($^{\circ}\text{C}$). Salvo indicación en contrario, todos los materiales de partida se obtuvieron a partir de fuentes comerciales. Sin más elaboración, se cree que un experto en la técnica puede, haciendo uso de la descripción precedente, utilizar la presente invención en toda su extensión. Estos ejemplos se dan para ilustrar la invención, sin limitar su alcance. Se hace referencia a las reivindicaciones, que siguen a los ejemplos, para lo que esta reservado a la solicitante.

23

Ejemplo 1

Preparación de {(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoyl]-etil}amida de ácido benzofuran-2-carboxílico

5



10

a) Éster bencílico de ácido alilpent-4-enilcarbámico

A una suspensión de NaH (1,83 g, 76,33 mmol de NaH al 90%) en DMF se añadió gota a gota éster bencílico de ácido bencilalilcarbámico (7,3 g, 38,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 minutos, tras lo cual se añadió gota a gota 5-bromo-1-penteno (6,78 ml, 57,24 mmol). La reacción se calentó a 40°C durante aproximadamente 4 horas, tras lo cual la reacción se repartió entre diclorometano y agua. La capa orgánica se lavó con agua (2 veces) y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y concentró. La cromatografía en columna del residuo (10% de acetato de etilo:hexano) proporcionó 10,3 gramos del compuesto del título como un aceite: MS(EI) 260 (M+H)⁺.

20

b) Éster bencílico de ácido 2,3,4,7-tetrahidroazepin-1-carboxílico

A una solución del compuesto del Ejemplo 1a (50 g) en diclorometano se añadió dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)bencilidina-rutenio (IV) (5,0 g). La reacción se calentó a reflujo hasta completarse como se determinó por análisis de cromatografía en capa fina (TLC por sus siglas en inglés *Thin Layer Chromatography*). La reacción se concentró a vacío. La cromatografía en columna del residuo (50% de diclorometano:hexano) dio 35 g del compuesto del título: MS(EI) 232 (M+H)⁺.

25

c) Éster bencílico de ácido 8-oxa-3-azabicyclo[5.1.0]octano-3-carboxílico

A una solución del compuesto del Ejemplo 1b (35 g, 1,5 mol) en CH₂Cl₂ se añadió *m*-CPBA (78 g, 0,45 mol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente, tras lo cual se filtró para separar los sólidos. El filtrado se lavó con agua y NaHCO₃ saturado (varias veces). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar 35 g del compuesto del título que tenía suficiente pureza para usarlo en la siguiente etapa: MS(EI) 248 (M+H)⁺, 270 (M+Na⁺).

30

35

d) Éster bencilico de ácido 4-azido-3-hidroxi-azepan-1-carboxílico

A una solución del epóxido del Ejemplo 1c (2,0 g, 8,1 mmol) en metanol:agua (solución 8:1) se añadió NH₄Cl (1,29 g, 24,3 mmol) y azida sódica (1,58 g, 24,30 mmol). La reacción se calentó a 40°C hasta que se observó por análisis de TLC el consumo
5 completo del epóxido de partida. La mayor parte del disolvente se separó a vacío y la solución remanente se repartió entre acetato de etilo y tampón de pH 4. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado, agua, salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. La cromatografía en columna (20% de acetato de etilo:hexano) del residuo proporcionó 1,3 g del compuesto del título: MS(EI) 291 (M+H)⁺ más 0,14 g de trans-4-hidroxi-3-
10 azidohexahidro-1H-azepina.

e) Éster bencilico de ácido 4-amino-3-hidroxi-azepan-1-carboxílico

A una solución del azidoalcohol del Ejemplo 1d (1,1 g, 3,79 mmol) en metanol se añadieron trietilamina (1,5 ml, 11,37 mmol) y 1,3-propanoditiol (1,1 ml, 11,37 ml). La
15 reacción se agitó hasta que se observó por análisis de TLC el consumo completo del material de partida, tras lo cual la reacción se concentró a vacío. La cromatografía en columna del residuo (20% de metanol:diclorometano) proporcionó 0,72 g del compuesto del título: MS(EI) 265 (M+H)⁺.

20 f) Éster bencilico de ácido 4-*tert*-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-azepan-1-carboxílico

A una solución agitada del éster bencilico de ácido 4-amino-3-hidroxi-azepan-1-carboxílico (Ejemplo 1e, 1,04 g, 3,92 mmol) en THF se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (0,864 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla de
25 reacción se diluyó con éter dietílico y se extrajo con NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró y purificó por columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (0,963 g, 2,64 mmol, 67%). MS (ESI): 365,03 (M+H)⁺.

30 g) Éster *tert*-butilico de ácido 3-hidroxi-azepan-4-ilcarbámico

A una solución del éster bencilico de ácido 4-*tert*-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-azepan-1-carboxílico (Ejemplo 1f, 0,963 g, 2,64 mmol) en acetato de etilo (16 ml) se añadió paladio al 10% sobre carbono (500 mg). Después de agitar la solución a temperatura
35 ambiente durante 48 horas, la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,529 g, 2,29 mmol, 87%). MS (ESI): 231,92 (M+H)⁺.

h) Éster *tert*-butilico de ácido 3-hidroxi-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-il-carbámico

A una solución del éster *tert*-butilico de ácido 3-hidroxi-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbámico (Ejemplo 1g, 0,529 g, 2,29 mmol) en DCM (20 ml) se añadieron trietilamina (232 mg) y
5 cloruro de piridin-2-sulfonilo (410 mg, 2,32 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla se lavó con NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se lavó, filtró, concentró y purificó en una columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido (0,583 g, 1,57 mmol, 68%). MS (ESI): 372,95 (M+H)⁺.

10 i) 4-Amino-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-3-ol

A una solución agitada del éster *tert*-butilico de ácido 3-hidroxi-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbámico (Ejemplo 1h, 0,583 g, 1,57 mmol) en acetato de etilo (0,5 ml) se añadió HCl (4 M en dioxano) (3,9 ml). Después de agitar la reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente, la mezcla se concentró para proporcionar un sólido blanco. El
15 sólido se trató con NaOH y luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró para proporcionar un sólido amarillo (0,347 g, 1,28 mmol, 81%). MS (ESI) 272,93 (M+H)⁺.

20 j) Éster *tert*-butilico de ácido {(S)-2-ciclohexil-1-[3-hidroxi-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}carbámico

A una solución de 4-amino-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-3-ol (Ejemplo 1i, 19 mg, 0,070 mmol) en CH₂Cl₂ se añadieron N-Boc-ciclohexilalanina (28,5 mg, 0,106 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (16,1 g, 0,12 mmol) y P-EDC (140 mg, 0,14 mmol) en CH₂Cl₂. Después de agitar por sacudimiento a temperatura ambiente durante una noche, la mezcla
25 se trató con PS-Trisamina. Después de agitar por sacudimiento durante 2 horas más, la mezcla se filtró y concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido. MS (ESI) 525 (M+H)⁺.

30 k) (S)-2-Amino-3-ciclohexil-N-[3-hidroxi-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-il]-propionamida

A una solución agitada del éster *tert*-butilico de ácido {(S)-2-ciclohexil-1-[3-hidroxi-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}carbámico (Ejemplo 1j, 34 mg, 0,07 mmol) en CH₂Cl₂ (0,50 ml) se añadió HCl (4 M en dioxano) (0,165 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla se concentró, dando un sólido blanco.
35 El sólido blanco se separó azeotrópicamente con tolueno, luego se trató con MP-carbonato (0,35 mmol) en metanol. Después de cuatro horas de sacudimiento, la mezcla se filtró y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido. MS (ESI) 425,03 (M+H)⁺.

l) {(S)-2-Ciclohexil-1-[3-hidroxi-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-etil}amida de ácido benzofuran-2-carboxílico

A una solución de (S)-2-amino-3-ciclohexil-N-[3-hidroxi-1-(piridin-2-sulfonil)-azepan-4-il]propionamida (Ejemplo 1k, 27 mg, 0,070 mmol) en CH₂Cl₂ se añadieron ácido benzofuran-2-carboxílico (17,0 mg, 0,106 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (16,1 mg, 0,12 mmol) y P-EDC (140 mg, 0,14 mmol) en CH₂Cl₂. Después de agitar por sacudimiento a temperatura ambiente durante una noche, la mezcla se trató con PS-Trisamina. Después de sacudimiento durante 2 horas más, la mezcla se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido. MS (ESI) 568,79 (M+H)⁺.

10

m) {(S)-2-Ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-etil}amida de ácido benzofuran-2-carboxílico

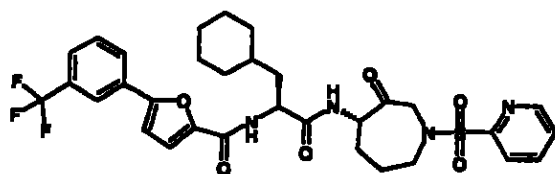
A una solución agitada de {(S)-2-ciclohexil-1-[3-hidroxi-1-(piridin-2-sulfonil)-azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido benzofuran-2-carboxílico (Ejemplo 1l, 37 mg, 0,070 mmol) en CH₂Cl₂ (0,5 ml) se añadió reactivo de Dess-Martin (45 mg, 0,105 mmol). Después de agitar durante 30 minutos, se añadieron simultáneamente a la reacción soluciones de tiosulfato de sodio (10% en agua, 0,50 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (0,50 ml). Luego la mezcla se extrajo con diclorometano (2 veces). La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en una columna de R.R.-Whelk-O por HPLC preparativa para proporcionar los dos diastereómeros del compuesto del título como sólidos (primera elución: 4,5 mg, segunda elución: 4,5 mg). MS (ESI) 566,87 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 Hz, CDCl₃): δ 8,67 (m), 7,95 (m), 7,63 (m), 7,50 (m), 7,02 (m), 6,83 (m), 5,25 (m), 4,76 (m), 4,14 (t), 3,88 (d), 2,74 (m), 2,16 (m), 1,88 (m), 1,66-0,94 (m).

25

Ejemplo 2

Preparación de {(S)-2-ciclohexil-1-[(R)-3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-il-carbamoil]etil}amida de ácido 5-(3-trifluorometilfenil)furan-2-carboxílico

30



35

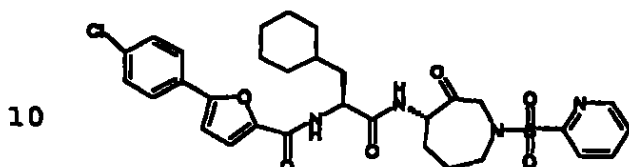
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1(l) - 1(m), excepto que se reemplaza "ácido benzofuran-2-carboxílico" por "ácido 5-(3-trifluorometilfenil)furan-2-carboxílico" en la Etapa 1(l), se purificó el compuesto del título para proporcionar dos diastereómeros como

28

sólidos: ^1H NMR (400 Hz, CDCl_3): δ 8,67 (m), 7,93 (m), 7,58 (m), 7,24 (m), 6,83 (m), 5,18 (m), 4,76 (m), 4,27 (t), 3,85 (d), 2,78 (m), 2,16 (m), 1,85 (m), 1,52-1,02 (m).

Ejemplo 3

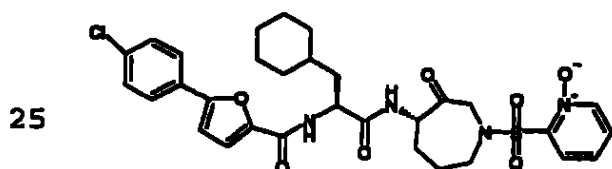
5 Preparación de {(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoyl]etil}amida de ácido 5-(4-clorofenil)furan-2-carboxílico



15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1(l) - 1(m), excepto que se reemplaza "ácido 2-benzofurancarboxílico" por "ácido 5-(4-clorofenil)furan-2-carboxílico" en la Etapa 1(l), se purificó el compuesto del título para proporcionar dos diastereómeros como sólidos: ^1H NMR (400 Hz, CDCl_3): δ 8,62 (m), 7,93 (m), 7,65 (d), 7,47 (m), 7,38 (t), 7,20 (m), 6,92 (m), 6,72 (d), 5,18 (m), 4,77 (m), 4,09 (t), 3,84 (d), 2,73 (m), 2,33-1,02 (m).

Ejemplo 4

20 Preparación de {(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(1-oxipiridin-2-sulfonyl)azepan-4-il-carbamoyl]etil}amida de ácido 5-(4-clorofenil)furan-2-carboxílico

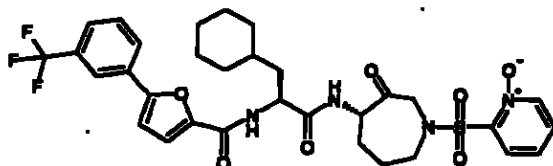


30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1(h) - 1(m), excepto que se reemplaza "ácido benzofuran-2-carboxílico" por "ácido 5-(4-clorofenil)furan-2-carboxílico" en la Etapa 1(l) y "cloruro de piridin-2-sulfonyl" por "cloruro de 2-piridin-N-óxido-sulfonyl" en la Etapa 1(h), se purificó el compuesto del título para proporcionar dos diastereómeros como sólidos: ^1H NMR (400 Hz, CDCl_3): δ 8,26 (m), 8,12 (t), 7,73-7,21 (m), 6,76 (t), 5,09 (m), 4,82 (m), 4,10 (d), 3,88 (dd), 3,54 (s), 2,79 (m), 2,19-1,02 (m).

Ejemplo 5

35 Preparación de {(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(1-oxipiridin-2-sulfonyl)azepan-4-il-carbamoyl]etil}amida de ácido 5-(3-trifluorometilfenil)furan-2-carboxílico

88



5

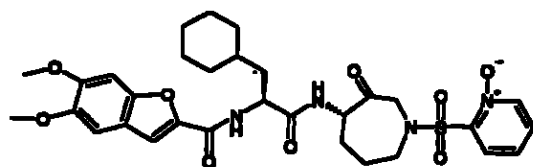
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1(h) - 1(m), excepto que se reemplaza "ácido 2-benzofurancarboxílico" por "ácido 5-(3-trifluorometilfenil)furan-2-carboxílico" en la Etapa 1(l) y "cloruro de piridin-2-sulfonilo" por "cloruro de 2-piridin-N-óxido-sulfonilo" en la Etapa 1(h), se purificó el compuesto del título para proporcionar dos diastereómeros como sólidos: ^1H NMR (400 Hz, CDCl_3): δ 8,26 (m), 8,11 (t), 8,02-7,23 (m), 6,86 (t), 5,11 (m), 4,82 (m), 4,14 (t), 3,90-3,85 (d), 3,16 (s), 3,88 (m), 2,25-1,02 (m).

10

Ejemplo 6

Preparación de {(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(1-oxipiridin-2-sulfonil)azepan-4-il-carbamoyl]etil}amida de ácido 5,6-dimetoxibenzofuran-2-carboxílico

15



20

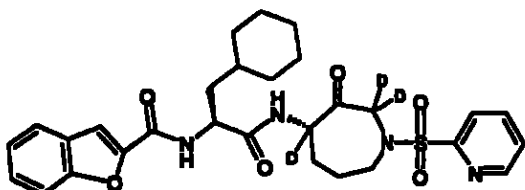
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1(h) - 1(m), excepto que se utiliza "ácido 5,6-dimetoxibenzofuran-2-carboxílico" en la Etapa 1(l) y se reemplaza "cloruro de piridin-2-sulfonilo" por "cloruro de 2-piridin-N-óxido-sulfonilo" en la Etapa 1(h), se purificó el compuesto del título para proporcionar dos diastereómeros como sólidos: ^1H NMR (400 Hz, CDCl_3): δ 8,25-7,37 (m), 7,07 (d), 5,02 (m), 4,88 (m), 4,12 (d), 3,96 (s), 3,94 (s), 3,84 (d), 3,73 (s), 2,86 (t), 2,20 (m), 1,94-1,02 (m).

25

Ejemplo 7

Preparación de {(S)-3-metil-1-[(2,2',4-trideutero)-3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-il-carbamoyl]butil}amida de ácido benzofuran-2-carboxílico

30



35

67

a) Éster bencílico de ácido 4-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-4-metilpentanoil-amino)-3-hidroxiazepan-1-carboxílico

A una solución del éster bencílico de ácido 4-amino-3-hidroxiazepan-1-carboxílico del Ejemplo 1e (720 mg, 2,72 mmol) en CH₂Cl₂ se añadieron EDC (521 mg), HOBt (368 mg) y N-Boc-leucina (630 mg). La reacción se mantuvo a temperatura ambiente hasta que se observó por análisis de TLC el consumo completo del material de partida. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con HCl 1 N, K₂CO₃ saturado, agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. La cromatografía en columna del residuo (3% de metanol:diclorometano) dio 1,0 g del compuesto del título: MS (EI) 478 (M+H)⁺.

10

b) Éster *tert*-butilico de ácido [(S)-1-(3-hidroxiazepan-4-ilcarbamoil)-3-metilbutil]carbámico

A una solución del compuesto del Ejemplo 7a (1,0 g) y Pd al 10%/C (catalítico) en acetato de etilo:metanol (solución 2:1) se aplicó un balón de hidrógeno. La reacción se agitó hasta que se observó por análisis de TLC el consumo completo del material de partida. La reacción se filtró para separar el catalizador y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar 0,82 g del compuesto del título: MS (EI) 344 (M+H)⁺.

15

c) Éster *tert*-butilico de ácido {(S)-1-[3-hidrox-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-3-metilbutil}carbámico

20

Generación de cloruro de 2-piridinsulfonilo: Una solución de 2-mercaptopiridina (2,23 g en 33 ml HCl 9 N) se enfrió a 0°C. Se burbujeó gas cloro a la solución durante 90 minutos, procurando mantener la temperatura a 0°C. Se añadió acetato de etilo enfriado con hielo seguido por adición lenta de NaHCO₃ saturado enfriado con hielo hasta que el pH de la capa acuosa fue de aproximadamente 9. Luego la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. La evaporación del acetato de etilo dio 3,5 g del cloruro de 2-piridinsulfonilo bruto como un líquido amarillo claro.

25

A una solución del éster *tert*-butilico de ácido [(S)-1-(3-hidroxiazepan-4-ilcarbamoil)-3-metilbutil]carbámico del Ejemplo 7b (12 g, 34,93 mmol) en diclorometano se añadió trietilamina (5,8 ml, 41,92 mmol) seguida por adición gota a gota de cloruro de 2-piridinsulfonilo (7,45 g, 41,92 mmol). La reacción se agitó hasta completarse como se determinó por análisis de TLC. Luego la mezcla se lavó con NaHCO₃ saturado, agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. La cromatografía en columna (75% de acetato de etilo:hexano a 100% de acetato de etilo) del residuo proporcionó 15 g del compuesto del título: MS 484 (M⁺).

35

d) [3-Hidroxi-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-il]amida de ácido (S)-2-amino-4-metil-pentanoico

A una solución del éster *tert*-butilico de ácido {(S)-1-[3-hidroxi-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-3-metilbutil}carbámico del Ejemplo 7c (14,3 g) en metanol se añadió HCl 4 M en dioxano. La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta completarse como se determinó por análisis de TLC, tras lo cual se concentró para proporcionar 14 g del compuesto del título: MS (EI) 385 (M+H)⁺.

e) {(S)-3-Metil-1-[3-hidroxi-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}-amida de ácido benzofuran-2-carboxílico

A una solución de [3-hidroxi-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-il]amida de ácido (S)-2-amino-4-metilpentanoico del Ejemplo 7d (0,15 g) en diclorometano se añadieron TEA (0,11 ml), HOBt (49 mg), EDC (69 mg) y ácido benzofuran-2-carboxílico (58 mg). La reacción se agitó hasta completarse. El tratamiento posterior y la cromatografía en columna (5% de metanol:acetato de etilo) proporcionaron el compuesto del título: MS (EI) 529 (M+H)⁺.

f) {(S)-3-Metil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido benzofuran-2-carboxílico

A una solución del alcohol del Ejemplo 7e (0,11 g) en DMSO se añadieron TEA (0,17 ml) y complejo de trióxido de azufre-piridina (99 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas, tras lo cual se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó, filtró y concentró. La cromatografía en columna del residuo (10% de CH₃OH:EtOAc) proporcionó 75 mg del compuesto del título como una mezcla de diastereómeros: ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,0 (m, 6H), 1,5-2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 3,7 (dd, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,7 (m, 2H), 5,0 (m, 1H), 7,2-7,3 (m, 3H), 7,4 (m, 4H), 7,6 (m, 1H), 8,0 (m, 2H), 8,7 (m, 1H); MS (EI) 527 (M+H)⁺, 40%.

g) {(S)-3-Metil-1-[2,2,4-trideutero]-3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido benzofuran-2-carboxílico

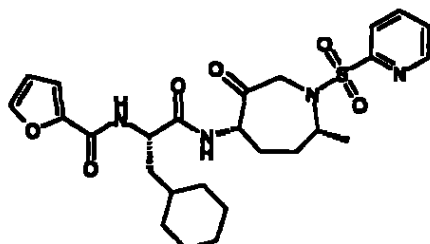
A una solución de la {(S)-3-metil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido benzofuran-2-carboxílico del Ejemplo 7f (0,03 g) en D₂O:CD₃OD (0,44 ml) se añadió trietilamina (0,04 ml). La reacción se calentó a reflujo durante 2 horas tras lo cual se concentró y se secó a vacío. El residuo se disolvió de nuevo en la misma mezcla y se calentó a reflujo durante una noche. La reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (5% de metanol:diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (0,02 g): ¹H NMR: δ 1,0 (m, 6H), 1,5-2,2 (m, 6H),

2,7 (m, 1H), 4,1 (m, 1H), 4,7 (m, 2H), 7,4-8,0 (m, 8H), 8,7 (m, 1H); MS (EI) 529 (M^+ , 45%).

La mezcla de diastereómeros se separó por HPLC para proporcionar el diastereómero que eluye más rápido: MS (EI): 530 ($M+H^+$, 100%) y el diastereómero que eluye más lento: MS (EI): 530 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 8

{{(S)-2-ciclohexil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-etil}amida de ácido furan-2-carboxílico}



a). Éster bencílico de ácido ((R)-2-yodo-1-metiletil)carbámico

Se añadió trifenilfosfina (24 g, 91,8 mmol) a una solución de imidazol (12,5 g, 184 mmol) en CH_2Cl_2 (231 ml) y luego se enfrió a 0 grados C. Se añadió yodo (23,3 g, 91,8 mmol) a la suspensión. La mezcla de reacción se volvió amarilla, y luego de color pardo pálido. Después de 5 minutos, se añadió éster bencílico de ácido ((R)-2-hidroxi-1-metiletil)carbámico (9,59 g, 45,9 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a TA (temperatura ambiente) y luego se agitó durante 3 h. Luego, se añadió H_2O (7 ml) y la mezcla de reacción se repartió entre CH_2Cl_2 (300 ml) y H_2O (600 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con CH_2Cl_2 (200 ml). Luego, la capa orgánica combinada se lavó con una solución de $Na_2S_2O_3$ acuoso saturado: H_2O 1:9 (140 ml), y luego con salmuera (400 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y concentraron a vacío, luego se filtraron a través de un tapón de gel de sílice lavando con 15% de EtOAc:hexano (1,5 litros). La solución se concentró a vacío, luego el sólido se lavó con hexano y el sólido blanco resultante se utilizó en la reacción siguiente sin más purificación (11 g, 75%).

b) Éster bencílico de ácido ((R)-1-metilpent-4-enil)carbámico

Se disolvió complejo de bromuro de cobre (I)-sulfuro de dimetilo (1,93 g, 9,4 mmol) en THF destilado (24 ml), y luego se enfrió a -78 grados C. Se añadió gota a gota una solución de cloruro de alil-magnesio (9,4 ml, 2 M en THF, Aldrich), luego la solución se agitó durante 30 minutos. Se añadió gota a gota éster bencílico de ácido ((R)-2-yodo-1-

metiletil)carbámico (1,5 g, 4,7 mmol) en THF destilado (3 ml), luego la reacción se calentó a -40 grados C y se agitó durante 2,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (4 ml) a -40 grados C, se calentó a T.A. y la mezcla de reacción de color gris se volvió azul celeste. El THS se separó a vacío. Luego, se añadió Et_2O y la mezcla de reacción se filtró para separar los sólidos precipitados. Los sólidos se lavaron con Et_2O adicional. Los extractos orgánicos combinados se extrajeron con NH_4OH al 10% (3 x) y luego con salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO_4 , se filtraron, se concentraron a vacío y luego se filtraron a través de un tapón de gel de sílice lavando con 20% de EtOAc/hexano (100 ml). La solución se concentró a vacío, luego el aceite incoloro resultante se utilizó en la reacción siguiente sin más purificación (0,8 g, 73%).

c) Éster bencílico de ácido alil-((R)-1-metilpent-4-enil)carbámico

Se disolvió éster bencílico de ácido ((R)-1-metilpent-4-enil)carbámico (790 mg, 3,39 mmol) en DMF (8 ml) y se enfrió a 0 grados C. Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60%, 271 mg, 6,78 mmol) y la reacción se agitó durante 15 minutos. Se añadió bromuro de alilo (1,23 g, 0,88 ml, 10,17 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 0 grados C. Se añadió H_2O (10 ml), luego se añadió gota a gota HCl 2 N ajustando el pH a 1. La mezcla de reacción se extrajo con Et_2O (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl acuoso 2 N, luego con NaHCO_3 acuoso y luego con salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se concentraron a vacío y luego se cromatografiaron sobre gel de sílice (5% de EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (883 mg, 95%).

d) Éster bencílico de ácido 2-metil-2,3,4,7-tetrahidroazepin-1-carboxílico

Se disolvió éster bencílico de ácido alil-(1-metilpent-4-enil)carbámico (0,872 g, 3,19 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) y se burbujó una corriente de gas argón en la mezcla de reacción durante 10 minutos. Luego se añadió dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)bencilidina-rutenio(IV) (Strem Chemicals, catalizador de Grubbs, 19 mg, 0,0227 mmol) y la mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 2 h. Se añadió una cantidad adicional de dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)bencilidina-rutenio(IV) adicional (mg, 0,0108 mmol) y la mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 1,5 horas adicionales. La reacción se enfrió a TA en argón durante una noche, luego se concentró a vacío por evaporación rotatoria y luego se cromatografió (gel de sílice, 5% de EtOAc/hexano) para dar el compuesto del título (0,72 g, 92%): $^1\text{H NMR}$: 7,35-7,20 (m, 5H), 5,65 (1H, m), 5,13 (2H, AB), 4,45-4,05 (m, 2H), 3,56 (1H, d), 2,25-2,10 (m, 2H), 1,90-1,60 (m, 2H), 1,12 (3H, d); Cromatografía de líquidos/Espectro de masas por electropulverización: $\text{M}+\text{H}^+ = 246,2$.

e) Éster bencilico de ácido (1S,4R,7R)-4-metil-8-oxa-3-azabicyclo[5.1.0]octano-3-carboxílico

Se añadió ácido m-cloro-perbenzoico (1,10 g, 57-86% de pureza) a una solución de éster bencilico de ácido 2-metil-2,3,4,7-tetrahidroazepin-1-carboxílico (0,72 g, 2,94 mmol) en CH₂Cl₂ a 0 grados C. La mezcla de reacción se agitó durante media hora y luego se calentó a TA. Se añadió una cantidad adicional de ácido m-cloro-perbenzoico (0,660 g, 57-86% de pureza) y la reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío por evaporación rotatoria, luego se añadieron 80 ml de hexano/EtOAc 9:1 y la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró a vacío por evaporación rotatoria, luego se cromatografió (gel de sílice, 20% de EtOAc:hexano) para dar el éster bencilico de ácido (1S,4R,7S)-4-metil-8-oxa-3-azabicyclo[5.1.0]octano-3-carboxílico (0,450 g, 75%) y el compuesto del título (0,15 g, rendimiento 25%): ¹H NMR: 7,42-7,22 (m, 5H), 5,13 (2H, s), 4,50-4,15 (m, 2H), 3,27 (1H, d), 3,12-2,95 (1H, m), 2,15-1,70 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,12 (3H, d); Cromatografía de líquidos/Espectro de masas por electropulverización: M+H⁺ = 262,0.

f) Éster bencilico de ácido (2R,5S,6S)-5-azido-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico

Se añadió azida sódica (0,139 g, 2,14 mmol) a una solución de éster bencilico de ácido (1S,4R,7R)-4-metil-8-oxa-3-azabicyclo[5.1.0]octano-3-carboxílico (0,186 g, 0,71 mmol) y cloruro de amonio (0,114 g, 2,14 mmol) en MeOH (1,5 ml) y H₂O (0,15 ml), luego se mantuvo a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío por evaporación rotatoria, luego se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml). Luego la capa orgánica se extrajo con agua, salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró, se concentró a vacío por evaporación rotatoria y se cromatografió (gel de sílice, 20% de EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (0,192 g, 89%): 7,39-7,30 (m, 5H), 5,15 (2H, s), 4,10-3,67 (m, 2H), 3,10 (1H, d), 1,85-1,53 (m, 4H), 1,09 (3H, d); Cromatografía de líquidos/Espectro de masas por electropulverización: M+H⁺ = 305,2.

g) Éster bencilico de ácido (2R,5S,6S)-5-amino-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico

Se añadió trifenilfosfina (0,25 g, 0,952 mmol) a una solución de éster bencilico de ácido (2R,5S,6S)-5-azido-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico (0,193 g, 0,635 mmol) en THF (10 ml) y H₂O (0,04 ml), luego se calentó a 45 grados C durante una noche. Luego la mezcla de reacción se diluyó con tolueno (100 ml x 2) que se separó azeotrópicamente a vacío por evaporación rotatoria dos veces. El aceite resultante se disolvió en MeOH y HCl en Et₂O y la sal resultante se recogió después de filtrar y se utilizó en la reacción siguiente

sin más purificación (0,27 g, 90%).

h. Éster bencílico de ácido (2R,5S,6S)-5-((S)-2- terc-butoxicarbonilamino-3-ciclohexilpropanoilamino)-2-metil-3-hidroxiazepan-1-carboxílico

5 Se añadió 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,0 g, 5,36 mmol) a una solución de Boc-ciclohexilalanina (1,2 g, 4,45 mmol), 4-metilmorfolina (1,35 g, 1,50 ml, 13,4 mmol), hidroxibenzotriazol (0,72 g, 5,36 mmol) y éster bencílico de ácido (2R,5S,6S)-5-amino-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico (1,4 g, 4,45 mmol) en DMF (20 ml). La reacción se agitó durante una noche a TA, luego se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con 10 H₂O (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró a vacío por evaporación rotatoria y se cromatografió (gel de sílice, 50% de EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,70 g, 72 %): Espectro de masas por electropulverización: $M+H^+ = 532,4$.

15 **i. Éster terc-butílico de ácido [(S)-2-ciclohexil-1-((3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxiazepan-4-ilcarbamoil)etil]carbámico**

Se disolvió éster bencílico de ácido (2R,5S,6S)-5-((S)-2-terc-butoxicarbonil-amino-3-ciclohexilpropanoilamino)-2-metil-6-hidroxiazepan-1-carboxílico (1,70 g, 3,20 mmol) en etanol (30 ml). Luego se añadió Pd al 10%/C (0,34 g, 0,32 mmol) y la reacción se agitó 20 durante una noche bajo un balón de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se concentró a vacío por evaporación rotatoria y se utilizó en la reacción siguiente sin más purificación (1,2 g): Espectro de masas por electropulverización: $M+H^+ = 398,4$.

25 **j) Éster terc-butílico de ácido {(S)-2-ciclohexil-1-[(3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil]carbámico**

Se añadió cloruro de 2-piridin-sulfonilo (0,53 g, 3,30 mmol) a una solución de éster terc-butílico de ácido [(S)-2-ciclohexil-1-((3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxiazepan-4-ilcarbamoil)etil]carbámico (1,2 g, 3,00 mmol) trietilamina (1,02 g, 10,0 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) y se agitó a TA durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), 30 se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, concentró a vacío por evaporación rotatoria y cromatografió (gel de sílice, hexano/EtOAc 1:1) para proporcionar el compuesto del título (1,3 g, 80%): Espectro de masas por electropulverización: $M+H^+ = 539,2$.

35 **k) (S)-2-Amino-3-ciclohexil-N-[(3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-il]propionamida**

Se añadió HCl en dioxano (4,0 M, 15,0 ml) a una solución agitada de éster terc-

5

butílico de ácido {(S)-2-ciclohexil-1-[(3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(piridin-2-sulfonil)-azepan-4-ilcarbamoil]etil}carbámico (1,30 g, 2,40 mmol) en MeOH (5,0 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA, luego se concentró a vacío por evaporación rotatoria y se utilizó en la reacción siguiente sin más purificación (1,2 g).

5

l) {(S)-2-Ciclohexil-1-[(3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(piridin-2-sulfonil)-azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido furan-2-carboxílico

Se añadió 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,069 g, 0,36 mmol) a una solución de ácido furan-2-carboxílico (0,040 g, 0,36 mmol), (S)-2-amino-3-ciclohexil-N-
10 [(3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-il]propionamida (0,15 g, 0,30 mmol), diisopropiletilamina (0,15 g, 0,20 ml, 1,2 mmol), hidroxibenzotriazol (0,049 g, 0,36 mmol) en DMF (2,0 ml) y se agitó a TA durante una noche. Luego la mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml), se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se
15 concentró a vacío por evaporación rotatoria y se cromatografió (gel de sílice, 2,5% de MeOH/CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título (0,15 g, 95%). Espectro de masas por electropulverización: M+H⁺ = 533,2.

m) {(S)-2-Ciclohexil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido furan-2-carboxílico

Se añadió peryodano de Dess-Martin (0,15 g, 0,35 mmol) a una solución de {(S)-2-ciclohexil-1-[(3S,4S,7R)-7-metil-3-hidroxi-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-etil}amida de ácido furan-2-carboxílico (0,15 g, 0,28 mmol) en CH₂Cl₂ (2,0 ml) y se agitó a TA durante 1 h. La solución se lavó con Na₂S₂O₃ acuoso al 10%, luego con NaHCO₃
25 acuoso saturado, y luego con salmuera. La purificación por cromatografía en columna (3% de MeOH/CH₂/Cl₂) dio el compuesto del título (0,12 g, 80%): ¹H NMR: 8,73 (d, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,51 (m, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,77 (d, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,86 (d, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,87-0,93 (m, 18 H); Espectro de masas por electropulverización: M+H⁺ = 531,2.

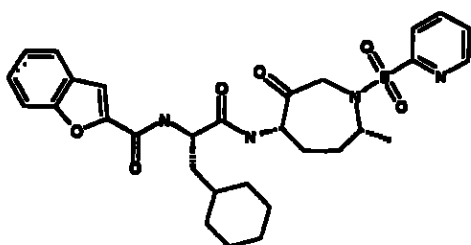
30

Ejemplo 9

Preparación de {(S)-2-ciclohexil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)-azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido benzofuran-2-carboxílico

35

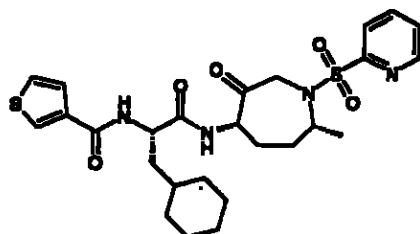
5



Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8 (a-m), excepto que se reemplaza "ácido furan-2-carboxílico" por "ácido benzofuran-2-carboxílico", se obtuvo el compuesto del título: ^1H NMR: 8,74 (d, 1H), 7,96 (m, 3 H), 7,55 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 6,77 (d, 1H), 6,51 (m, 1H), 5,14 (m, 1H), 4,77 (d, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 3,85 (d, 1H), 2,18 (m, 2H), 1,85-0,98 (m, 18 H); Espectro de masas por electropulverización: $\text{M}+\text{H}^+ = 581,3$.

Ejemplo 10
Preparación de {(S)-2-ciclohexil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido tiofen-3-carboxílico

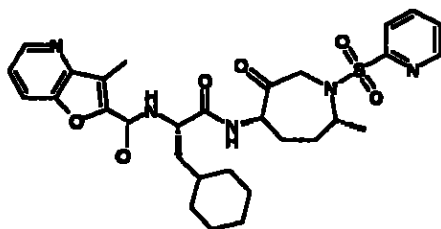
20



Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8 (a-m), excepto que se reemplaza "ácido furan-2-carboxílico" por "ácido tiofen-3-carboxílico", se obtuvo el compuesto del título: ^1H NMR: 8,74 (d, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,46 (m, 3 H), 7,28 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 5,14 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 3,82 (d, 1H), 2,16 (m, 2H), 1,90-0,96 (m, 18 H); Espectro de masas por electropulverización: $\text{M}+\text{H}^+ = 547,2$.

Ejemplo 11
Preparación de {(S)-2-ciclohexil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridin-2-sulfonyl)-azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido 3-metilfuro[3,2-b]piridin-2-carboxílico

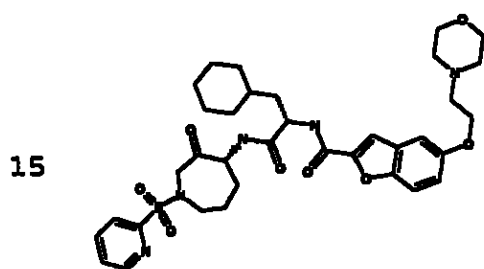
35



Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8 (a-m), excepto que se reemplaza "ácido furan-2-carboxílico" por "ácido 3-metilfuro[3,2-b]piridin-2-carboxílico", se obtuvo el compuesto del título: ^1H NMR: 8,75 (d, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,50 (m, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,79 (d, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 3,87 (d, 1H), 2,55 (s, 3 H), 2,17 (m, 1H), 1,93-0,93 (m, 19 H); Espectro de masas por electropulverización: $\text{M}+\text{H}^+ = 596,4$.

Ejemplo 12

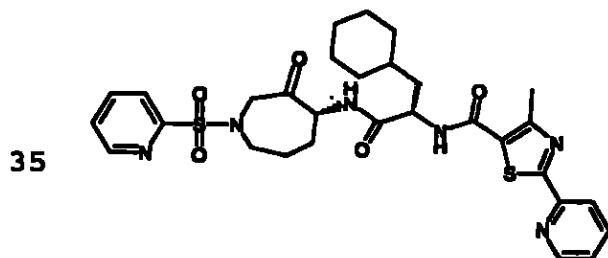
Preparación de {(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoil]-etil}amida de ácido 5-(2-morfolin-4-iletoxi)benzofuran-2-carboxílico



Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8 (i-m), excepto que se reemplaza "éster bencílico de ácido (2R,5S,6S)-5-amino-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico" por "éster bencílico de ácido (3S,4S)-4-amino-3-hidroxiazepan-1-carboxílico" (como se describe en Marquis, Robert W. y col. *J. Med. Chem.* 44 2001) y "ácido furan-2-carboxílico" por "ácido 5-(2-morfolin-4-iletoxi)benzofuran-2-carboxílico", se obtuvo el compuesto del título: ^1H NMR: 8,54 (s, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,55-7,05 (m, 7H), 5,16 (m, 1H), 4,81-3,52 (m, 15 H), 3,14 (ancho, 2H), 2,71 (t, 1H), 2,21-0,95 (m, 16 H); Espectro de masas por electropulverización: $\text{M}+\text{H}^+ = 712,4$.

Ejemplo 13

Preparación de {(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoil]-etil}amida de ácido 4-metil-2-piridin-2-iltiazol-5-carboxílico



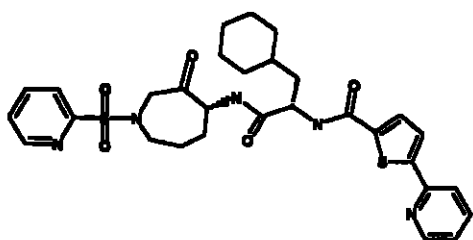
5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8 (i-m), excepto que se reemplaza "éster bencílico de ácido (2R,5S,6S)-5-amino-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico" por "éster bencílico de ácido (3S,4S)-4-amino-3-hidroxiazepan-1-carboxílico" y "ácido furan-2-carboxílico" por "ácido 4-metil-2-piridin-2-iltiazol-5-carboxílico", se obtuvo el compuesto del título: ¹H NMR: 8,66 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,06 (d, 1H), 5,17 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,65 (d, 2H), 4,00 (d, 1H), 3,83 (d, 1H), 2,75 (t, 1H), 2,59 (s, 3 H), 2,40 (m, 2H), 1,84-0,90 (m, 15H); Espectro de masas por electropulverización: M+H⁺ = 625,4.

10

Ejemplo 14

Preparación de {(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoil]-etil}amida de ácido 5-piridin-2-iltiofen-2-carboxílico

15



20

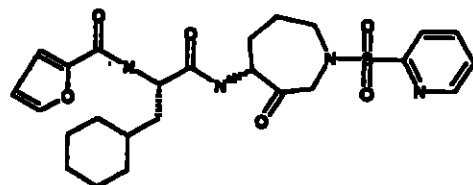
20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8 (i-m), excepto que se reemplaza "éster bencílico de ácido (2R,5S,6S)-5-amino-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico" por "éster bencílico de ácido (3S,4S)-4-amino-3-hidroxiazepan-1-carboxílico" y "ácido furan-2-carboxílico" por "ácido 5-piridin-2-iltiofen-2-carboxílico", se obtuvo el compuesto del título: ¹H NMR: 8,68 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,71 (m, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,03 (d, 1H), 5,16 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,65 (d, 2H), 4,10 (d, 1H), 3,82 (d, 1H), 2,76 (t, 1H), 2,40 (m, 2H), 1,88-0,89 (m, 15H); Espectro de masas por electropulverización: M+H⁺ = 610,2.

25

Ejemplo 15

30 **Preparación de {(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoil]-etil}amida de ácido furan-2-carboxílico**

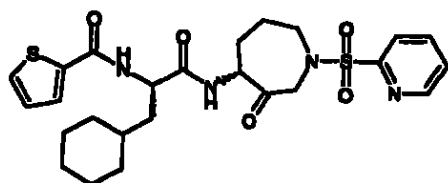
35



Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8 (i-m), excepto que se reemplaza "éster bencílico de ácido (2R,5S,6S)-5-amino-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico" por "éster bencílico de ácido (3S,4S)-4-amino-3-hidroxiazepan-1-carboxílico", se obtuvo el compuesto del título: ^1H NMR: 8,70-8,68 (d, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,16-7,12 (m, 2H), 6,81-6,75 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,31-5,10 (m, 1H), 4,81-4,68 (m, 2H), 4,13-4,09 (d, 1H), 3,93-3,80 (d, 1H), 2,77-2,69 (m, 1H), 2,26-0,90 (m, 17H); Espectro de masas por electropulverización: $\text{M}+\text{H}^+ = 517,4$.

Ejemplo 16

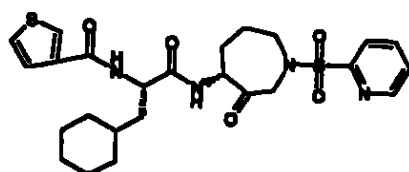
Preparación de {(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoil]-etil}amida de ácido tiofen-2-carboxílico



Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8 (i-m), excepto que se reemplaza "éster bencílico de ácido (2R,5S,6S)-5-amino-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico" por "éster bencílico de ácido (3S,4S)-4-amino-3-hidroxiazepan-1-carboxílico" y "ácido furan-2-carboxílico" por "ácido tiofen-2-carboxílico", se obtuvo el compuesto del título; ^1H NMR: 8,70-8,69 (d, 1H), 7,99-7,82 (m, 2H), 7,60-7,51 (m, 3H), 7,12-7,10 (m, 2H), 6,55-6,53 (3, 1H), 5,14-5,11 (m, 1H), 4,78-4,67 (m, 2H), 4,10-4,07 (d, 1H), 3,89-3,84 (d, 1H), 2,81-2,74 (m, 1H), 2,26-2,16 (m, 2H), 1,86-0,90 (m, 15H); Espectro de masas por electropulverización: $\text{M}+\text{H}^+ = 533,2$.

Ejemplo 17

Preparación de {(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoil]-etil}amida de ácido tiofen-3-carboxílico



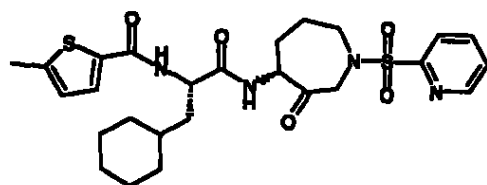
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8 (i-m), excepto que se reemplaza "éster bencílico de ácido (2R,5S,6S)-5-amino-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico" por "éster bencílico de ácido (3S,4S)-4-amino-3-hidroxiazepan-1-carboxílico", se obtuvo el compuesto del título.

bencílico de ácido (3S,4S)-4-amino-3-hidroxiazepan-1-carboxílico" y ácido furan-2-carboxílico" por "ácido tiofen-3-carboxílico", se obtuvo el compuesto del título: ^1H NMR: 8,72-8,71 (d, 1H), 8,15-8,00 (m, 3H), 7,56-7,30 (m, 3H), 7,15-7,12 (ancho, 1H), 6,70 (ancho, 1H), 5,20 (m, 1H), 4,90-4,70 (m, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,90 (d, 1H), 2,90-2,70 (m, 1H), 2,28-0,97 (m, 17H); Espectro de masas por electropulverización: $\text{M}+\text{H}^+ = 533,4$.

Ejemplo 18

Preparación de ((S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoil]-etil)amida de ácido 5-metiltiofen-2-carboxílico

10



15

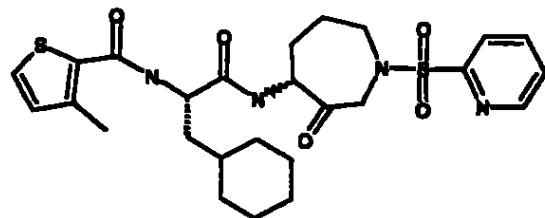
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8 (i-m), excepto que se reemplaza "éster bencílico de ácido (2R,5S,6S)-5-amino-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico" por "éster bencílico de ácido (3S,4S)-4-amino-3-hidroxiazepan-1-carboxílico" y "ácido furan-2-carboxílico" por "ácido 5-metiltiofen-2-carboxílico", se obtuvo el compuesto del título: ^1H NMR: 8,69-8,67 (d, 1H), 7,97-7,90 (m, 2H), 7,52-7,28 (m, 3H), 6,74-6,49 (m, 2H), 5,18-5,08 (m, 1H), 4,77-4,63 (m, 2H), 4,28-4,26 (d, 1H), 3,87-3,80 (d, 1H), 2,78-2,66 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,25-0,88 (m, 17H); Espectro de masas por electropulverización: $\text{M}+\text{H}^+ = 547,2$.

25

Ejemplo 19

Preparación de ((S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoil]-etil)amida de ácido 3-metiltiofen-2-carboxílico

30



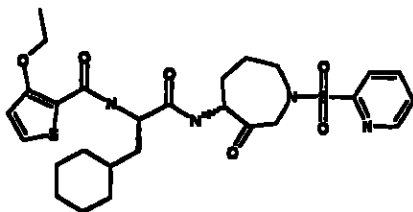
35

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8 (i-m), excepto que se reemplaza "éster bencílico de ácido (2R,5S,6S)-5-amino-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico" por "éster bencílico de ácido (3S,4S)-4-amino-3-hidroxiazepan-1-carboxílico" y "ácido furan-2-

carboxílico" por "ácido 3-metiltiofen-2-carboxílico", se obtuvo el compuesto del título: ^1H NMR: 8,69-8,68 (d, 1H), 7,97-7,89 (m, 2H), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,32-7,17 (m, 2H), 6,91-6,84 (d, 1H), 6,34-6,32 (d, 1H), 5,16-5,11 (m, 1H), 4,79-4,70 (m, 2H), 4,31-4,10 (d, 1H), 3,85-3,81 (d, 1H), 2,76-2,69 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,26-0,89 (m, 17H); Espectro de masas por electropulverización: $\text{M}+\text{H}^+ = 547,2$.

Ejemplo 20

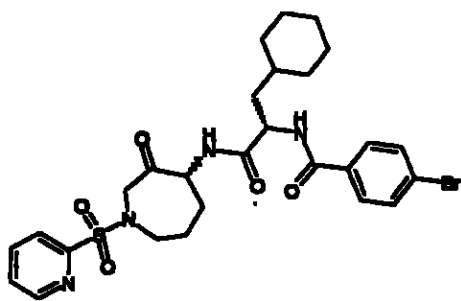
Preparación de {(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoil]-etil}amida de ácido 3-etoxitiofen-2-carboxílico



Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8 (i-m), excepto que se reemplaza "éster bencilico de ácido (2R,5S,6S)-5-amino-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico" por "éster bencilico de ácido (3S,4S)-4-amino-3-hidroxiazepan-1-carboxílico" y "ácido furan-2-carboxílico" por "ácido 3-etoxitiofen-2-carboxílico", se obtuvo el compuesto del título: ^1H NMR: 8,69-8,67 (d, 1H), 7,96-7,90 (m, 2H), 7,60-7,28 (m, 4H), 6,92-6,83 (d, 1H), 5,15-5,10 (m, 1H), 4,74-4,56 (m, 2H), 4,30-4,08 (m, 3H), 3,4-3,77 (d, 1H), 2,72-2,66 (m, 1H), 2,25-0,89 (m, 20H); Espectro de masas por electropulverización: $\text{M}+\text{H}^+ = 577,2$.

Ejemplo 21

Preparación de 4-bromo-N-((S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoil]etil}benzamida



Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8 (i-m), excepto que se reemplaza "éster bencilico de ácido (2R,5S,6S)-5-amino-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico" por "éster bencilico de ácido (3S,4S)-4-amino-3-hidroxiazepan-1-carboxílico" y "ácido furan-2-

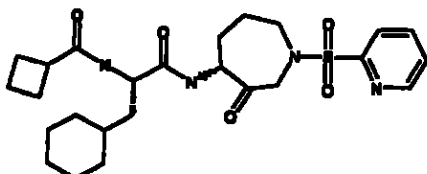
carboxílico" por "ácido 4-bromobenzoico", se obtuvo el compuesto del título: ^1H NMR: 8,71 (d, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,69 (d, 2H), 7,52 (m, 3H), 7,26 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 5,22 (m, 1H), 4,77 (m, 2H), 4,14 (d, 1H), 3,85 (d, 1H), 2,71 (t, 1H), 2,31 (m, 2H), 1,86-0,91 (m, 15H); Espectro de masas por electropulverización: $\text{M}+\text{H}^+ = 605,2$.

5

Ejemplo 22

Preparación de {(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoyl]-etil}amida de ácido ciclobutanocarboxílico

10



15

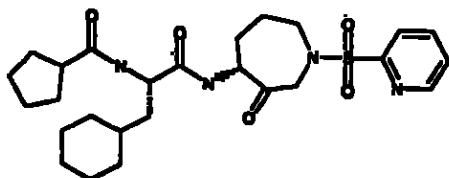
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8 (i-m), excepto que se reemplaza "éster bencílico de ácido (2R,5S,6S)-5-amino-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico" por "éster bencílico de ácido (3S,4S)-4-amino-3-hidroxiazepan-1-carboxílico" y "ácido furan-2-carboxílico" por "ácido ciclobutanocarboxílico", se obtuvo el compuesto del título: ^1H NMR: 8,68 (d, 1H), 7,97-7,90 (m, 2H), 7,71-7,48 (m, 1H), 7,19-7,12 (d, 1H), 6,81-6,79 (d, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,72-4,48 (m, 2H), 4,05-4,01 (d, 1H), 3,86-3,79 (d, 1H), 3,11-3,05 (m, 1H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,32-0,80 (m, 23H); Espectro de masas por electropulverización: $\text{M}+\text{H}^+ = 505,4$.

20

Ejemplo 23

Preparación de {(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoyl]-etil}amida de ácido ciclopentanocarboxílico

30



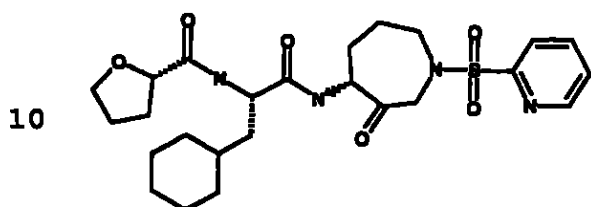
35

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8 (i-m), excepto que se reemplaza "éster bencílico de ácido (2R,5S,6S)-5-amino-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico" por "éster bencílico de ácido (3S,4S)-4-amino-3-hidroxiazepan-1-carboxílico" y "ácido furan-2-carboxílico" por "ácido ciclopentanocarboxílico", se obtuvo el compuesto del título: ^1H NMR: 8,70-8,69 (d, 1H), 7,99-7,92 (m, 2H), 7,55-7,51 (m, 1H), 7,09-7,08 (d, 1H), 5,89-5,87 (d, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,71-4,70 (d, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,07-4,03 (d, 1H), 3,89-3,84

(d, 1H), 2,82-2,58 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,90-0,89 (m, 23H); Espectro de masas por electropulverización: $M+H^+ = 519,4$.

Ejemplo 24

- 5 Preparación de {(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-etil}amida de ácido (S)-tetrahidrofuran-2-carboxílico

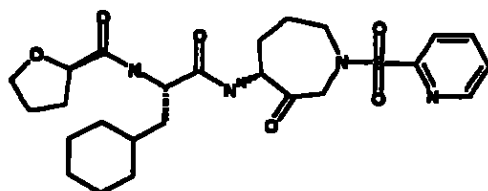


- 15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8 (i-m), excepto que se reemplaza "éster bencílico de ácido (2R,5S,6S)-5-amino-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico" por "éster bencílico de ácido (3S,4S)-4-amino-3-hidroxiazepan-1-carboxílico" y "ácido furan-2-carboxílico" por "ácido (S)-tetrahidrofuran-2-carboxílico", se obtuvo el compuesto del título: 1H NMR: 8,67 (d, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 6,96 (m, 2H), 5,13 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,41 (m, 2H), 4,07-3,91 (m, 4H), 2,68 (m, 1H), 2,35-0,92 (m, 21H); Espectro de masas por electropulverización: $M+H^+ = 521,4$.
- 20

Ejemplo 25

- Preparación de {(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-etil}amida de ácido (R)-tetrahidrofuran-2-carboxílico

25



30

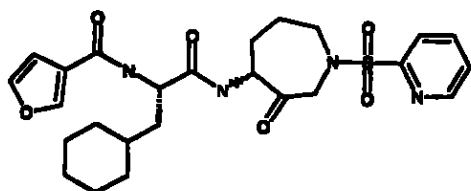
- 35 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8 (i-m), excepto que se reemplaza "éster bencílico de ácido (2R,5S,6S)-5-amino-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico" por "éster bencílico de ácido (3S,4S)-4-amino-3-hidroxiazepan-1-carboxílico" y "ácido furan-2-carboxílico" por "ácido (R)-tetrahidrofuran-2-carboxílico", se obtuvo el compuesto del título: 1H NMR: 8,71 (d, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 5,10 (m, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,46 (m, 2H), 4,11-3,95 (m, 4H), 2,74 (m, 1H), 2,35-0,92 (m, 21H); Espectro

de masas por electropulverización: $M+H^+ = 521,4$.

Ejemplo 26

Preparación de {(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-etil}amida de ácido furan-3-carboxílico

10



15

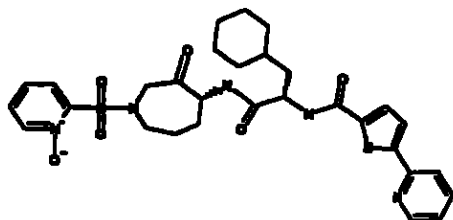
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8 (i-m), excepto que se reemplaza "éster bencílico de ácido (2R,5S,6S)-5-amino-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico" por "éster bencílico de ácido (3S,4S)-4-amino-3-hidroxiazepan-1-carboxílico" y "ácido furan-2-carboxílico" por "ácido furan-3-carboxílico", se obtuvo el compuesto del título: 1H NMR: 8,70-8,68 (d, 1H), 7,99-7,92 (m, 3H), 7,54-7,44 (m, 2H), 7,19-7,18 (d, 1H), 6,59-6,57 (m, 2H), 5,14-5,09 (m, 1H), 4,79-4,63 (m, 2H), 4,07-4,04 (d, 1H), 3,89-3,84 (d, 1H), 2,83-2,76 (m, 1H), 2,23-0,91 (m, 17H); Espectro de masas por electropulverización: $M+H^+ = 517,4$.

20

Ejemplo 27

Preparación de {(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(1-oxipiridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido 5-piridin-2-iltiofen-2-carboxílico

25



30

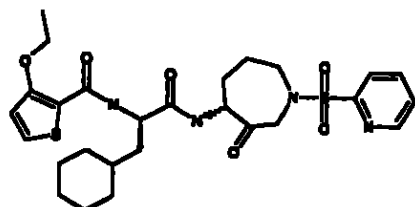
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8 (i-m), excepto que se reemplaza "éster bencílico de ácido (2R,5S,6S)-5-amino-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico" por "éster bencílico de ácido (3S,4S)-4-amino-3-hidroxiazepan-1-carboxílico" y "ácido furan-2-carboxílico" por "ácido 5-piridin-2-iltiofen-2-carboxílico" y "cloruro de 2-piridinsulfonilo" por "cloruro de oxipiridin-2-sulfonilo", se obtuvo el compuesto del título: 1H NMR: 8,55 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,73-7,09 (m, 9H), 5,06 (m, 1H), 4,80 (m, 2H), 4,11 (d, 1H), 3,84 (d, 1H), 2,90 (t, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,10-0,88 (m, 15H); Espectro de masas por electropulverización: $M+H^+ = 626,4$.

35

Ejemplo 28

Preparación de {(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(1-oxipiridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoyl]etil}amida de ácido 4-metil-2-piridin-2-iltiazol-5-carboxílico

5



10

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8 (i-m), excepto que se reemplaza "éster bencílico de ácido (2R,5S,6S)-5-amino-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico" por "éster bencílico de ácido (3S,4S)-4-amino-3-hidroxiazepan-1-carboxílico" y "ácido furan-2-carboxílico" por "ácido 4-metil-2-piridin-2-iltiazol-5-carboxílico" y "cloruro de 2-piridin-sulfonyl" por "cloruro de oxipiridin-2-sulfonyl", se obtuvo el compuesto del título: ¹H

15

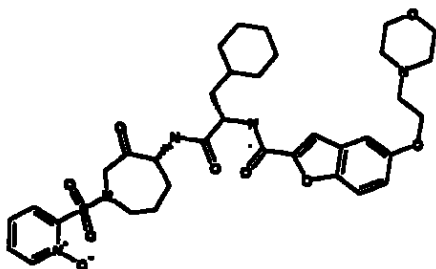
NMR: 8,53 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,77-7,05 (m, 9H), 5,03 (m, 1H), 4,75 (m, 2H), 4,13 (d, 1H), 3,80 (d, 1H), 2,88 (t, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,22 (m, 1H), 2,10-0,88 (m, 15H); Espectro de masas por electropulverización: M+H⁺ = 641,4.

Ejemplo 29

20

Preparación de {(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(1-oxipiridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoyl]etil}amida de ácido 5-(2-morfolin-4-iletoxi)benzofuran-2-carboxílico

25



Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8 (i-m), excepto que se reemplaza "éster bencílico de ácido (2R,5S,6S)-5-amino-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico" por "éster bencílico de ácido (3S,4S)-4-amino-3-hidroxiazepan-1-carboxílico" y "ácido furan-2-carboxílico" por "ácido 5-(2-morfolin-4-iletoxi)benzofuran-2-carboxílico" y "cloruro de 2-piridinsulfonyl" por "cloruro de oxipiridin-2-sulfonyl", se obtuvo el compuesto del título:

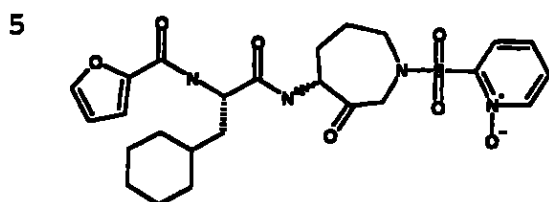
30

¹H NMR: 8,23 (ancho, 1H), 8,06 (d, 2H), 7,48-7,00 (m, 8H), 5,03 (m, 1H), 4,80 (m, 2H), 4,59 (m, 2H), 4,27 (m, 2H), 4,09-3,33 (m, 9H), 3,29 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,27-0,88 (m, 14H); Espectro de masas por electropulverización: M+H⁺ = 712,4.

35

Ejemplo 30

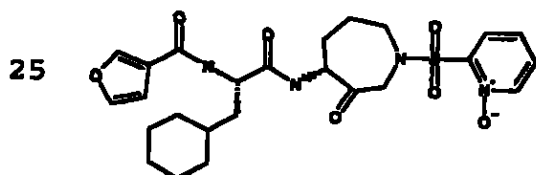
Preparación de {(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(1-oxipiridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido furan-2-carboxílico



10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8 (i-m), excepto que se reemplaza "éster bencilico de ácido (2R,5S,6S)-5-amino-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico" por "éster bencilico de ácido (3S,4S)-4-amino-3-hidroxiazepan-1-carboxílico" y "ácido furan-2-carboxílico" por "ácido furan-2-carboxílico" y "cloruro de 2-piridinsulfonilo" por "cloruro de oxipiridin-2-sulfonilo", se obtuvo el compuesto del título: $^1\text{H NMR}$: 8,24-8,23 (d, 1H),
 15 8,14-8,11 (m, 1H), 7,50-7,39 (m, 3H), 7,14 (d, 1H), 7,01-6,99 (d, 1H), 6,78-6,76 (d, 1H), 6,52-6,51 (d, 1H), 5,04-4,91 (m, 2H), 4,72-4,66 (d, 1H), 4,14-4,10 (d, 1H), 3,93-3,88 (d, 1H), 2,85-2,79 (m, 1H), 2,25-0,94 (m, 17H); Espectro de masas por electropulverización: $\text{M}+\text{H}^+ = 533,4$.

Ejemplo 31

Preparación de {(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(1-oxipiridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido furan-3-carboxílico



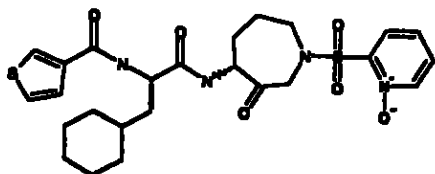
30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8 (i-m), excepto que se reemplaza "éster bencilico de ácido (2R,5S,6S)-5-amino-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico" por "éster bencilico de ácido (3S,4S)-4-amino-3-hidroxiazepan-1-carboxílico" y "ácido furan-2-carboxílico" por "ácido furan-3-carboxílico" y "cloruro de 2-piridinsulfonilo" por "cloruro de oxipiridin-2-sulfonilo", se obtuvo el compuesto del título: $^1\text{H NMR}$: 8,25-8,23 (d, 1H),
 35 8,14-8,11 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,51-7,39 (m, 3H), 7,04-7,03 (d, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,50-6,48 (d, 1H), 5,06-4,88 (m, 2H), 4,74-4,68 (m, 1H), 4,13-4,09 (d, 1H), 3,93-3,88 (d, 1H), 2,86-2,79 (m, 1H), 2,23-0,93 (m, 17H); Espectro de masas por electropulverización: $\text{M}+\text{H}^+ = 533,4$.

62

Ejemplo 32

Preparación de {(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(1-oxipiridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoyl]etil}amida de ácido tiofen-3-carboxílico

5



10

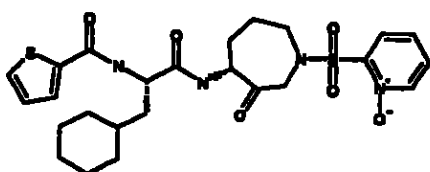
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8 (i-m), excepto que se reemplaza "éster bencílico de ácido (2R,5S,6S)-5-amino-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico" por "éster bencílico de ácido (3S,4S)-4-amino-3-hidroxiazepan-1-carboxílico" y "ácido furan-2-carboxílico" por "ácido tiofen-3-carboxílico" y "cloruro de 2-piridinsulfonilo" por "cloruro de oxipiridin-2-sulfonilo", se obtuvo el compuesto del título: ^1H NMR: 8,24-8,22 (d, 1H), 8,12-8,09 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,49-7,19 (m, 5H), 6,59-6,57 (d, 1H), 5,05-5,01 (m, 1H), 4,83-4,74 (m, 2H), 4,10-4,06 (d, 1H), 3,92-3,87 (d, 1H), 2,91-2,85 (m, 1H), 2,26-0,92 (m, 17H); Espectro de masas por electropulverización: $\text{M}+\text{H}^+ = 549,4$.

15

Ejemplo 33

Preparación de {(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(1-oxipiridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoyl]etil}amida de ácido tiofen-2-carboxílico

25



30

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8 (i-m), excepto que se reemplaza "éster bencílico de ácido (2R,5S,6S)-5-amino-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico" por "éster bencílico de ácido (3S,4S)-4-amino-3-hidroxiazepan-1-carboxílico" y "ácido furan-2-carboxílico" por "ácido tiofen-2-carboxílico" y "cloruro de 2-piridinsulfonilo" por "cloruro de oxipiridin-2-sulfonilo", se obtuvo el compuesto del título: ^1H NMR: 8,24-8,23 (d, 1H), 8,13-8,10 (m, 1H), 7,58-7,38 (m, 4H), 7,11-7,07 (m, 2H), 6,79-6,77 (d, 1H), 5,04-4,69 (m, 3H), 4,12-4,08 (d, 1H), 3,92-3,87 (d, 1H), 2,85-2,79 (m, 1H), 2,21-0,90 (m, 17H); Espectro de masas por electropulverización: $\text{M}+\text{H}^+ = 549,4$.

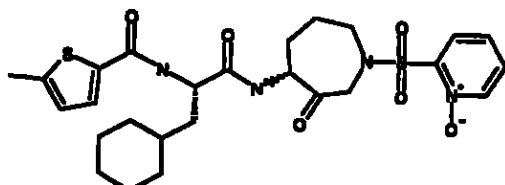
35

68

Ejemplo 34

Preparación de {(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(1-oxipiridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoyl]etil}amida de ácido 5-metiltiofen-2-carboxílico

5



10

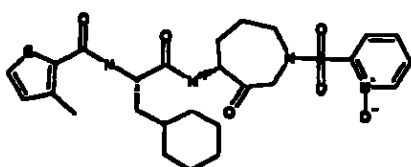
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8 (i-m), excepto que se reemplaza "éster bencílico de ácido (2R,5S,6S)-5-amino-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico" por "éster bencílico de ácido (3S,4S)-4-amino-3-hidroxiazepan-1-carboxílico" y "ácido furan-2-carboxílico" por "ácido 5-metiltiofen-2-carboxílico" y "cloruro de 2-piridinsulfonilo" por "cloruro de oxipiridin-2-sulfonilo", se obtuvo el compuesto del título: $^1\text{H NMR}$: 8,23-8,22 (d, 1H), 8,11-8,08 (d, 1H), 7,49-7,24 (m, 4H), 6,75-6,74 (s, 1H), 6,62-6,60 (d, 1H), 5,03-4,71 (m, 3H), 4,09-4,05 (d, 1H), 3,90-3,85 (d, 1H), 2,88-2,83 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,35-0,88 (m, 17H); Espectro de masas por electropulverización: $\text{M}+\text{H}^+ = 563,2$.

15

Ejemplo 35

Preparación de {(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(1-oxipiridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoyl]etil}amida de ácido 3-metiltiofen-2-carboxílico

25



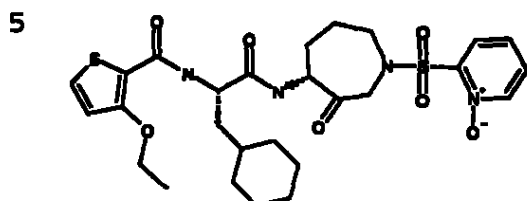
30

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8 (i-m), excepto que se reemplaza "éster bencílico de ácido (2R,5S,6S)-5-amino-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico" por "éster bencílico de ácido (3S,4S)-4-amino-3-hidroxiazepan-1-carboxílico" y "ácido furan-2-carboxílico" por "ácido 3-metiltiofen-2-carboxílico" y "cloruro de 2-piridinsulfonilo" por "cloruro de oxipiridin-2-sulfonilo", se obtuvo el compuesto del título: $^1\text{H NMR}$: 8,23-8,22 (d, 1H), 8,11-8,09 (d, 1H), 7,49-7,17 (m, 4H), 6,93-6,91 (s, 1H), 6,27 (m, 1H), 5,06-4,70 (m, 3H), 4,14-4,11 (d, 1H), 3,91-3,86 (d, 1H), 2,87-2,81 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,28-0,93 (m, 17H); Espectro de masas por electropulverización: $\text{M}+\text{H}^+ = 563,2$.

35

Ejemplo 36

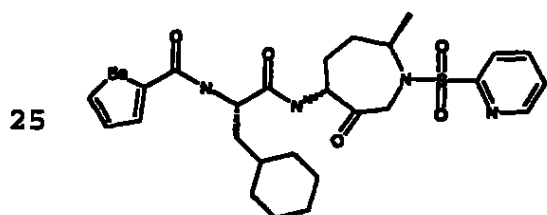
Preparación de {(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(1-oxipiridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoi]etil}amida de ácido 3-etoxitiofen-2-carboxílico



10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8 (i-m), excepto que se reemplaza "éster bencílico de ácido (2R,5S,6S)-5-amino-6-hidroxi-2-metilazepan-1-carboxílico" por "éster bencílico de ácido (3S,4S)-4-amino-3-hidroxi-azepan-1-carboxílico" y "ácido furan-2-carboxílico" por "ácido 3-etoxitiofen-2-carboxílico" y "cloruro de 2-piridinsulfonilo" por "cloruro de oxipiridin-2-sulfonilo", se obtuvo el compuesto del título: $^1\text{H NMR}$: 8,24-8,22 (d, 1H), 8,11-8,09 (d, 1H), 7,60-7,31 (m, 5H), 6,88-6,87 (d, 1H), 5,06-4,65 (m, 3H), 4,37-4,27 (m, 1H), 4,12-4,08 (d, 1H), 3,88-3,83 (d, 1H), 2,84-2,77 (m, 1H), 2,28-0,92 (m, 21H); Espectro de masas por electropulverización: $\text{M}+\text{H}^+ = 593,2$.

Ejemplo 37

20 Preparación de {(S)-2-ciclohexil-1-[(R)-7-metil-3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoi]etil}amida de ácido selenofen-2-carboxílico



30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8 (i-m), excepto que se reemplaza "ácido furan-2-carboxílico" por "ácido selenofen-2-carboxílico", se obtuvo el compuesto del título: $^1\text{H NMR}$: 8,64 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 3,77 (d, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,78-0,82 (m, 18H); Espectro de masas por electropulverización: $\text{M}+\text{H}^+ = 593,2$.

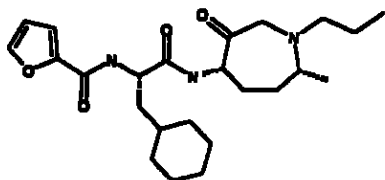
35

20

Ejemplo 38

Preparación de [(S)-2-ciclohexil-1-((4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-propilazepan-4-il-carbamoyl)etil]amida de ácido furan-2-carboxílico

5



10 a. Éster terc-butílico de ácido [(S)-2-ciclohexil-1-((3S,4S,7R)-3-hidroxi-7-metil-1-propilazepan-4-ilcarbamoyl)etil]carbámico

Se disolvió el éster terc-butílico de ácido [(S)-2-ciclohexil-1-((3S,4S,7R)-3-hidroxi-7-metilazepan-4-ilcarbamoyl)etil]carbámico (Ejemplo 1a-I, 1,5 g, 3,78 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml), luego se añadió propionaldehído (0,41 ml, 5,67 mmol). Luego, se añadió
15 borohidruro de sodio (1,6 g, 7,56 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío por evaporación rotatoria y el filtrado se sometió a cromatografía (gel de sílice, 1-4% de MeOH/CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (84%, 1,4 g): Espectro de masas por electropulverización: M+H⁺ = 440,4.

20

b. (S)-2-Amino-3-ciclohexil-N-((3S,4S,7R)-3-hidroxi-7-metil-1-propilazepan-4-il)-propionamida

Se añadió HCl en dioxano (4,0 M, 15 ml) a una solución agitada de éster terc-butílico de ácido [(S)-2-ciclohexil-1-((3S,4S,7R)-3-hidroxi-7-metil-1-propilazepan-4-ilcarbamoyl)etil]carbámico (1,4 g, 3,0 mmol) en MeOH (5 ml). La mezcla de reacción se
25 agitó durante 2 h a TA, luego se concentró a vacío por evaporación rotatoria y se utilizó en la reacción siguiente sin más purificación (1,4 g).

30 c. [(S)-2-ciclohexil-1-((3S,4S,7R)-3-hidroxi-7-metil-1-propilazepan-4-ilcarbamoyl)etil]-amida de ácido furan-2-carboxílico

Se añadió 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,10 g, 0,53 mmol) a una solución de ácido furan-2-carboxílico (0,059 g, 0,53 mmol), (S)-2-amino-3-ciclohexil-N-((3S,4S,7R)-3-hidroxi-7-metil-1-propilazepan-4-il)propionamida (0,15 g, 0,36 mmol), 4-metilmorfolina (0,14 g, 0,16 ml, 1,44 mmol), hidroxibenzotriazol (0,071 g, 0,53 mmol) en
35 DMF (2,0 ml) y se agitó a TA durante una noche. Luego, la mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml), se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró a vacío

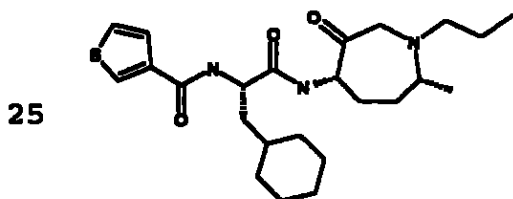
por evaporación rotatoria y se cromatografió (gel de sílice, 2,5% de MeOH/CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título (0,12 g, 76%); Espectro de masas por electropulverización: $M+H^+ = 434,2$.

5 d. [(S)-2-ciclohexil-1-((4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-propilazepan-4-ilcarbamoil)etil]amida de ácido furan-2-carboxílico

Se añadió complejo de trióxido de azufre-piridina (0,035 g, 2,2 mmol) a una solución de [(S)-2-ciclohexil-1-((3S,4S,7R)-3-hidroxi-7-metil-1-propilazepan-4-ilcarbamoil)etil]amida de ácido furan-2-carboxílico (0,19 g, 0,44 mmol) en DMSO (4,0 ml) y trietilamina (0,61 ml, 4,4 mmol) y se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y luego se extrajo con EtOAc. Luego, la capa orgánica se extrajo con salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron a vacío y se purificaron por cromatografía en columna (3% de metanol/cloruro de metileno) dando el compuesto del título (0,15 mg, 79%): ¹H NMR: 7,44 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,49 (d, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 3,40 (d, 1H), 3,08 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 1,88-0,81 (m, 29H); Espectro de masas por electropulverización: $M+H^+ = 432,2$.

Ejemplo 39

20 Preparación de [(S)-2-ciclohexil-1-((4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-propilazepan-4-ilcarbamoil)etil]amida de ácido tiofen-3-carboxílico

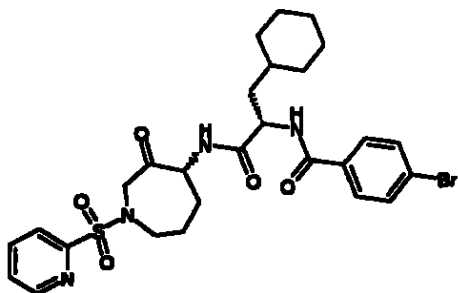


Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 38 (a-c), excepto que se reemplaza "ácido furan-2-carboxílico" por "ácido tiofen-3-carboxílico", se obtuvo el compuesto del título: ¹H NMR: 7,62 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 3,44 (d, 1H), 3,09 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 1,87-0,87 (m, 29H); Espectro de masas por electropulverización: $M+H^+ = 448,4$.

Ejemplo 40

35 Preparación de [(S)-2-ciclohexil-1-((4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-propiazepan-4-ilcarbamoil)etil]amida de ácido benzofuran-2-carboxílico

5

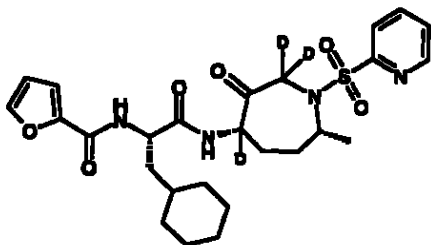


10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 38 (a-c), excepto que se reemplaza "ácido furan-2-carboxílico" por "ácido benzofuran-2-carboxílico", se obtuvo el compuesto del título: ¹H NMR: 7,98 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,27 (s, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 3,40 (d, 1H), 3,06 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 1,88-0,80 (m, 29H); Espectro de masas por electropulverización: M+H⁺ = 482,4.

Ejemplo 41

15 Preparación de {(S)-2-ciclohexil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido 2,2,4-trideuterofuran-2-carboxílico

20



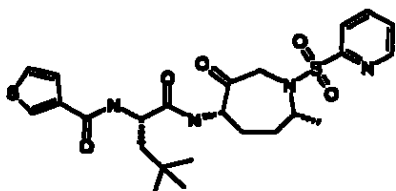
25 Se disolvió {(S)-2-ciclohexil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)-azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido furan-2-carboxílico en d₄-metanol (CD₃OD) y D₂O (10:1), luego se añadió trietilamina y la mezcla de reacción se agitó durante 3 días. La separación azeotrópica con tolueno por concentración a vacío proporcionó el compuesto del título.

30

Ejemplo 42

Preparación de {(S)-3,3-dimetil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)-azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido tiofen-3-carboxílico

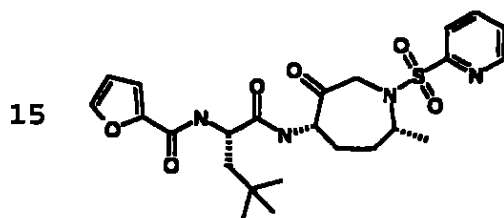
35



Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8 (a-m), excepto que se reemplaza "Boc-L-ciclohexilalanina" por "N-Boc-terc-butilalanina" y "ácido furan-2-carboxílico" por "ácido tiofen-3-carboxílico", se obtuvo el compuesto del título: ^1H NMR: 8,72 (m, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,00 (m, 3H), 6,60 (m, 2H), 5,18 (m, 1H), 4,67 (m, 2H), 4,42 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 2,87 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,01 (m, 12H): Espectro de masas por electropulverización: $\text{M}+\text{H}^+ = 521,4$.

Ejemplo 43

10 Preparación de {(S)-3,3-dimetil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido furan-2-carboxílico



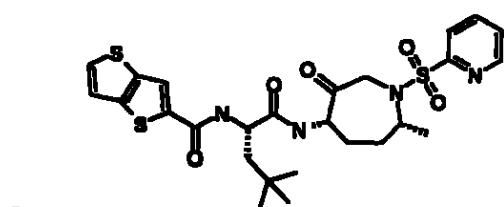
20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8 (a-m), excepto que se reemplaza "Boc-L-ciclohexilalanina" por "N-Boc-terc-butilalanina", se obtuvo el compuesto del título: ^1H NMR: 8,73 (d, 1H), 7,95 (m, 3H), 7,54 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,73 (m, 2H), 4,43 (m, 1H), 3,88 (d, 1H), 2,18 (m, 2H), 1,70 (m, 3H), 1,04 (s, 9H), 0,98 (d, 3H); Espectro de masas por electropulverización: $\text{M}+\text{H}^+ = 505,4$.

25

Ejemplo 44

Preparación de {(S)-3,3-dimetil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)-azepan-4-ilcarbamoil]butil}amida de ácido tieno[3,2-b]tiofen-2-carboxílico

30



Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 38 (a-m), excepto que se reemplaza "Boc-L-ciclohexilalanina" por "N-Boc-terc-butilalanina" y "ácido furan-2-carboxílico" por "ácido

74

tieno[3,2-b]tiofen-2-carboxílico", se obtuvo el compuesto del título: $^1\text{H NMR}$: 8,73 (d, 1H), 7,92 (m, 3H), 7,52 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,09 (ancho, 1H), 6,80 (ancho 1H), 5,10 (m, 1H), 4,77 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 3,87 (d, 1H), 1,90 (m, 5H), 1,05 (s, 9H), 0,95 (d, 3H); Espectro de masas por electropulverización: $\text{M}+\text{H}^+ = 577,2$.

5

La memoria descriptiva y los ejemplos anteriores describen de un modo completo cómo preparar y utilizar los compuestos de la presente invención. Sin embargo, la presente invención no se limita a las realizaciones particulares descritas aquí en lo que antecede, sino que incluye todas sus modificaciones dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

- 10 Las diversas referencias a revistas, patentes y otras publicaciones que se citan aquí constituyen el estado de la técnica y se incorporan en la presente como referencia, igual que si se hubieran expuesto en toda su extensión.

REIVINDICACIONES

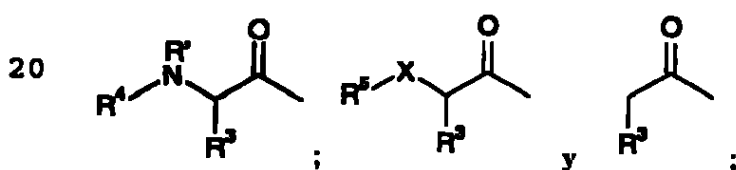
1. Un método para inhibir catepsina S que comprende administrar a un animal, particularmente un mamífero, lo más particularmente un ser humano que necesita de ello, una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I:



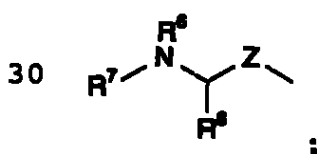
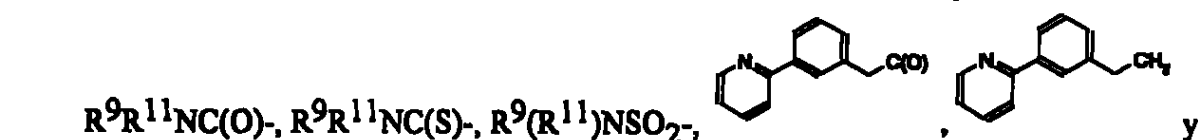
15

en la que:

R¹ se selecciona del grupo formado por:



R² se selecciona del grupo formado por: H, alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₀₋₆, Ar-alquilo C₀₋₆, Het-alquilo C₀₋₆, R⁹C(O)-, R⁹C(S)-, R⁹SO₂-, R⁹OC(O)-,



R³ se selecciona del grupo formado por: H, alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₀₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, Het-alquilo C₀₋₆, Ar-alquilo C₀₋₆, Ar-Ar-alquilo C₀₋₆, Ar-Het-alquilo C₀₋₆, Het-Ar-alquilo C₀₋₆ y Het-Het-alquilo C₀₋₆;

R³ y R¹ pueden estar unidos dos para formar un anillo de pirrolidina, piperidina o morfolina;

R^4 se selecciona del grupo formado por: H, alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{0-6} , Ar-alquilo C_{0-6} , Het-alquilo C_{0-6} , $R^5C(O)-$, $R^5C(S)-$, R^5SO_2- , $R^5OC(O)-$, $R^5R^{13}NC(O)-$ y $R^5R^{13}NC(S)-$;

R^5 se selecciona del grupo formado por H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{0-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6} ;

R^6 se selecciona del grupo formado por: H, alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{0-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6} ;

R^7 se selecciona del grupo formado por: H, alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{0-6} , Ar-alquilo C_{0-6} , Het-alquilo C_{0-6} , $R^{10}C(O)-$, $R^{10}C(S)-$, $R^{10}SO_2-$, $R^{10}OC(O)-$, $R^{10}R^{14}NC(O)-$ y $R^{10}R^{14}NC(S)-$;

R^8 se selecciona del grupo formado por H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , Het-alquilo C_{0-6} y Ar-alquilo C_{0-6} ;

R^9 se selecciona del grupo formado por: alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{0-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6} ;

R^{10} se selecciona del grupo formado por: alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{0-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6} ;

R^{11} se selecciona del grupo formado por: H, alquilo C_{1-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6} ;

R^{12} se selecciona del grupo formado por: H, alquilo C_{1-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6} ;

R^{13} se selecciona del grupo formado por: H, alquilo C_{1-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6} ;

R^{14} se selecciona del grupo formado por: H, alquilo C_{1-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6} ;

R' se selecciona del grupo formado por: H, alquilo C_{1-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6} ;

R'' se selecciona del grupo formado por: H, alquilo C_{1-6} , Ar-alquilo C_{0-6} o Het-alquilo C_{0-6} ;

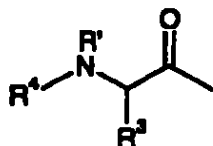
R''' se selecciona del grupo formado por: H, alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{0-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6} ;

X se selecciona del grupo formado por: CH_2 , S y O;

Z se selecciona del grupo formado por: C(O) y CH_2 ;

y sus sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables.

2. Un método según la reivindicación 1, en el que, en dicho compuesto, R^1 es



- 5 3. Un método según la reivindicación 2, en el que, en dicho compuesto, R^3 es cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{0-6} .
4. Un método según la reivindicación 3, en el que, en dicho compuesto, R^3 es ciclohexilmetilo.
- 10 5. Un método según la reivindicación 2, en el que, en dicho compuesto, R^4 es $R^5C(O)-$.
6. Un compuesto según la reivindicación 5, en el que, en dicho compuesto, R^5 se selecciona del grupo formado por: alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{0-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6} .
- 15 7. Un método según la reivindicación 6, en el que, en dicho compuesto, R^5 se selecciona del grupo formado por:
- 20 furanilo;
 benzofuranilo;
 tiofenilo;
 furo[3,2-b]piridin-2-ilo;
 tiazolilo;
- 25 fenilo;
 ciclobutilo;
 ciclopentilo;
 tetrahidrofuranilo;
 selenofenilo; y
- 30 tieno[3,2-b]tiofenilo.
8. Un método según la reivindicación 6, en el que, en dicho compuesto, R^5 se selecciona del grupo formado por:
- 35 furan-2-ilo y furan-3-ilo;
 benzofuran-2-ilo;
 tiofen-3-ilo y tiofen-2-ilo;
 furo[3,2-b]-piridin-2-ilo;

78

tiazol-5-ilo;
tetrahidrofuran-2-ilo;
selenofen-2-ilo; y
tieno[3,2-b]tiofen-2-ilo.

5

9. Un método según la reivindicación 6, en el que, en dicho compuesto, R^5 se selecciona del grupo formado por:

furanilo sustituido con arilo;
benzofuranilo sustituido con alcoxi C_{1-6} ;
10 Het-alquil C_{0-6} -tiofenilo, alquil C_{1-6} -tiofenilo y alcoxi C_{1-6} -tiofenilo,
alquil C_{1-6} -furo[3,2-b]-piridin-2-ilo,
Het-alquil C_{0-6} -tiazolilo; y
fenilo sustituido con halógeno.

15

10. Un método según la reivindicación 6, en el que, en dicho compuesto, R^5 se selecciona del grupo formado por:

5-(3-trifluorometilfenil)furan-2-ilo y 5-(4-clorofenil)furan-2-ilo;
5,6-dimetoxibenzofuran-2-ilo y 5-(2-morfolin-4-iletoxi)benzofuran-2-ilo;
5-piridin-2-iltiofen-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 3-metiltiofen-2-ilo; y 3-etoxitiofen-2-ilo;
20 3-metilfuro[3,2-b]piridin-2-ilo;
4-metil-2-piridin-2-iltiazol-5-ilo; y
4-bromofenilo.

25

11. Un método según la reivindicación 1, en el que, en dicho compuesto, R' es H.

12. Un método según la reivindicación 1, en el que, en dicho compuesto, R'' es H.

30

13. Un método según la reivindicación 1, en el que, en dicho compuesto, R''' se selecciona del grupo formado por: H y alquilo C_{1-6} .

14. Un método según la reivindicación 1, en el que, en dicho compuesto, R'' es H y R''' se selecciona del grupo formado por: H y alquilo C_{1-6} .

35

15. Un método según la reivindicación 13, en el que, en dicho compuesto, R''' es H.

16. Un método según la reivindicación 13, en el que, en dicho compuesto, R''' es alquilo C_{1-6} .

66

17. Un compuesto según la reivindicación 16, en el que alquilo C₁₋₆ se selecciona del grupo formado por: 5-, 6- y 7-alquilo C₁₋₆.

5 18. Un compuesto según la reivindicación 17, en el que 5-, 6- y 7-alquilo C₁₋₆ se selecciona del grupo formado por: 5-, 6- ó 7-metilo, -etilo, -propilo, -butilo, -pentilo y -hexilo.

19. Un compuesto según la reivindicación 21, en el que 5-, 6- y 7-alquilo C₁₋₆ se selecciona del grupo formado por: 5-, 6- y 7-metilo.

10

20. Un compuesto según la reivindicación 16, en el que alquilo C₁₋₆ se selecciona del grupo formado por: 6- y 7-alquilo C₁₋₆.

15 21. Un compuesto según la reivindicación 20, en el que 6- y 7-alquilo C₁₋₆ se seleccionan del grupo formado por: 6- ó 7-metilo, -etilo, -propilo, -butilo, -pentilo y -hexilo.

22. Un compuesto según la reivindicación 21, en el que 6- y 7-alquilo C₁₋₆ se selecciona del grupo formado por: 6- y 7-metilo.

20 23. Un compuesto según la reivindicación 16, en el que alquilo C₁₋₆ es 7-alquilo C₁₋₆.

24. Un compuesto según la reivindicación 23, en el que 7-alquilo C₁₋₆ se selecciona del grupo formado por: 7-metilo, -etilo, -propilo, -butilo, -pentilo y -hexilo.

25

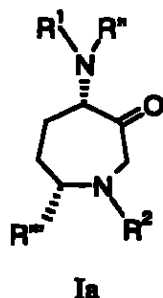
25. Un compuesto según la reivindicación 24, en el que 7-alquilo C₁₋₆ es metilo.

26. Un compuesto según la reivindicación 16, de fórmula Ia:

5

- 75 -

5



en la que R^{'''} es *cis*-7-alkilo C₁₋₆.

10

27. Un compuesto según la reivindicación 26, en el que R^{'''} es *cis*-7-metilo.

28. Un método según la reivindicación 1, en el que, en dicho compuesto, R² es R⁹SO₂.

15

29. Un método según la reivindicación 28, en el que, en dicho compuesto, R⁹ es Het-alkilo C₀₋₆.

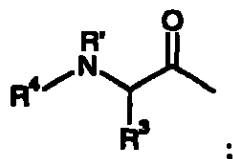
30. Un método según la reivindicación 29, en el que Het-alkilo C₀₋₆ se selecciona del grupo formado por: piridinilo y 1-oxi-piridinilo.

20

31. Un método según la reivindicación 30, en el que R⁹ es piridin-2-ilo.

32. Un método según la reivindicación 1, en el que, en dicho compuesto:
R¹ es

25



30

- R² es R⁹SO₂;
- R³ es cicloalquil C₃₋₆-alkilo C₀₋₆;
- R⁴ es R⁵C(O);
- R⁵ es Het-alkilo C₀₋₆;
- R⁹ es Het-alkilo C₀₋₆;
- R' es H
- R'' es H; y

35

R^m es alquilo C₁₋₆.

33. Un método según la reivindicación 1, en el que, en dicho compuesto:

R³ es ciclohexilmetilo;

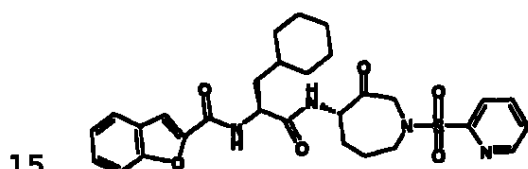
5 R⁵ se selecciona del grupo formado por: furan-2-ilo y tiofen-3-ilo;

R⁹ es piridin-2-ilo; y

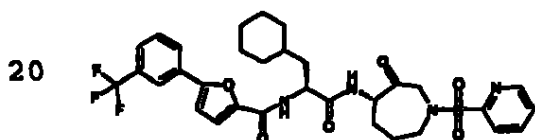
R^m es 7-metilo.

34. Un método según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se selecciona

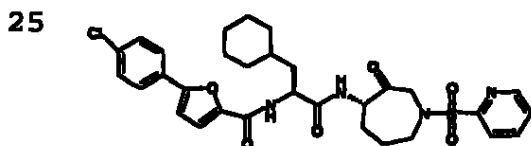
10 del grupo formado por:



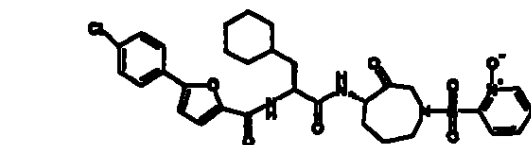
{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido benzofuran-2-carboxílico;



{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido 5-(3-trifluorometilfenil)furan-2-carboxílico;

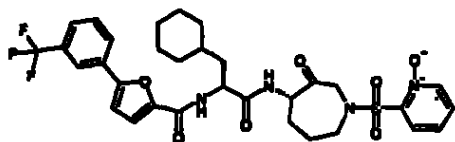


{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido 5-(4-clorofenil)furan-2-carboxílico;

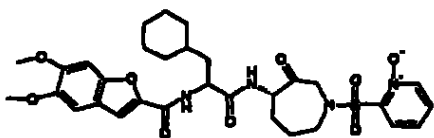


{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(1-oxipiridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido 5-(4-clorofenil)furan-2-carboxílico;

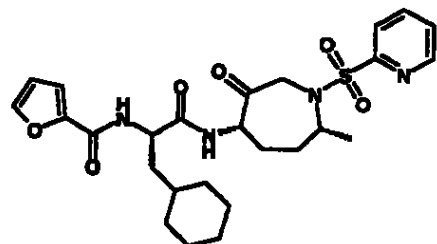
82



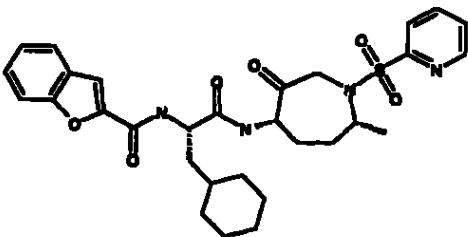
5 {(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(1-oxipiridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido 5-(3-trifluorometilfenil)furan-2-carboxílico;



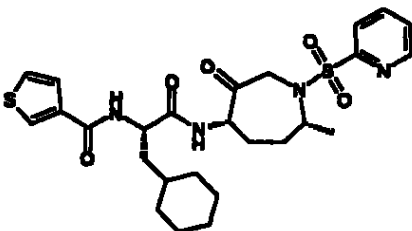
10 {(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(1-oxipiridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido 5,6-dimetoxibenzofuran-2-carboxílico;



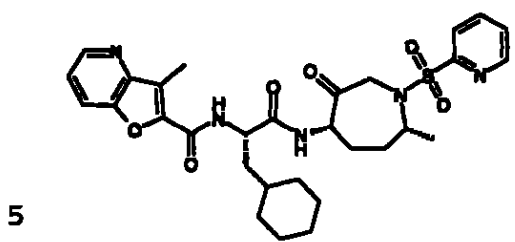
15 {(S)-2-ciclohexil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoil]-etil}amida de ácido furan-2-carboxílico;



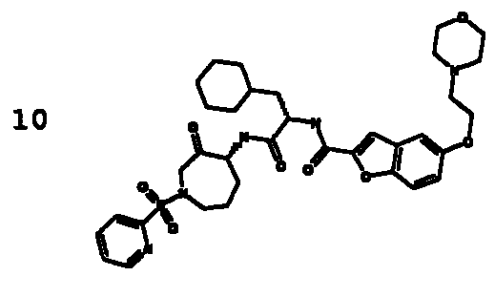
20 {(S)-2-ciclohexil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoil]-etil}amida de ácido benzofuran-2-carboxílico;



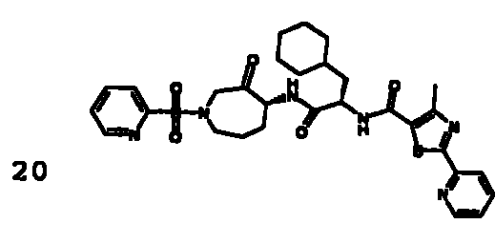
25 {(S)-2-ciclohexil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoil]-etil}amida de ácido tiofen-3-carboxílico;



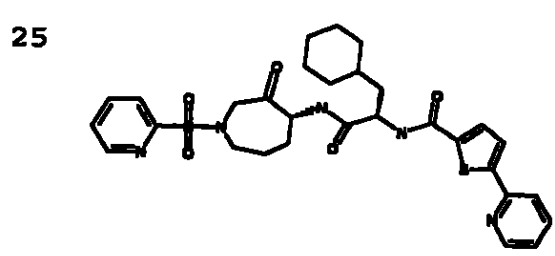
{(S)-2-ciclohexil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-etil}amida de ácido 3-metilfuro[3,2-]piridin-2-carboxílico;



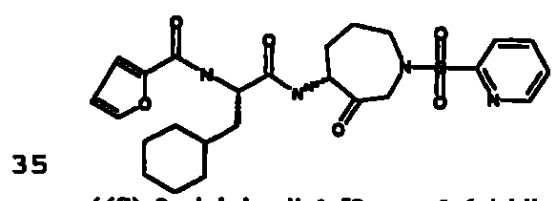
{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido 5-(2-morfolin-4-iletoxi)benzofuran-2-carboxílico;



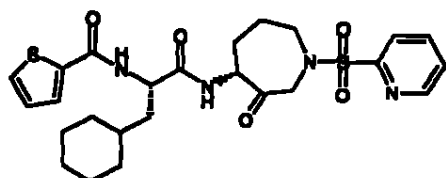
{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido 4-metil-2-piridin-2-iltiazol-5-carboxílico;



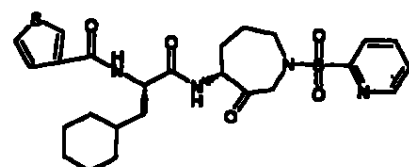
{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido 5-piridin-2-iltiofen-2-carboxílico;



{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido furan-2-carboxílico;

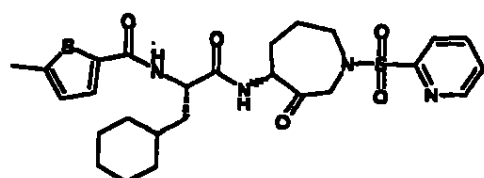


- 5 {(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido tiofen-2-carboxílico;



10

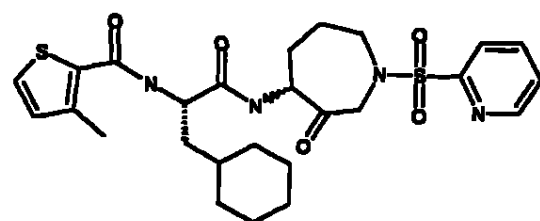
- {(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido tiofen-3-carboxílico;



15

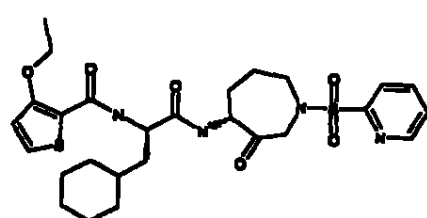
- {(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido 5-metiltiofen-2-carboxílico;

20



25

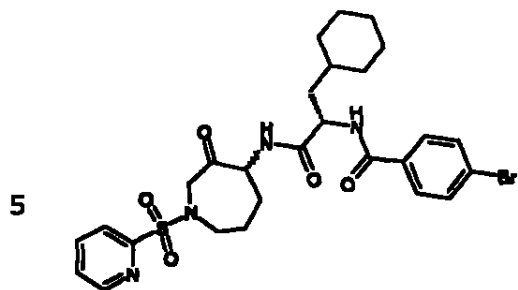
- {(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido 3-metiltiofen-2-carboxílico;



30

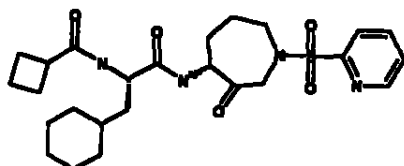
- {(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido 3-etoxitiofen-2-carboxílico;

35



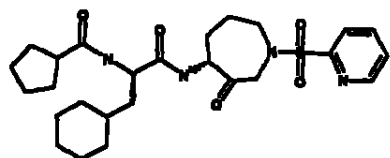
4-bromo-N-((S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoyl]etil)-benzamida;

10



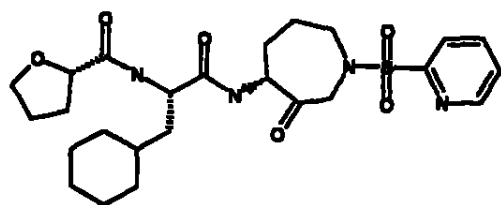
15 ((S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoyl]etil)amida de ácido ciclobutanocarboxílico;

20



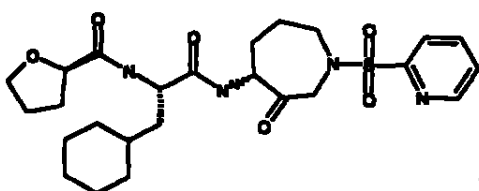
((S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoyl]etil)amida de ácido ciclopentanocarboxílico;

25

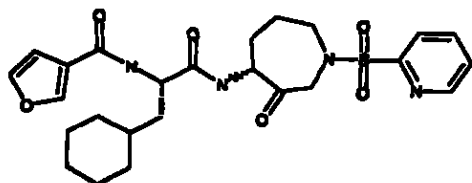


30 ((S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoyl]etil)amida de ácido (S)-tetrahidrofuran-2-carboxílico;

35



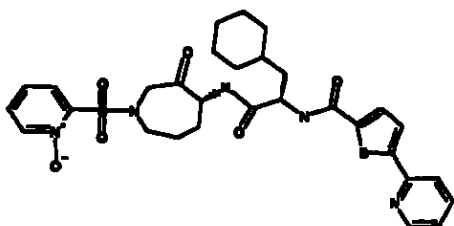
((S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoyl]etil)amida de ácido (R)-tetrahidrofuran-2-carboxílico;



5

{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido furan-3-carboxílico;

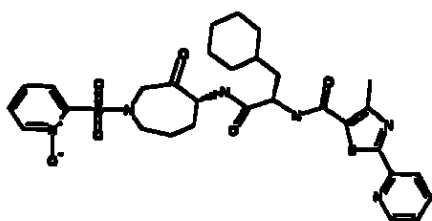
10



15

{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(1-oxipiridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido 5-piridin-2-iltiofen-2-carboxílico;

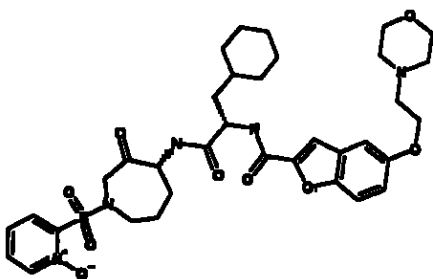
20



25

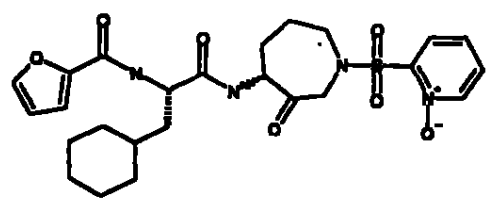
{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(1-oxipiridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido 4-metil-2-piridin-2-iltiazol-5-carboxílico;

30

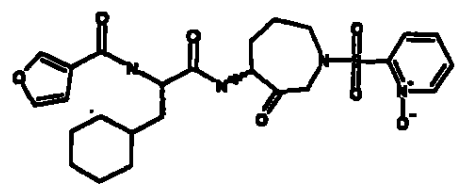


35

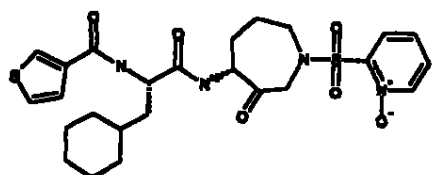
{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(1-oxipiridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido 5-(2-morfolin-4-iletoxi)benzofuran-2-carboxílico;



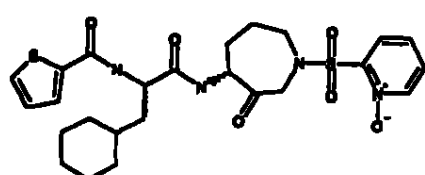
5
 {(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(1-oxipiridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido furan-2-carboxílico;



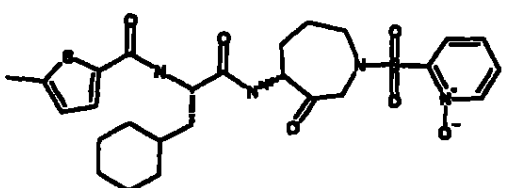
10
 {(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(1-oxipiridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido furan-3-carboxílico;



15
 {(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(1-oxipiridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido tiofen-3-carboxílico;



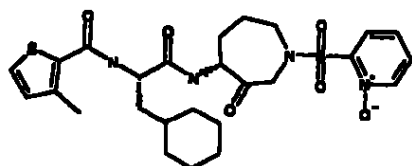
20
 {(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(1-oxipiridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido tiofen-2-carboxílico;



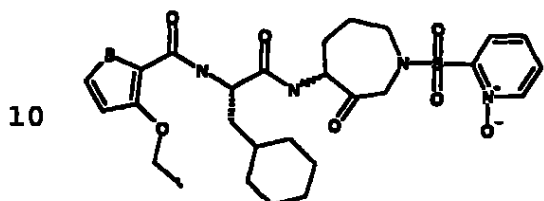
25
 {(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(1-oxipiridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido 5-metiltiofen-2-carboxílico;

30
 {(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(1-oxipiridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido 5-metiltiofen-2-carboxílico;

88



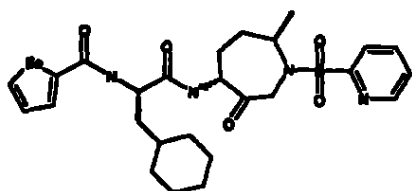
- 5 {(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(1-oxipiridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido 3-metiltiofen-2-carboxílico;



10

- {(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(1-oxipiridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido 3-etoxitiofen-2-carboxílico;

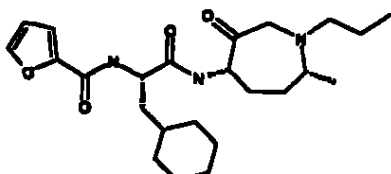
15



20

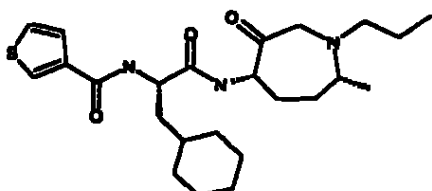
- {(S)-2-ciclohexil-1-[(R)-7-metil-3-oxo-1-(piridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoil]etil}-amida de ácido selenofen-2-carboxílico;

25



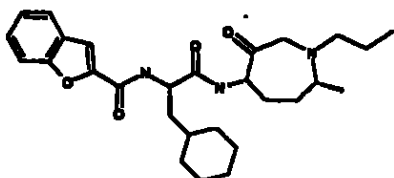
- [(S)-2-ciclohexil-1-((4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-propilazepan-4-ilcarbamoil)etil]amida de ácido furan-2-carboxílico;

30

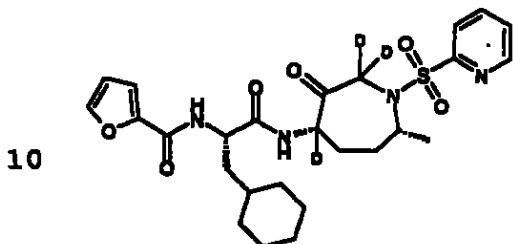


35

- [(S)-2-ciclohexil-1-((4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-propilazepan-4-ilcarbamoil)etil]amida de ácido tiofen-3-carboxílico;



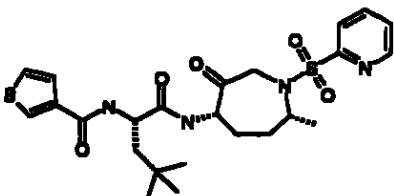
- 5 [(S)-2-ciclohexil-1-((4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-propilazepan-4-ilcarbamoil)etil]amida de ácido benzofuran-2-carboxílico;



10

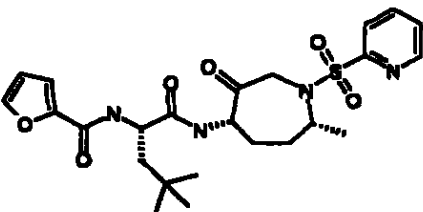
- {(S)-2-ciclohexil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-etil}amida de ácido 2,2,4-trideutero-furan-2-carboxílico;

15



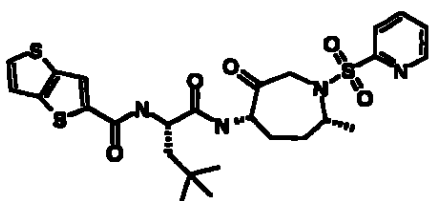
20

- {(S)-3,3-dimetil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-butil}amida de ácido tiofen-3-carboxílico;



25

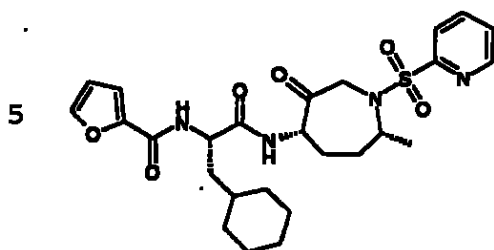
- {(S)-3,3-dimetil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-butil}amida de ácido furan-2-carboxílico; y



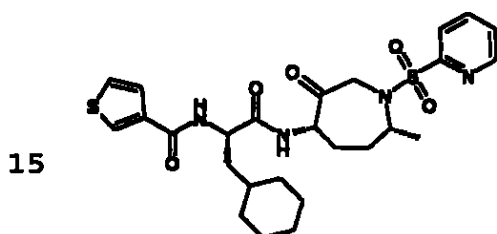
30

- 35 {(S)-3,3-dimetil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-butil}amida de ácido tieno[3,2-b]tiofen-2-carboxílico;

35. Un compuesto seleccionado del grupo formado por:

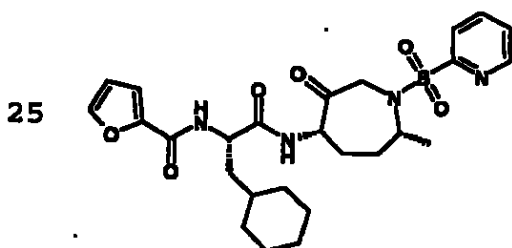


10 {(S)-2-ciclohexil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-etil}amida de ácido furan-2-carboxílico; y



20 {(S)-2-ciclohexil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-etil}amida de ácido tiofen-3-carboxílico.

36. Un compuesto según la reivindicación 35, que es:



30 {(S)-2-ciclohexil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]-etil}amida de ácido furan-2-carboxílico.

35 37. Un método de tratamiento y prevención de una enfermedad autoinmunitaria, que comprende inhibir la expresión excesiva de catepsina S administrando una cantidad eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36 a un paciente que tiene necesidad de ello.

38. Un método según la reivindicación 37, en el que dicha enfermedad se selecciona *

del grupo formado por: artritis reumatoide, esclerosis múltiple, diabetes de manifestación infantil y juvenil, lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso discoide, pénfigo vulgar, penfigoide, enfermedad de Grave, miastenia grave, tiroiditis de Hashimoto, esclerodermia, dermatomiositis, enfermedad de Addison, anemia perniciosa, mixedema primario, hipertiroidismo, gastritis atrófica autoinmunitaria, síndrome de rigidez corporal (*stiff-man*), síndrome de Goodpasture, oftalmia simpática, uveítis facógena, anemia hemolítica autoinmunitaria, púrpura trombocitopénica idiopática, leucopenia idiopática, cirrosis biliar primaria, hepatitis crónica activa, cirrosis criptógena, colitis ulcerosa, síndrome de Sjogren y enfermedad mixta del tejido conjuntivo.

10

39. Un método de tratamiento o prevención de una enfermedad causada por la formación o las complicaciones de lesiones ateroscleróticas, que comprende inhibir la formación de dichas lesiones o sus complicaciones administrando una cantidad eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36 a un paciente que tiene necesidad de ello.

15

40. Un método de tratamiento de una enfermedad que requiere para su terapia la inhibición de una respuesta inmunitaria restringida a MHC de clase II, que comprende inhibir dicha clase de respuesta inmunitaria restringida a MHC de clase II administrando una cantidad eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36 a un paciente que tiene necesidad de ello.

20

41. Un método de tratamiento de una enfermedad que requiere para su terapia la inhibición de una respuesta asmática, que comprende inhibir dicha respuesta asmática administrando una cantidad eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36 a un paciente que tiene necesidad de ello.

25

42. Un método de tratamiento de una enfermedad que requiere para su terapia la inhibición de una respuesta alérgica, que comprende inhibir dicha respuesta alérgica administrando una cantidad eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36 a un paciente que tiene necesidad de ello.

30

43. Un método de tratamiento de una enfermedad que requiere para su terapia la inhibición de una respuesta inmunitaria contra un órgano o tejido trasplantado, que comprende inhibir dicha respuesta inmunitaria contra un órgano o tejido trasplantado administrando una cantidad eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36 a un paciente que tiene necesidad de ello.

35

44. Un método de tratamiento de una enfermedad que requiere para su terapia la inhibición de actividad de elastasa en ateroma, que comprende inhibir dicha actividad de elastasa en ateroma administrando una cantidad eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36 a un paciente que tiene necesidad de ello.

5

45. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, en la fabricación de un medicamento para uso en la inhibición de catepsina S.

46. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento y la prevención de una enfermedad autoinmunitaria.

10

47. Uso según la reivindicación 46, en el que dicha enfermedad se selecciona del grupo formado por: artritis reumatoide, esclerosis múltiple, diabetes de manifestación infantil y juvenil, lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso discoide, pénfigo vulgar, penfigoide, enfermedad de Grave, miastenia grave, tiroiditis de Hashimoto, esclerodermia, dermatomiositis, enfermedad de Addison, anemia perniciosa, mixedema primario, hipertiroidismo, gastritis atrófica autoinmunitaria, síndrome de rigidez corporal (*stiff-man*), síndrome de Goodpasture, oftalmia simpática, uveítis facógena, anemia hemolítica autoinmunitaria, púrpura trombocitopénica idiopática, leucopenia idiopática, cirrosis biliar primaria, hepatitis crónica activa, cirrosis criptógena, colitis ulcerosa, síndrome de Sjogren y enfermedad mixta del tejido conjuntivo.

15

20

48. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad causada por formación o complicaciones de lesiones ateroscleróticas.

25

49. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una enfermedad que requiere para su terapia la inhibición de una clase de respuesta inmunitaria restringida a MHC de clase II.

30

50. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, en la fabricación de un medicamento para uso en la inhibición de una respuesta asmática.

35

51. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, en la fabricación de un medicamento para uso en la inhibición de una respuesta alérgica.

3

52. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, en la fabricación de un medicamento para uso en la inhibición de una respuesta inmunitaria contra un órgano o tejido trasplantado.

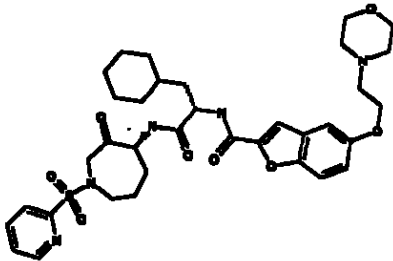
*

5 53. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, para uso en la fabricación de un medicamento para uso en la inhibición de actividad de elastasa en ateroma.

*

54. Un compuesto seleccionado del grupo formado por:

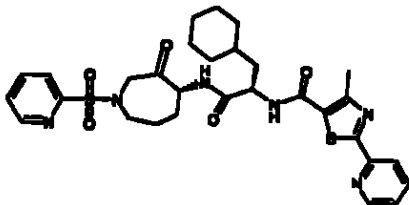
10



15

{{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido 5-(2-morfolin-4-iletoxi)benzofuran-2-carboxílico;

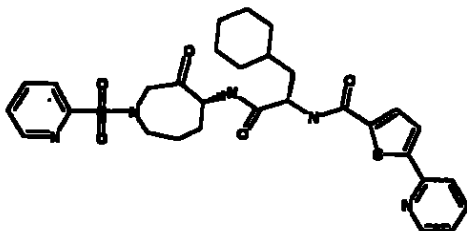
20



25

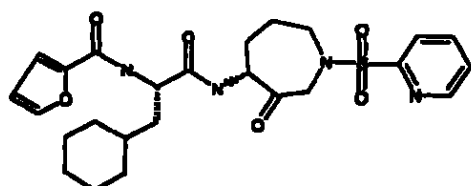
{{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido 4-metil-2-piridin-2-iltiazol-5-carboxílico;

30



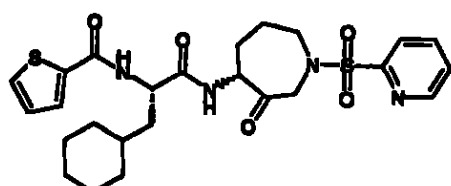
35

{{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido 5-piridin-2-iltiofen-2-carboxílico;



5

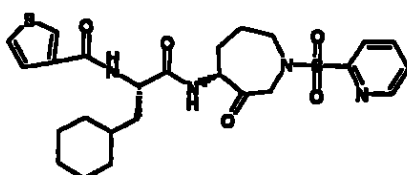
{{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido furan-2-carboxílico;



10

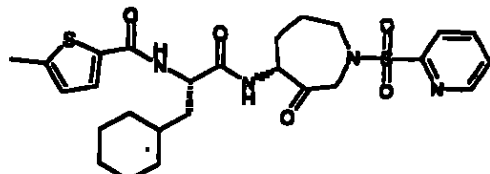
{{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido tiofen-2-carboxílico;

15



20

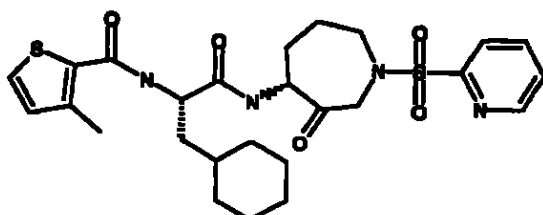
{{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido tiofen-3-carboxílico;



25

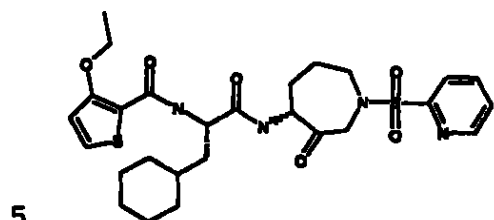
{{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido 5-metiltiofen-2-carboxílico;

30

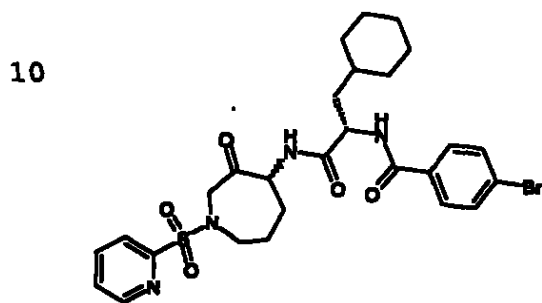


35

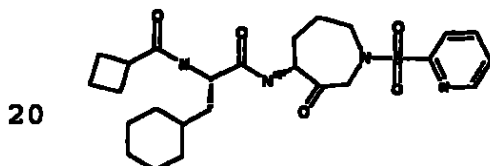
{{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido 3-metiltiofen-2-carboxílico;



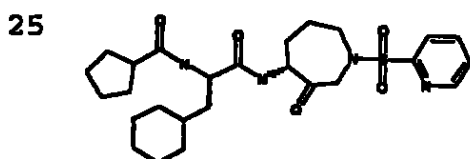
{{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido 3-etoxitiofen-2-carboxílico;



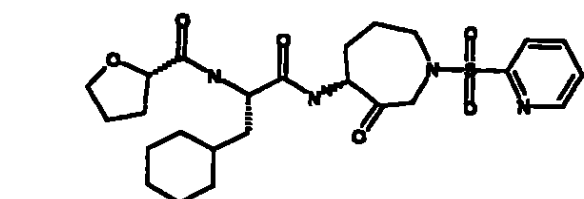
4-bromo-N-{{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}-benzamida;



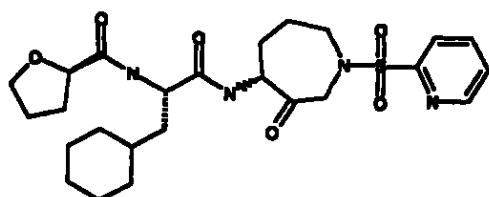
{{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido ciclobutanocarboxílico;



{{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido ciclopentanocarboxílico;

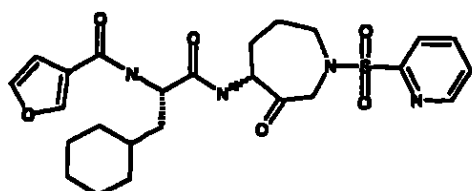


{{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido (S)-tetrahidrofuran-2-carboxílico;



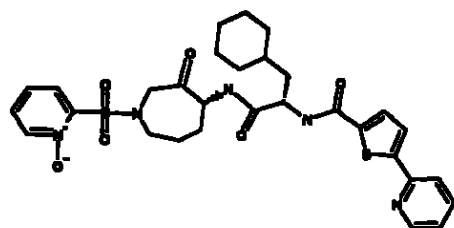
5

{{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido (R)-tetrahidrofuran-2-carboxílico;



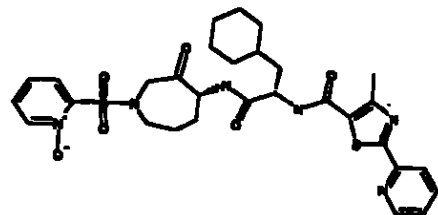
10

{{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(piridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido furan-3-carboxílico;



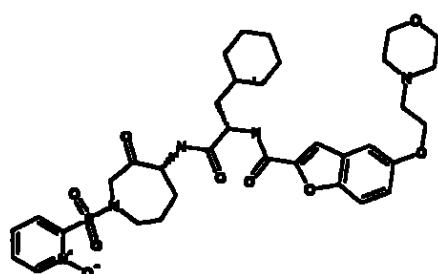
15

{{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(1-oxipiridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido 5-piridin-2-iltiofen-2-carboxílico;



25

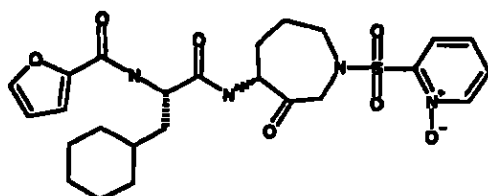
{{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(1-oxipiridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido 4-metil-2-piridin-2-iltiazol-5-carboxílico;



30

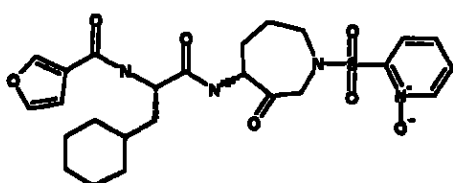
{{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(1-oxipiridin-2-sulfonil)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido 5-(2-morfolin-4-iletoxi)benzofuran-2-carboxílico;

35



5

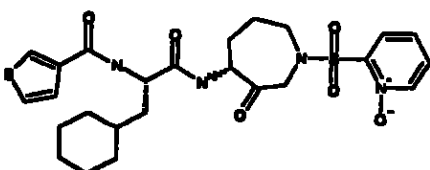
{{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(1-oxipiridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido furan-2-carboxílico;



10

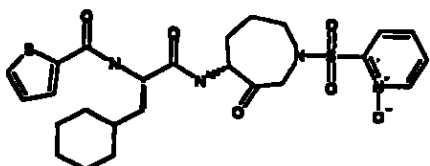
{{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(1-oxipiridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido furan-3-carboxílico;

15



20

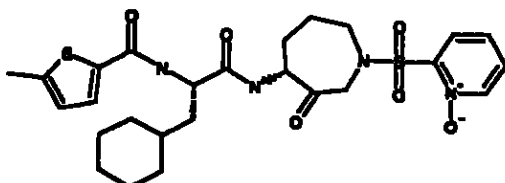
{{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(1-oxipiridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido tiofen-3-carboxílico;



25

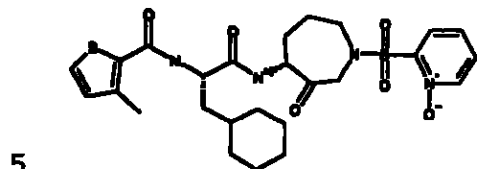
{{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(1-oxipiridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido tiofen-2-carboxílico;

30

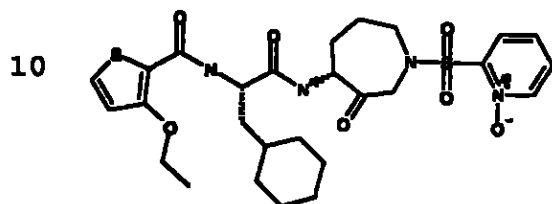


35

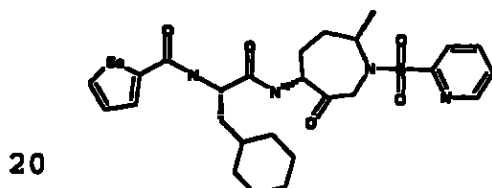
{{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(1-oxipiridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido 5-metiltiofen-2-carboxílico;



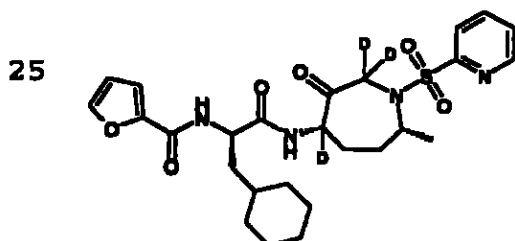
{{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(1-oxipiridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido 3-metiltiofen-2-carboxílico;



{{(S)-2-ciclohexil-1-[3-oxo-1-(1-oxipiridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoil]etil}amida de ácido 3-etoxitiofen-2-carboxílico;



{{(S)-2-ciclohexil-1-[(R)-7-metil-3-oxo-1-(piridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoil]etil}-amida de ácido selenofen-2-carboxílico; y



{{(S)-2-ciclohexil-1-[(4S,7R)-7-metil-3-oxo-1-(piridin-2-sulfonyl)azepan-4-ilcarbamoil]-etil}-amida de ácido 2,2,4-trideutero-2-furan-2-carboxílico.

30

Nota: Los folios 99 y 100 son tarjetas

~~07-05-01~~

Folios 101-104 → Extracto para
24-12-2002 publicación

INFORME DE PROTOCOLO

 107
99
Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Expediente 01-29287.

Fecha: 12 de junio del 2001.

Se certifica que:

Desde fecha 13 de octubre de 1994,
del folio 78.086 al folio 78.091 del
libro de Protocolo N° 265, obra el poder
N° 15.479 conferido por SMITHKLINE
BEECHAM CORPORATION

domiciliado(a) en Filadelfia - Pensilvania.
E.U.A.

al doctor GERMAN CASTILLO GRAU y/o ADRIANA
CASTILLO GIBSONE y/o LUIS FELIPE CASTILLO
GIBSONE.

Facultad para desistir SI.

Revisado _____.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10

Conmutador: 382 0840

Fax: 382 2695

E-mail: Info@slc.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION [☒]

MODELO DE UTILIDAD [☐]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [☒]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [☒]
- Descripción de la invención [☒]
- Dibujos de ser estos pertinentes [☒]
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas [☒]

COMPLETA [☒]

INCOMPLETA [☐]

DISEÑO INDUSTRIAL [☐]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [☐]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. [☐]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño. [☐]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. [☐]

COMPLETA [☐]

INCOMPLETA [☐]

ESQUEMA DE TRAZADO [☐]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. [☐]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. [☐]
- Representación gráfica del esquema de trazado [☐]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. [☐]

COMPLETA [☐]

INCOMPLETA [☐]


 Firma Responsable

Fecha: _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
 Conmutador: 334 12 21-2-3-4
 Fax: 281 31 25 e-mail: info@ic.gov.co
 Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

101
106**Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
GERMAN CASTILLO GRAU
Apoderado

REFERENCIA:	Radicación No.	01-29287
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	1900
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000).
- El interesado debe informar la dirección del solicitante, debido a que en el petitorio no aparece la misma. (Art. 27-b, D 486/00).
- Debe allegar comprobante de pago por exceso de 150 palabras del extracto de publicación.

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 21 JUN. 2001.

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de las solicitudes cuya prioridad se invoca, copia de las mismas certificadas por la autoridad que las expidió y, en los casos en que haya lugar, la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de este plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia