

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



01 29288

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 01029288 00000000

Fecha (CMD): 2001-04-16 16:44:40

Folios: 61

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRADO/ 411 PRESENTADO

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DE SOLICITUD DE PATENTE
2000-3

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, EUA ✓

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: GERMAN CASTILLO GRAU ✓

Dirección: Carrera 13 No.37-43, Piso 12 ✓

Teléfono: 2859828

Fax: 2859267

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número 17'017.671 TP 2978

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Robert Wall MARQUIS, Jr. - Daniel Frank WEBER - Yu. B. Maxwell David CUMINGS - Scott Kevin THOMPSON - Dennis Shunji YAMASHITA ✓

Dirección:

Teléfono:

Fax:

E-mail:

Domicilio: Wayne, Pennsylvania, Estados Unidos
Ambler, Pennsylvania, Estados Unidos ✓

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número _____

⑤ Título (54)

METODOS DE TRATAMIENTO

⑥

Clasificación Internacional (51)

A61K 31/55

⑦

Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33) País de Origen

E. U. A.

(32) Fecha

Abril 18, 2000 ✓

(31) Número de Solicitud

60/197.717

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. 23301 y 23302

Fecha _____

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

continuación del Numeral (4) INVENTOR (ES)

Domicilio : Wayne, Pennsylvania, Estados Unidos
Strafford, Pennsylvania, Estados Unidos
Phoenixville, Pennsylvania, Estados Unidos
Wayne, Pennsylvania, Estados Unidos

M

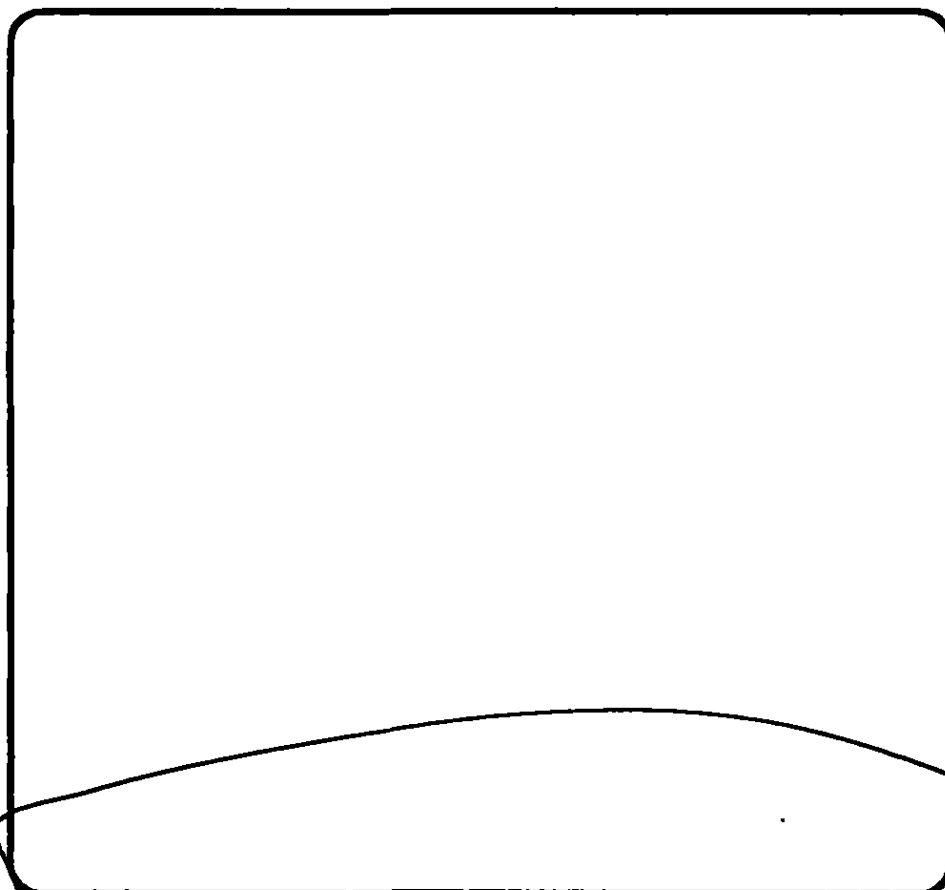
10

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
- ☐ Arte final 12x12.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

NOMBRE: GERMAN CASTILLO GRAU

FIRMA:

C.C. 17'017.671 T.P. 2978

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



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT :

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 01029200 00000000

Folios: 61

Fecha (AMD): 2001-04-16 16:44:48

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRADO/ 411 PRESENTAR

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 1 - 23,301
FECHA : ABRIL 10 DE 2001

C O P I A

***** CONSIGNACION *****

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

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	30003-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	356,640.
		TOTAL :	\$ 356,640.00

SON: 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 : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 1 - 23,302
FECHA : ABRIL 10 DE 2001

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 01029280 00000000 Folios: 61
Fecha (AMD): 2001-04-16 16:44:40
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	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	02 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	100,000.00
		TOTAL :	\$ 100,000.00

SON: CIEN 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

MÉTODOS DE TRATAMIENTO

CAMPO DEL INVENTO

Este invento se refiere, en general, al uso de inhibidores de proteasas, de 4-amino-azepan-3-ona, particularmente inhibidores de la catepsina L, en el tratamiento de enfermedades en que está implicada la catepsina L, especialmente en el tratamiento o la prevención de la artritis reumatoide; el tratamiento o la prevención de la metástasis cancerosa; el tratamiento o la prevención de enfermedades que requieren la inhibición de la destrucción tisular por un macrófago, particularmente por un macrófago pulmonar, tales como el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD; del inglés, chronic obstructive pulmonary disease) y el enfisema; y el tratamiento o la prevención de enfermedades que requieren, como terapia, la inhibición de la selección positiva de células CD4⁺T⁺ por células epiteliales tímicas corticales.

ANTECEDENTES DEL INVENTO

Las catepsinas son una familia de enzimas que forma parte de la superfamilia papainica de las cisteína proteasas. En la bibliografía se han descrito las catepsinas B, H, L, N y S.

Las catepsinas actúan en el proceso fisiológico normal de la degradación proteica en animales, incluyendo seres humanos, tal como, por ejemplo, en la degradación del tejido conjuntivo. Sin embargo, unos niveles elevados de estas enzimas en el organismo pueden dar lugar a estados patológicos que conduzcan a una enfermedad. Por lo tanto, las catepsinas han sido implicadas como agentes causativos en diversos estados morbosos, incluyendo, pero no limitándose a, infecciones por *Pneumocystis carinii*, *Trypanosoma cruzi*, *Trypanosoma brucei brucei* y *Crithidia fusiculata*, así como esquistosomiasis, malaria, metástasis tumorales, leucodistro-

fía metacromática, distrofia muscular, amiotrofia, y similares (véanse la Publicación Internacional Número WO 94/04172, publicada el 3 de Marzo de 1.994, y las referencias en ella citadas; véanse también la Solicitud de Patente Europea EP 5 0.603.873 A1 y las referencias en ella citadas). Dos cisteína proteasas bacterianas procedentes de *P. gingivallis*, denominadas gingipaínas, han sido implicadas en la patogénesis de la gingivitis [J. Potempa et al. (1.994), *Perspectives in Drug Discovery and Design*, 2, 445-458].

10 Unos niveles patológicos de catepsina L han sido implicados en diversos estados morbosos. Por lo tanto, la inhibición selectiva de la catepsina L puede proporcionar un tratamiento eficaz para enfermedades que requieren, como
15 terapia o prevención: inhibición de la artritis reumatoide (véase Iwata et al., *Arthritis and Rheumatism* 1.997, 40, 499); inhibición de la metástasis cancerosa (véase K. Ishidoh y E. Kominami, *Biol. Chem.* 1.998, 379, 131); inhibición de la destrucción tisular por un macrófago, particularmente por un
20 macrófago pulmonar, en enfermedades tales como el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y el enfisema [véase H. A. Chapman Jr., J. S. Munger y G. P. Shi, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1.994, 150(6 Pt 2), S155-9]; e inhibición de la selección positiva de células CD4⁺T⁻ por células epiteliales tímicas corticales
25 (Nakagawa, *Science* 1.998, 270, 450).

 Se conocen diversos inhibidores de cisteína proteasas. Palmer (*J. Med. Chem.* 1.995, 38, 3.193) describe ciertas vinil-sulfonas que inhiben irreversiblemente cisteína proteasas, tales como las catepsinas B, L, S, O2 y cruzafina. Se ha
30 comunicado también que otras clases de compuestos, tales como aldehídos, nitrilos, compuestos α -cetocarboxílicos, cetonas halometílicas, cetonas diazometílicas, cetonas (aciloxi)-metílicas, sales de cetometilsulfonio y compuestos epoxisuc-

4

cinílicos inhiben cisteína proteasas (véase Palmer, id., y las referencias en él citadas).

En la Patente de EE.UU. n° 4.518.528 se describen peptidil-fluorometil-cetonas como inhibidores irreversibles de cisteína proteasas. En la Solicitud de Patente Internacional Publicada N° WO 94/04172 y las Solicitudes de Patente Europea N°s EP 0.525.420 A1, EP 0.603.873 A1 y EP 0.611.756 A2 se describen cetonas alcoximetílicas y mercaptometílicas que inhiben las cisteína proteasas: catepsinas B, H y L. En la Solicitud de Patente Internacional N° PCT/US94/08868 y la Solicitud de Patente Europea N° EP 0.623.592 A1 se describen cetonas alcoximetílicas y mercaptometílicas que inhiben la cisteína proteasa: Il-1 β convertasa. Se han descrito también cetonas alcoximetílicas y mercaptometílicas como inhibidores de la serina proteasa: quininogenasa (Solicitud de Patente Internacional N° PCT/GB91/01479).

Elmore et al., *Biochem. J.*, 1.968, 107, 103, Garker et al., *Biochem. J.*, 1.974, 139, 555, Gray et al., *Tetrahedron*, 1.977, 33, 837, Gupton et al., *J. Biol. Chem.*, 1.984, 259, 4.279, y Powers et al., *J. Biol. Chem.*, 1.984, 259, 4.288, describen azapéptidos que están destinados a distribuir el azaaminoácido en el sitio activo de serina proteasas y que poseen un buen grupo lábil, y se sabe que dichos azapéptidos inhiben serina proteasas. Además, en *J. Med. Chem.*, 1.992, 35, 4.279, se describen ciertos ésteres de azapéptidos como inhibidores de cisteína proteasas.

La antipaina y la leupeptina son descritas como inhibidores reversibles de cisteína proteasas por McConnell et al., *J. Med. Chem.*, 33, 86, y han sido también descritas como inhibidores de serina proteasas por Umezawa et al., 45 *Meth. Enzymol.* 678. E64 y sus compuestos sintéticos análogos son también inhibidores de cisteína proteasas bien conocidos (Barrett, *Biochem. J.*, 201, 189, y Grinde, *Biochem. Biophys. Acta*, 701, 328).

En las Patentes de EE.UU. n^{os} 4.749.792 y 4.638.010 se han descrito 1,3-diamido-propanonas como agentes analgésicos.

En la Publicación Internacional Número WO 97/16433, publicada el 9 de Mayo de 1.997, se ha descrito una diversidad de inhibidores de cisteína y serina proteasas, especialmente de la catepsina K.

Se ha descubierto ahora que ciertos compuestos de 4-amino-azepan-3-ona inhiben la catepsina L y son útiles en el tratamiento de enfermedades en que está implicada la catepsina L.

SUMARIO DEL INVENTO

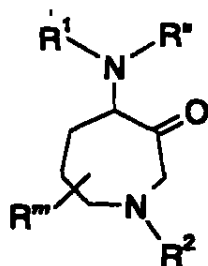
Un objeto del presente invento es proporcionar métodos de tratamiento en que se usen inhibidores carbonílicos de catepsina L, de 4-amino-azepan-3-ona de Fórmula I, y que sean útiles para tratar enfermedades que puedan ser terapéuticamente modificadas al alterar la actividad de la catepsina L.

En un aspecto particular, los métodos de este invento son especialmente útiles para el tratamiento o la prevención de la artritis reumatoide; el tratamiento o la prevención de la metástasis cancerosa; el tratamiento o la prevención de enfermedades que requieren la inhibición de la destrucción tisular por un macrófago, particularmente por un macrófago pulmonar, tales como el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y el enfisema; y el tratamiento o la prevención de enfermedades que requieren, como terapia, la inhibición de la selección positiva de células CD4⁺T⁺ por células epiteliales tímicas corticales.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DEL INVENTO

El presente invento proporciona un método para inhibir la catepsina L, que comprende administrar a un ani-

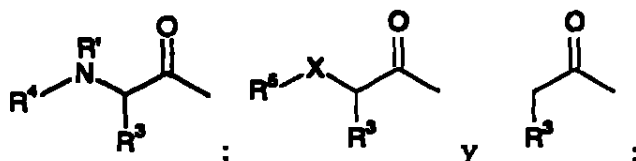
mal, particularmente un mamífero, muy particularmente un ser humano, que lo necesite, una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I:



I

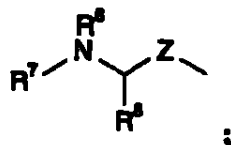
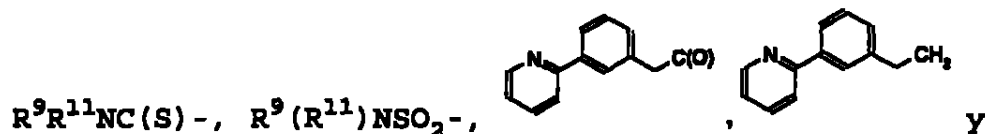
5 en la que:

R¹ es seleccionado del grupo que consiste en:



R² es seleccionado del grupo que consiste en: 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)-,

10



R³ es seleccionado del grupo que consiste en: H, alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₀₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, Het-alquilo C₀₋₆, y Ar-alquilo C₀₋₆;

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

R^4 es seleccionado del grupo que consiste en: 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 $R^5R^{13}NC(S)-$;

- 5 R^5 es seleccionado del grupo que consiste en: 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 es seleccionado del grupo que consiste en: H, alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{0-6} , Ar-alquilo C_{0-6} , y Het-al-
10 quilo C_{0-6} ;

R^7 es seleccionado del grupo que consiste en: 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 $R^{10}R^{14}NC(S)-$;

- 15 R^8 es seleccionado del grupo que consiste en: 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 es seleccionado del grupo que consiste en: alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{0-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-al-
20 quilo C_{0-6} ;

R^{10} es seleccionado del grupo que consiste en: alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{0-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6} ;

- 25 R^{11} es seleccionado del grupo que consiste en: H, alquilo C_{1-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6} ;

R^{12} es seleccionado del grupo que consiste en: H, alquilo C_{1-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6} ;

R^{13} es seleccionado del grupo que consiste en: H, alquilo C_{1-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6} ;

- 30 R^{14} es seleccionado del grupo que consiste en: H, alquilo C_{1-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6} ;

R' es seleccionado del grupo que consiste en: H, alquilo C_{1-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6} ;

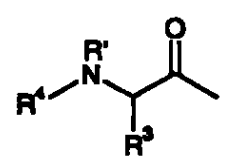
R" es seleccionado del grupo que consiste en: H, alquilo C₁₋₆, Ar-alquilo C₀₋₆ y Het-alquilo C₀₋₆;

R''' es seleccionado del grupo que consiste en: H, alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₀₋₆, Ar-alquilo C₀₋₆, y
5 Het-alquilo C₀₋₆;

X es seleccionado del grupo que consiste en: CH₂, S, y O; y

Z es seleccionado del grupo que consiste en: C(O) y CH₂; y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables del
10 mismo.

En los compuestos de Fórmula I, R¹ es preferible-



15 mente . En dichos compuestos:

R³ es seleccionado del grupo que consiste en: H, alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₀₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, Het-alquilo C₀₋₆, y Ar-alquilo C₀₋₆, preferiblemente alquilo C₁₋₆ y Ar-alquilo C₀₋₆, muy preferiblemente
20 isobutilo, naftalen-2-ilmetilo, bencilo y benciloximetilo;

R⁴ es seleccionado del grupo que consiste en: H, alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₀₋₆, Ar-alquilo C₀₋₆, Het-alquilo C₀₋₆, R⁵C(O)-, R⁵C(S)-, R⁵SO₂-, R⁵OC(O)-, R⁵R¹³NC(O)-, y R⁵R¹³NC(S)-, preferiblemente R⁵C(O)-;

25 R⁵ es seleccionado del grupo que consiste en: alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₀₋₆, Ar-alquilo C₀₋₆, y Het-alquilo C₀₋₆. Preferiblemente, R⁵ es seleccionado del grupo que consiste en: alquilo C₁₋₆, Ar-alquilo C₀₋₆, y Het-alquilo C₀₋₆. Más preferiblemente, R⁵
30 es seleccionado del grupo que consiste en:

quinoleinilo, especialmente quinolein-2-ilo, quinolein-4-ilo y quinolein-8-ilo;

isoquinoleinilo, especialmente isoquinolein-1-ilo;

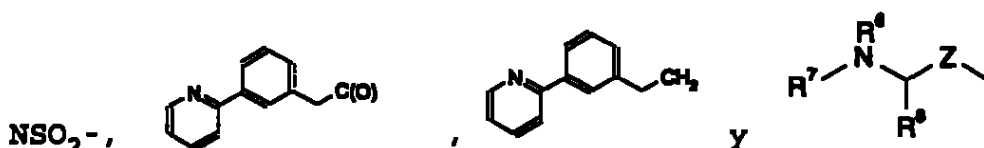
naftalenilo, especialmente naftalen-1-ilo; y

benzofuranilo, especialmente benzofuran-2-ilo;

R' es seleccionado del grupo que consiste en: H, alquilo C₁₋₆, Ar-alquilo C₀₋₆ y Het-alquilo C₀₋₆, preferiblemente H; y

5 R'' es seleccionado del grupo que consiste en: H, alquilo C₁₋₆, Ar-alquilo C₀₋₆ y Het-alquilo C₀₋₆, preferiblemente H.

En los compuestos de Fórmula I, R² es seleccionado del grupo que consiste en: H, alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₀₋₆, Ar-alquilo C₀₋₆, Het-alquilo C₀₋₆, R⁹C(O)-, 10 R⁹C(S)-, R⁹SO₂-, R⁹OC(O)-, R⁹R¹¹NC(O)-, R⁹R¹¹NC(S)-, R⁹(R¹¹)-



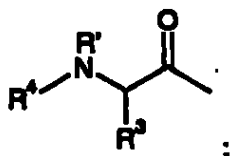
15

R² es preferiblemente R⁹SO₂; y

R⁹ es seleccionado del grupo que consiste en: 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 20 piridinilo y 1-oxi-piridinilo. Cuando R² es R⁹SO₂, R⁹ es aún más preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en: piridin-2-ilo y 1-oxi-piridin-2-ilo. Muy preferiblemente, R⁹ es 1-oxi-piridin-2-ilo.

25 Son muy preferidos los compuestos de Fórmula I en que:

R¹ es



R² es R⁹SO₂;

R³ es seleccionado del grupo que consiste en: isobutilo, naftalen-2-ilmetilo, bencilo y benciloximetilo;

30 R⁴ es R⁵C(O);

R^5 es seleccionado del grupo que consiste en: quinolein-2-ilo, quinolein-4-ilo, quinolein-8-ilo, isoquinolein-1-ilo, naftalen-1-ilo, y benzofuran-2-ilo;

R^9 es seleccionado del grupo que consiste en: piridin-2-ilo y 1-oxi-piridin-2-ilo, preferiblemente, 1-oxi-piridin-2-ilo;

R' es H;

R'' es H; y

R''' es H.

10 Los compuestos de Fórmula I seleccionados del grupo siguiente son realizaciones particularmente preferidas para uso en el presente invento:

{(S)-3-metil-1-[3-oxo-1-(piridina-2-sulfonil)-azepan-4-ilcarbamoil]-butil}amida del ácido quinoleína-8-carboxílico;

15 {(S)-3-metil-1-[3-oxo-1-(piridina-2-sulfonil)-azepan-4-ilcarbamoil]-butil}amida del ácido quinoleína-4-carboxílico;

{(S)-3-metil-1-[3-oxo-1-(piridina-2-sulfonil)-azepan-4-ilcarbamoil]-butil}amida del ácido isoquinoleína-1-carboxílico;

20 {(S)-2-naftilen-2-il-1-[3-oxo-1-(piridina-2-sulfonil)-azepan-4-ilcarbamoil]-etil}-amida del ácido quinoleína-8-carboxílico;

{(S)-2-naftilen-2-il-1-[3-oxo-1-(piridina-2-sulfonil)-azepan-4-ilcarbamoil]-etil}-amida del ácido naftileno-1-carboxílico;

25 {(S)-1-[3-oxo-1-(piridina-2-sulfonil)-azepan-4-ilcarbamoil]-2-fenil-etil}-amida del ácido quinoleína-8-carboxílico;

{(S)-1-[3-oxo-1-(piridina-2-sulfonil)-azepan-4-ilcarbamoil]-2-fenil-etil}-amida del ácido naftileno-1-carboxílico;

30 {(S)-1-[3-oxo-1-(piridina-2-sulfonil)-azepan-4-ilcarbamoil]-2-fenil-etil}-amida del ácido quinoleína-2-carboxílico;

{(S)-1-[3-oxo-1-(piridina-2-sulfonil)-azepan-4-ilcarbamoil]-2-fenil-etil}-amida del ácido benzofurano-2-carboxílico;

{(S)-2-naftilen-2-il-1-[3-oxo-1-(piridina-2-sulfonil)]-azepan-4-ilcarbamoil]-etil}-amida del ácido benzofurano-2-carboxílico; y

{(S)-2-benciloxi-1-[3-oxo-1-(piridina-2-sulfonil)]-azepan-4-ilcarbamoil]-etil}-amida del ácido benzofurano-2-carboxílico.

En los Ejemplos 1-12 se exponen compuestos representativos específicos, utilizados en el presente invento.

En comparación con los correspondientes compuestos anulares de 5 y 6 miembros, los compuestos anulares de 7 miembros, utilizados en el presente invento, son configuracionalmente más estables en cuanto al centro carbonado alfa con respecto a la cetona.

En el presente invento también se utilizan compuestos deuterados análogos de los compuestos del invento. En el Ejemplo 12 se expone un ejemplo representativo de tal compuesto deuterado. Más adelante, en el Ejemplo 12, se expone una vía sintética representativa para los compuestos deuterados del presente invento. Los compuestos deuterados utilizados en el presente invento presentan una estabilidad quiral superior en comparación con el isómero protonado.

Definiciones

Los compuestos usados en el presente invento incluyen todos los hidratos, solvatos, complejos y profármacos. Los profármacos son cualesquier compuestos covalentemente enlazados que liberan *in vivo* el fármaco originario activo de acuerdo con la Fórmula I. Si un centro quiral u otra forma de centro isomérico está presente en un compuesto usado en el presente invento, se pretende que todas las formas de dicho isómero o dichos isómeros, incluyendo enantiómeros y diastereoisómeros, queden aquí abarcadas. Los compuestos que contienen un centro quiral usados en los métodos presentes pueden ser utilizados en forma de una mezcla racémica o de una

mezcla enantioméricamente enriquecida, o puede someterse la mezcla racémica a separación utilizando técnicas bien conocidas y usarse sólo un enantiómero individual. En los casos en que los compuestos tengan dobles enlaces carbono-carbono insaturados, tanto el isómero cis (Z) como el trans (E) están dentro del alcance de este invento. En los casos en que los compuestos puedan existir en formas tautómeras, tales como los tautómeros ceto-enólicos, se considera que cada forma tautómera está incluida en este invento, ya existan en equilibrio o predomine una forma.

En cualquier caso de Fórmula I o cualquier subfórmula de ésta, el significado de cualquier sustituyente es independiente de su significado o de cualquier otro significado del sustituyente en cualquier otro caso, a menos que se especifique otra cosa.

Para describir los compuestos del presente invento se usan aquí abreviaturas y símbolos comúnmente usados en las técnicas peptídicas y químicas. En general, las abreviaturas de los aminoácidos siguen las normas de la "IUPAC-IUB Joint Commission on Biochemical Nomenclature" (Comisión Mixta de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada-Unión Internacional de Bioquímica, sobre Nomenclatura Bioquímica), como se describe en *Eur. J. Biochem.*, 158, 9 (1.984).

Las "proteasas" son enzimas que catalizan la escisión de enlaces amida de péptidos y proteínas por sustitución nucleófila en el enlace amida, dando finalmente lugar a una hidrólisis. Dichas proteasas incluyen: cisteína proteasas, serina proteasas, aspártico proteasas y metaloproteasas. Los compuestos del presente invento son capaces de unirse más fuertemente a la enzima que el sustrato y, en general, no están sujetos a escisión después del ataque, catalizado por la enzima, por parte del agente nucleófilo. Por lo tanto, evitan competitivamente que las proteasas reconozcan e hidro-

licen sustratos naturales y, de este modo, actúan como inhibidores.

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

Como se aplica aquí, con "alquilo C₁₋₆" se quiere incluir metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo y hexilo, sustituidos y no sustituidos, y los isómeros alifáticos sencillos de los mismos. El alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con un resto seleccionado del grupo que consiste en: OR¹², C(O)R¹², SR¹², S(O)R¹², NR¹²₂, R¹²NC(O)-OR⁵, CO₂R¹², CO₂NR¹²₂, N(C=NH)NH₂, Het, cicloalquilo C₃₋₆, y Ar; siendo R⁵ seleccionado del grupo que consiste en: 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 siendo R¹² seleccionado del grupo que consiste en: H, alquilo C₁₋₆, Ar-alquilo C₀₋₆, y Het-alquilo C₀₋₆.

Como se aplica aquí, con "cicloalquilo C₃₋₆" se quiere incluir ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano y ciclohexano, sustituidos y no sustituidos.

Como se aplica aquí, "alquenilo C₂₋₆" significa un grupo alquilo de 2 a 6 carbonos en el que un enlace sencillo carbono-carbono ha sido sustituido por un doble enlace carbono-carbono. Alquenilo C₂₋₆ incluye etileno, 1-propeno, 2-propeno, 1-buteno, 2-buteno, isobuteno y los diferentes pentenos y hexenos isómeros. Se incluyen tanto los isómeros cis como los trans.

"Alquinilo C₂₋₆" significa un grupo alquilo de 2 a 6 carbonos en el que un enlace sencillo carbono-carbono ha sido sustituido por un triple enlace carbono-carbono. Alquinilo C₂₋₆ incluye acetileno, 1-propino, 2-propino, 1-butino,

2-butino, 3-butino y los isómeros sencillos de pentino y hexino.

"Halógeno" significa F, Cl, Br, e I.

"Ar" o "arilo" significa fenilo o naftilo opcional-
5 mente sustituidos con uno o más de Ph-alquilo C_{0-6} , Het-al-
quilo C_{0-6} , alcoxilo C_{1-6} , Ph-alcoxilo C_{0-6} , Het-alcoxilo C_{0-6} ,
OH, $(CH_2)_{1-6}NR^{15}R^{16}$, $O(CH_2)_{1-6}NR^{15}R^{16}$, alquilo C_{1-6} , OR^{17} ,
 $N(R^{17})_2$, SR^{17} , CF_3 , NO_2 , CN, CO_2R^{17} , $CON(R^{17})$, F, Cl, Br o I;
en los que R^{15} y R^{16} son H, alquilo C_{1-6} , Ph-alquilo C_{0-6} ,
10 naftilo-alquilo C_{0-6} , o Het-alquilo C_{0-6} ; y R^{17} es fenilo,
naftilo o alquilo C_{1-6} .

Como se usa aquí, "Het" o "heterociclo" representa
un anillo heterocíclico estable monocíclico de 5 a 7 miem-
bros, un anillo heterocíclico estable bicíclico de 7 a 10
15 miembros o un anillo heterocíclico estable tricíclico de 11
a 18 miembros, que está saturado o insaturado y que consiste
en átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos selecciona-
dos del grupo que consiste en N, O y S, y en el que los hete-
roátomos nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxida-
20 dos y el heteroátomo nitrógeno puede estar opcionalmente
cuaternizado, y que incluye cualquier grupo bicíclico en el
que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriormente
definidos está fusionado con un anillo de benceno. El anillo
heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o
25 átomo de carbono que dé lugar a la creación de una estructura
estable, y puede estar opcionalmente sustituido con uno o
dos restos seleccionados entre Ar C_{0-6} , alquilo C_{1-6} , OR^{17} ,
 $N(R^{17})_2$, SR^{17} , CF_3 , NO_2 , CN, CO_2R^{17} , $CON(R^{17})$, F, Cl, Br, e I,
en los que R^{17} es fenilo, naftilo o alquilo C_{1-6} . Los ejemplos
30 de dichos heterociclos incluyen piperidinilo, piperazinilo,
2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo,
2-oxoazepinilo, azepinilo, pirrolilo, 4-piperidinilo, pirro-
lidinilo, pirazolilo, pirazolidinilo, imidazolilo, piridini-
lo, 1-oxopiridinilo, pirazinilo, oxazolidinilo, oxazolinilo,

oxazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, tiazolidinilo, tiazoli-
nilo, tiazolilo, quinuclidinilo, indolilo, quinoleinilo,
quinoxalinilo, isoquinoleinilo, benzoimidazolilo, benzopira-
nilo, benzoxazolilo, furanilo, benzofuranilo, tiofenilo,
5 benzo[b]tiofenilo, tieno[3,2-b]tiofenilo, benzo[1,3]dioxoli-
lo, 1,8-naftiridinilo, piranilo, tetrahidrofuranilo, tetra-
hidropiranilo, tienilo, benzoxazolilo, sulfóxido de tiamorfo-
linilo, sulfona de tiamorfolinilo, y oxadiazolilo, así como
triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, imida-
10 zolilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo y tetrazinilo
que son asequibles por síntesis química rutinaria y son esta-
bles. Como se aplica aquí, el término "heteroátomo" se refie-
re a oxígeno, nitrógeno y azufre.

Aquí y a lo largo de esta solicitud, el término
15 "C₀" indica la ausencia del grupo sustituyente que sigue
inmediatamente; por ejemplo, en el resto Ar-alquilo C₀₋₆,
cuando C es 0, el sustituyente es Ar, tal como, por ejemplo,
fenilo. A la inversa, cuando el resto Ar-alquilo C₀₋₆ es
identificado como un grupo aromático específico, tal como,
20 por ejemplo, fenilo, se entiende que el valor de C es 0.

Ciertos grupos radicales están aquí abreviados. t-
-Bu se refiere al radical butilo terciario, Boc se refiere al
radical t-butiloxicarbonilo, Fmoc se refiere al radical fluo-
renilmetoxicarbonilo, Ph se refiere al radical fenilo, y Cbz
25 se refiere al radical benciloxicarbonilo.

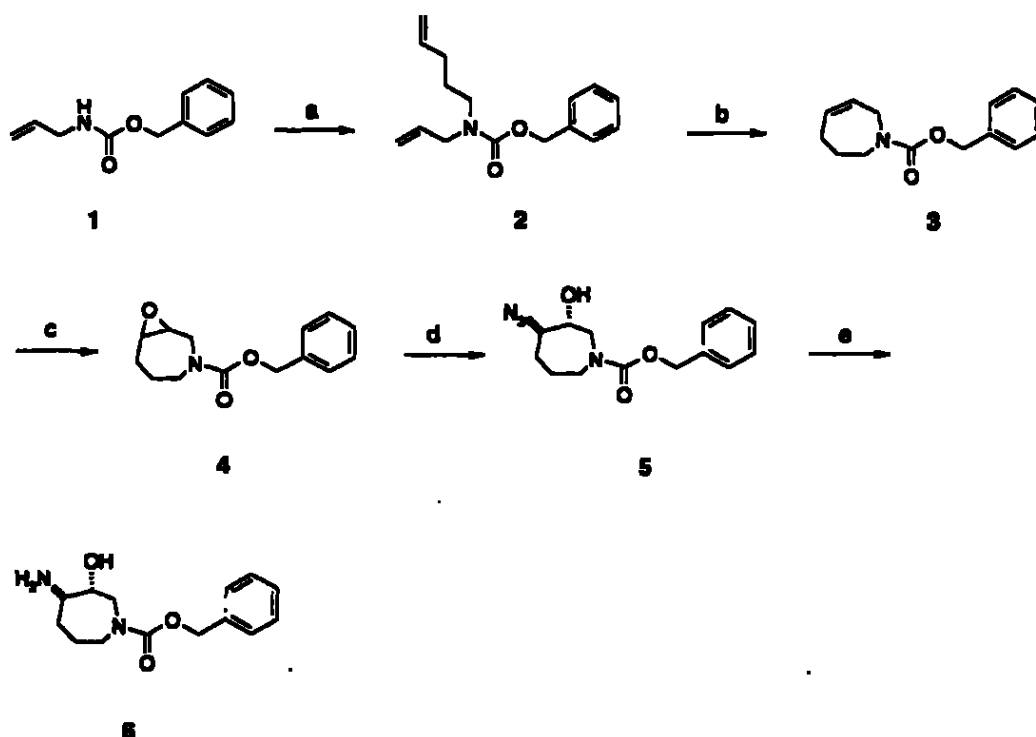
Ciertos reactivos están aquí abreviados. m-CPBA se
refiere al ácido 3-cloroperoxibenzoico, EDC se refiere a N-
-etil-N'-(dimetilaminopropil)-carbodiimida, DMF se refiere a
dimetilformamida, DMSO se refiere a dimetilsulfóxido, TEA se
30 refiere a trietilamina, TFA se refiere al ácido trifluoroacé-
tico, y THF se refiere a tetrahidrofurano.

Métodos de preparación

Los compuestos de la Fórmula general I pueden ser preparados de una manera análoga a la esbozada en los Esquemas 1, 2 y 3. La alquilación del N-alilcarbamato de bencilo (1) con una base, tal como hidruro sódico, y 5-bromo-1-penteno proporciona el dieno 2 (Esquema 1). El tratamiento de 2 con el catalizador dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)-bencilidina-rutenio(IV), desarrollado por Grubbs, proporciona la tetrahydroazepina 3. La epoxidación de 3 puede ser efectuada con un agente oxidante habitual en la técnica, tal como m-CPBA, para obtener el epóxido 4. La apertura anular nucleófila del epóxido 4 puede ser efectuada con un reactivo tal como azida sódica, para obtener el azido-alcohol 5 que puede ser reducido hasta el amino-alcohol 6 bajo condiciones habituales en la técnica, tales como 1,3-propanoditiol y trietilamina en metanol, o trifenilfosfina en THF y agua. La amina del compuesto 6 puede ser protegida con dicarbonato de di-terc-butilo para obtener el derivado 7 (Esquema 2). La eliminación del grupo protector benciloxicarbonilo puede ser efectuada mediante el tratamiento de 7 con hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador tal como Pd al 10 %/C, para obtener la amina 8. El tratamiento de la amina 8 con un cloruro de sulfonilo tal como cloruro de 2-piridinasulfonilo, en presencia de una base tal como trietilamina, proporciona el derivado de sulfonamida 9. La eliminación del grupo protector terc-butoxicarbonilo puede ser efectuada con un ácido, tal como el ácido clorhídrico, para obtener el producto intermedio 10. La copulación de 10 con un ácido tal como N-Boc-fenilalanina, en presencia de un agente de copulación habitual en la técnica, tal como hexafluorofosfato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), o EDC soportado por un polímero, proporciona el producto alcohólico intermedio 11. La eliminación del grupo protector terc-butoxicarbonilo bajo condiciones ácidas proporciona 12. La copu-

lación de 12 con un ácido tal como el ácido benzofurano-2-
-carboxílico, en presencia de un agente de copulación tal
como HBTU, o EDC soportado por un polímero, proporciona el
alcohol 13. El alcohol 13 puede ser oxidado con un agente
5 oxidante habitual en la técnica, tal como el complejo de
piridina-trióxido de azufre en DMSO y trietilamina, o el
peryodinano de Dess-Martin, para obtener la cetona 14. Los
diastereoisómeros de 14 pueden ser separados por cromatogra-
fía líquida de alta eficacia (HPLC; del inglés, high perfor-
10 mance liquid chromatography).

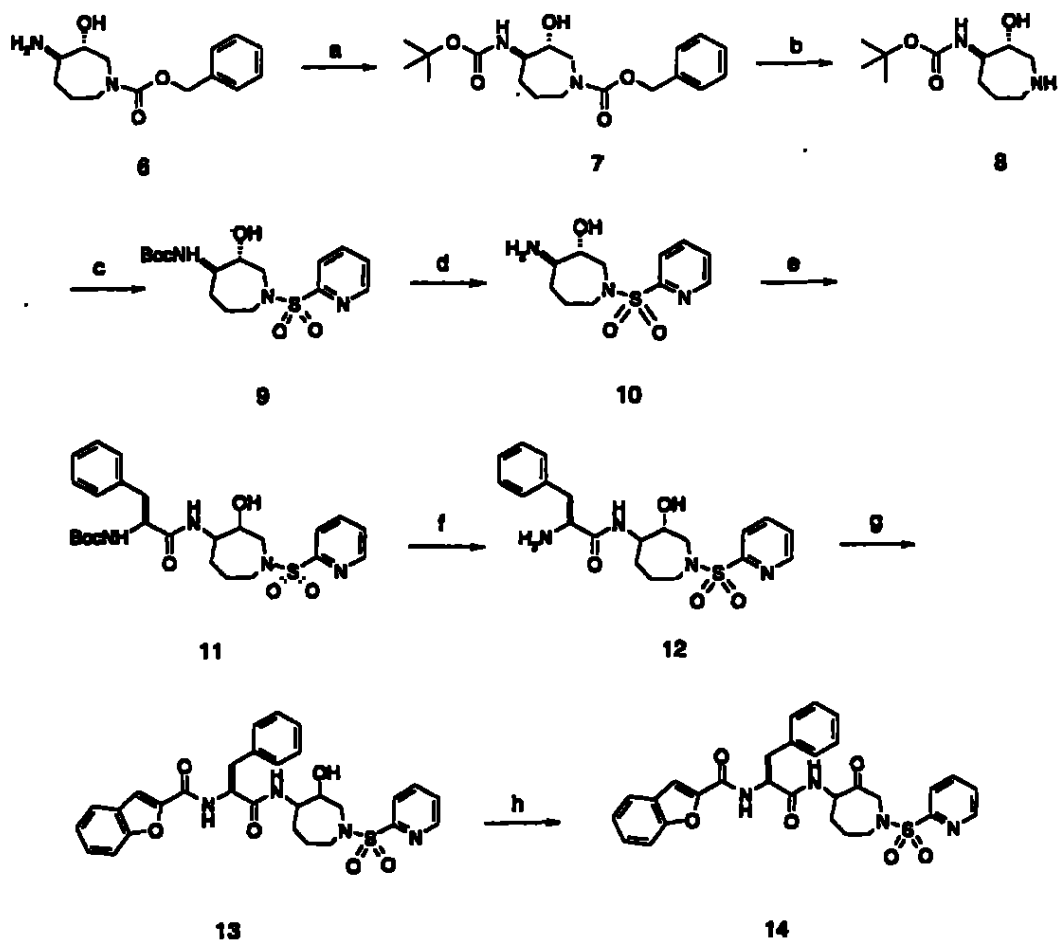
Esquema 1



Reactivos y condiciones: (a) NaH, 5-bromo-1-penteno, NaH; (b)
15 dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)bencilidina-rutenio-
(IV), CH_2Cl_2 , reflujo; (c) m-CPBA, CH_2Cl_2 ; (d) NaN_3 , NH_4Cl ,
 CH_3OH , H_2O ; (e) TEA, 1,3-propanoditiol, CH_3OH .

22

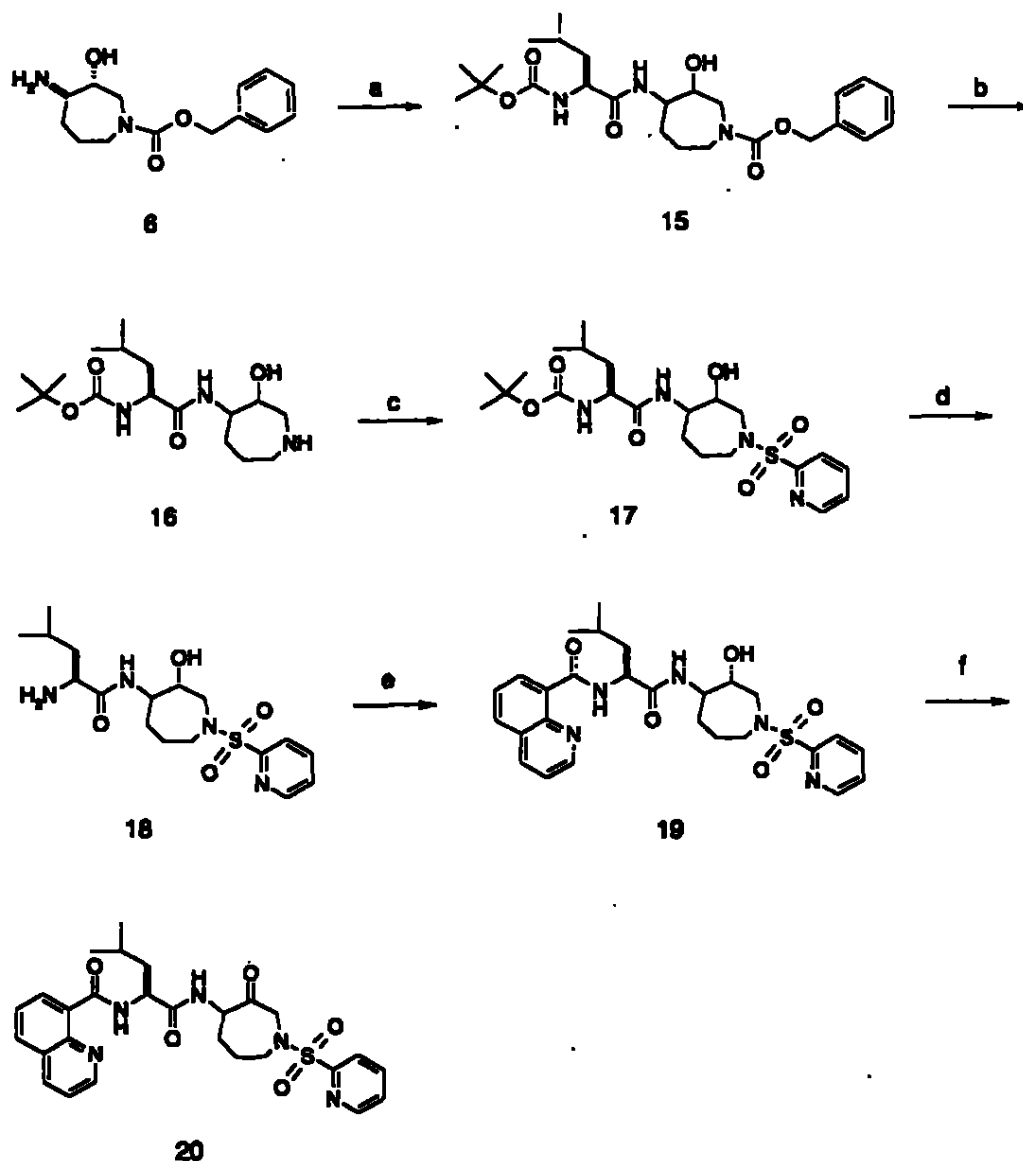
Esquema 2



Reactivos y condiciones: (a) dicarbonato de di-terc-butilo, THF; (b) H₂, Pd al 10 %/C, EtOAc; (c) cloruro de 2-piridina-sulfonilo, TEA, CH₂Cl₂; (d) HCl, EtOAc; (e) N-Boc-fenilalanina, P-EDC, CH₂Cl₂; (f) HCl, CH₂Cl₂; (g) ácido benzofurano-2-carboxílico, P-EDC, CH₂Cl₂; (h) peryodinano de Dess-Martin, cloruro de metileno.

25

- 18 -

Esquema 3

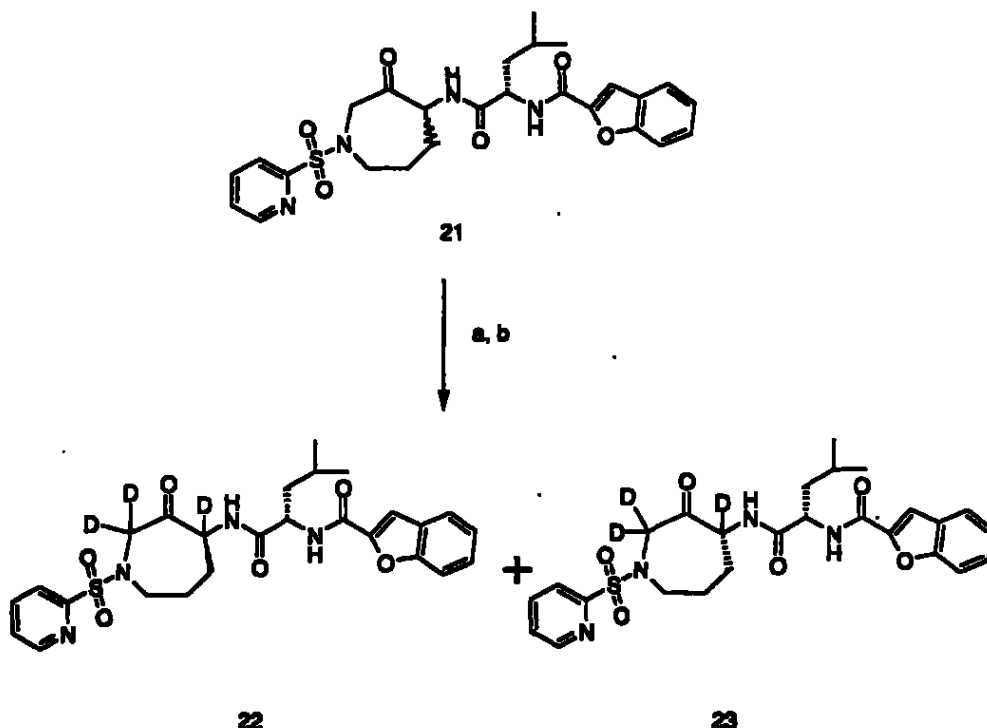
Reactivos y condiciones: (a) N-Boc-leucina, EDC, 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), TEA, CH_2Cl_2 ; (b) H_2 , Pd al 10 %/C, 5 EtOAc; (c) cloruro de 2-piridinasulfonilo, TEA, CH_2Cl_2 ; (d) HCl, metanol; (e) ácido quinoleína-8-carboxílico, EDC, HOBt, TEA, CH_2Cl_2 ; (f) complejo de piridina-trióxido de azufre, TEA, DMSO.

Alternativamente, los compuestos de la Fórmula general I pueden ser preparados del modo mostrado en el Esquema 3. La acilación del amino-alcohol 6 con un ácido tal como N-Boc-leucina, en presencia de un agente de copulación tal como EDC o HBTU, proporciona la amida 15. La hidrogenólisis del grupo protector carbonilbenciloxilo empleando condiciones conocidas en la técnica, tales como hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador tal como Pd al 10 %/C, proporciona la amina 16. El tratamiento de la amina 16 con un cloruro de sulfonilo tal como cloruro de 2-piridinasulfonilo, en presencia de una base tal como trietilamina, proporciona el derivado de sulfonamida 17. La eliminación del grupo protector terc-butoxicarbonilo puede ser efectuada con un ácido, tal como el ácido clorhídrico, para obtener el producto intermedio 18. La copulación de 18 con un ácido tal como el ácido quinoleína-8-carboxílico, en presencia de un agente de copulación habitual en la técnica, tal como HBTU o EDC, proporciona el producto intermedio 19. El alcohol 19 puede ser oxidado con un agente oxidante habitual en la técnica, tal como el complejo de piridina-trióxido de azufre en DMSO y trietilamina, o el peryodinano de Dess-Martin, para obtener la cetona 20. Los diastereoisómeros de 20 pueden ser separados por HPLC.

El compuesto deuterado del Ejemplo 12 puede ser convenientemente preparado de acuerdo con el Esquema 4. Por medio del Ejemplo 12 y el Esquema 4, el técnico experto sabrá cómo preparar cualquiera de los compuestos deuterados del presente invento.

Los diastereoisómeros individuales 22 y 23 de la { (S) -3-metil-1-[(2,2',4-trideuterio)-3-oxo-1-(piridina-2-sulfonil)-azepan-4-ilcarbamoil]-butil}amida del ácido benzo-furano-2-carboxílico pueden ser preparados del modo esbozado en el Esquema 4.

Esquema 4



Reactivos y condiciones: (a) $\text{CD}_3\text{OD}:\text{D}_2\text{O}$ (10:1), TEA; (b) separación por HPLC.

5

El tratamiento de la cetona 21 con trietilamina en $\text{CD}_3\text{OD}:\text{D}_2\text{O}$ a reflujo proporciona el compuesto deuterado análogo en forma de una mezcla de diastereoisómeros que son separados por HPLC para obtener los compuestos deuterados 22 y

10 23.

Los materiales de partida aquí utilizados son aminoácidos comercialmente asequibles o son preparados mediante métodos rutinarios bien conocidos por quienes tienen una experiencia normal en la técnica, métodos que pueden hallarse en libros de referencia clásicos, tales como COMPENDIUM OF ORGANIC SYNTHETIC METHODS, volúmenes I-VI (publicado por Wiley-Interscience).

15

28

Los métodos de copulación para formar aquí enlaces amida son generalmente bien conocidos en la técnica. Los métodos de síntesis peptídica expuestos en general por Bodansky et al., THE PRACTICE OF PEPTIDE SYNTHESIS, Springer-Verlag, Berlín, 1.984; E. Gross y J. Meienhofer, THE PEPTIDES, volumen 1, 1-284 (1.979); y J. M. Stewart y J. D. Young, SOLID PHASE PEPTIDE SYNTHESIS, 2ª edición, Pierce Chemical Company, Rockford, Illinois, EE.UU., 1.984, son generalmente ilustrativos de la técnica y son incorporados aquí por referencia.

En los métodos sintéticos para preparar los compuestos de este invento se emplean frecuentemente grupos protectores para enmascarar una función reactiva o minimizar reacciones secundarias indeseadas. Tales grupos protectores son descritos en general por T. W. Green, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, John Wiley & Sons, New York, EE.UU. (1.981). Como se sabe en la técnica, la expresión "grupos protectores de aminos" se refiere en general a los grupos Boc, acetilo, benzoilo, Fmoc y Cbz y derivados de los mismos.

Los métodos de protección y desprotección y la sustitución de un grupo protector de aminos por otro resto son bien conocidos.

Las sales de los compuestos de Fórmula I por adición de ácido se preparan de manera estándar en un disolvente adecuado a partir del compuesto originario y un exceso de un ácido, tal como el ácido clorhídrico, bromhídrico, fluorhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, trifluoroacético, maleico, succínico o metanosulfónico. Algunos de los compuestos forman sales internas o iones dipolares que pueden ser aceptables. Se preparan sales catiónicas al tratar el compuesto originario 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. Cationes tales como Li^+ , Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} y NH_4^+ son ejemplos

específicos de cationes presentes en las sales farmacéuticamente aceptables. Haluros, sulfato, fosfato, alcanatoos (tales como acetato y trifluoroacetato), benzoatos y sulfonatos (tales como mesilato) son ejemplos de aniones presentes en las sales farmacéuticamente aceptables.

Los métodos del presente invento pueden ser llevados a la práctica al administrar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la Fórmula I, y un vehículo, agente diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. En consecuencia, los compuestos de Fórmula I pueden ser usados en la fabricación de un medicamento. Las composiciones farmacéuticas de los compuestos de Fórmula I preparados del modo anteriormente descrito pueden ser formuladas en forma de disoluciones o polvos liofilizados para administración parenteral. Los polvos pueden ser reconstituidos mediante la adición de un agente diluyente adecuado u otro vehículo farmacéuticamente aceptable antes de su uso. La formulación líquida puede ser una disolución acuosa, isotónica y tamponada. Son ejemplos de agentes diluyentes adecuados: disolución salina isotónica normal, dextrosa estándar al 5 % en agua y disolución tamponada de acetato sódico o amónico. Dicha formulación es especialmente adecuada para administración parenteral, pero puede ser también utilizada para administración oral o estar contenida en un inhalador o nebulizador de dosis calibrada para insuflación. Puede ser deseable añadir excipientes tales como polivinilpirrolidona, gelatina, hidroxixelulosa, goma arábiga, polietilenglicol, manitol, cloruro sódico y citrato sódico.

Alternativamente, estos compuestos pueden ser encapsulados, incluidos en tabletas o preparados en forma de emulsión o jarabe para administración oral. Pueden añadirse vehículos sólidos o líquidos farmacéuticamente aceptables para mejorar o estabilizar la composición o para facilitar la preparación de la composición. Los vehículos sólidos incluyen

28

almidón, lactosa, sulfato cálcico dihidratado, arcilla blanca, estearato magnésico o ácido esteárico, talco, pectina, goma arábiga, agar y gelatina. Los vehículos líquidos incluyen jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, disolución
5 salina y agua. El vehículo puede incluir también un material para liberación continua, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o con una cera. La cantidad de vehículo sólido varía, pero está preferiblemente entre aproximadamente 20 mg y aproximadamente 1 g por unidad de
10 dosificación. Las preparaciones farmacéuticas son obtenidas siguiendo las técnicas convencionales de farmacia que implican moler, mezclar, granular, y comprimir, cuando es necesario, para las formas de tableta; o moler, mezclar y cargar para las formas de cápsula de gelatina dura. Cuando se usa un
15 vehículo líquido, la preparación está en forma de un jarabe, elixir, emulsión, o suspensión acuosa o no acuosa. Dicha formulación líquida puede ser administrada directamente por vía oral o ser cargada en una cápsula de gelatina blanda.

Para administración rectal, los compuestos de este
20 invento pueden además ser combinados con excipientes tales como manteca de cacao, glicerol, gelatina y polietilenglicoles y ser moldeados en forma de supositorio.

Utilidad del presente invento

25 Los compuestos de Fórmula I son útiles como inhibidores de la catepsina L. El presente invento proporciona métodos para el tratamiento de enfermedades causadas por niveles patológicos de catepsina L, métodos que comprenden administrar a un animal, particularmente a un mamífero, muy
30 particularmente a un ser humano, que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la catepsina L, incluyendo un compuesto del presente invento.

El presente invento proporciona particularmente métodos para tratar las siguientes enfermedades en que está implicada la catepsina L:

enfermedades que requieren como terapia: inhibición de
5 la artritis reumatoide; inhibición de metástasis cancerosa;
inhibición de la destrucción tisular por un macrófago, particularmente por un macrófago pulmonar, en enfermedades tales como el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y el enfisema; e inhibición de la selección positiva
10 de células $CD4^+T^-$ por células epiteliales tímicas corticales.

Los presentes métodos contemplan el uso de uno o más compuestos de Fórmula I, solos o en combinación con otros agentes terapéuticos.

Para terapia aguda, se prefiere la administración
15 parenteral de un compuesto de Fórmula I. Es muy eficaz una infusión intravenosa del compuesto en dextrosa al 5 % en agua o en disolución salina normal, o una formulación similar con excipientes adecuados, aunque también es útil una inyección intramuscular de un bolo. Típicamente, la dosis parenteral
20 será de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg, preferiblemente de entre 0,1 y 20 mg/kg, de manera que se mantenga el fármaco en el plasma con una concentración eficaz para inhibir la catepsina S. Los compuestos son administrados de una a cuatro veces al día en un nivel con el que se alcan-
25 ce una dosis diaria total de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 400 mg/kg/día. La cantidad precisa de un compuesto del invento que es terapéuticamente eficaz y la vía por la que se administra mejor dicho compuesto son fácilmente deter-
minadas por quien tiene una experiencia normal en la técnica,
30 mediante la comparación del nivel sanguíneo del agente con la concentración requerida para que se produzca un efecto terapéutico.

Los compuestos de Fórmula I pueden ser también administrados oralmente al paciente de modo que la concentra-

ción del fármaco sea suficiente para inhibir la artritis reumatoide o para llevar a cabo cualquier otra indicación terapéutica como las aquí descritas. Típicamente, una composición farmacéutica que contiene el compuesto es administrada
5 en una dosis oral de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 50 mg/kg de un modo coherente con el estado del paciente. La dosis oral sería preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 mg/kg.

No se esperan efectos toxicológicos inaceptables
10 cuando se administren compuestos de Fórmula I de acuerdo con los métodos presentes.

ENSAYOS BIOLÓGICOS

Los compuestos usados en los métodos presentes
15 pueden ser analizados mediante uno de los diversos ensayos biológicos para determinar la concentración de compuesto que se requiere para que se produzca un efecto farmacológico dado.

Determinación de la actividad catalítica proteolítica de la 20 cathepsina L

Todos los ensayos para la cathepsina L se llevaron a cabo con enzima recombinante humana. Las condiciones de ensayo estándares para la determinación de constantes cinéticas incluían un sustrato peptídico fluorogénico, típicamente
25 Cbz-Phe-Arg-AMC, y fueron determinadas en acetato Na 100 mM, pH de 5,5, que contenía cisteína 20 mM y EDTA 5 mM. Las disoluciones de sustrato concentradas fueron preparadas con concentraciones de 10 ó 20 mM en DMSO, siendo 20 μ M la concentración final de sustrato en los ensayos. Todos los ensayos
30 contenían DMSO al 10 %. Todos los ensayos se llevaron a cabo a temperatura ambiental. La fluorescencia del producto (excitación a 360 nm, emisión a 460 nm) fue determinada con un lector de placas fluorescentes Cytofluor II de Perceptive

Biosystems. Se generaron curvas de progreso del producto durante 20 a 30 minutos después de la formación del producto AMC.

Estudios de inhibición

5 Se evaluaron posibles inhibidores utilizando el método de la curva de progreso. Los ensayos se llevaron a cabo en presencia del compuesto de ensayo en concentraciones variables. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de la enzima a disoluciones tamponadas de inhibidor y sustrato.
10 El análisis de los datos se llevó a cabo de acuerdo con uno de dos procedimientos dependiendo del aspecto de las curvas de progreso en presencia de inhibidores. Para los compuestos cuyas curvas de progreso eran lineales, se calcularon las constantes de inhibición aparentes ($K_{i,app}$) de acuerdo con la
15 ecuación 1 (Brandt et al., *Biochemistry*, 1.989, 28, 140):

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

en la que v es la velocidad de la reacción con una velocidad máxima V_m , A es la concentración del sustrato con una constante de Michaelis de K_a , e I es la concentración del inhibidor.
20

Para los compuestos cuyas curvas de progreso mostraban una curvatura hacia abajo, característica de una inhibición dependiente del tiempo, se analizaron los datos de grupos individuales para obtener k_{obs} de acuerdo con la ecuación 2:
25

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

en la que $[AMC]$ es la concentración del producto formado en el tiempo t , v_0 es la velocidad inicial de reacción y v_{ss} es la velocidad final en el estado estacionario (del inglés, steady state). Los valores para k_{obs} fueron luego analizados como una función lineal de la concentración de inhibidor para generar una constante de velocidad aparente de segundo orden
30

(k_{obs} /concentración de inhibidor o $k_{obs}/[I]$) que describe la inhibición dependiente del tiempo. Se ha descrito una discusión completa de este tratamiento cinético (Morrison et al., Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol., 1.988, 61, 201).

5

Miscelánea

Los espectros de resonancia magnética nuclear (NMR; del inglés, nuclear magnetic resonance) se registraron a 250 ó 400 Mhz utilizando, respectivamente, un espectrómetro Bruker AM 250 o Bruker AC 400. $CDCl_3$ es deuteriocloroformo, DMSO- d_6 es hexadeuteriodimetilsulfóxido, y CD_3OD es tetra-
10 teriometanol. Los desplazamientos químicos (δ) se presentan en partes por millón campo abajo del patrón interno, tetrametilsilano. Las abreviaturas para los datos de NMR son las
15 siguientes: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuádruplete, m = multiplete, dd = doblete de dobletes, dt = doblete de tripletes, app = aparente (del inglés, apparent), y br = ancho (del inglés, broad). J indica la constante de acoplamiento de NMR medida en hercios. Los espectros infra-
20 rrojos (IR) de onda continua se registraron en un espectrómetro infrarrojo Perkin-Elmer 683, y los espectros infrarrojos por transformada de Fourier (FTIR; del inglés, Fourier transform infrared) se registraron en un espectrómetro infrarrojo Nicolet Impact 400 D. Los espectros IR y FTIR se registraron
25 en modo de transmisión, y las posiciones de las bandas se presentan en números de onda inversos (cm^{-1}). Los espectros de masas se obtuvieron con un instrumento VG 70 FE, PE Syx API III, o VG ZAB HF, usando una técnica de ionización por bombardeo con átomos rápidos (FAB; del inglés, fast atom
30 bombardment) o de ionización por electropulverización (ESI; del inglés, electrospray ionization). Los análisis elementales se obtuvieron usando un analizador elemental Perkin-Elmer 240C. Los puntos de fusión se obtuvieron con un aparato

Thomas-Hoover para puntos de fusión y están sin corregir. Todas las temperaturas se presentan en grados Celsius.

Para la cromatografía en capa fina (TLC; del inglés, thin layer chromatography), se usaron placas Analtech
5 Silica Gel GF y E. Merck Silica Gel 60 F-254 para capa fina. Tanto la cromatografía de resolución rápida como la cromatografía por gravedad se llevaron a cabo sobre gel de sílice E. Merck Kieselgel 60 (malla 230-400).

Cuando se indica, algunos de los materiales fueron
10 adquiridos a Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin EE.UU.; Chemical Dynamics Corporation, South Plainfield, New Jersey, EE.UU.; y Advanced Chemtech, Louisville, Kentucky, EE.UU.

15 EJEMPLOS

En los ejemplos sintéticos siguientes la temperatura está en grados centígrados (°C). A menos que se indique otra cosa, todos los materiales de partida se obtuvieron de fuentes comerciales. Se cree que, usando la descripción pre-
20 cedente, un experto en la técnica puede utilizar el presente invento en su totalidad sin mayores complicaciones. Estos ejemplos se dan para ilustrar el invento, no para limitar su alcance. Más adelante se hace referencia a las reivindicaciones relativas a lo que se reservan los inventores.

25

Ejemplo 1

Preparación de ((S)-3-metil-1-(3-oxo-1-(piridina-2-sulfonyl)-
-azepan-4-ilcarbamoil]-butil)amida del ácido quinoleína-8-
-carboxílico

30 a.) Éster bencílico del ácido alil-pent-4-enil-carbámico

Se añadió gota a gota éster bencílico del ácido alil-carbámico (7,3 g, 38,2 milimoles) a una suspensión de NaH (1,83 g, 76,33 milimoles de NaH al 90 %) en DMF. Se agitó

la mezcla a temperatura ambiental durante aproximadamente 10 minutos, tras lo cual se añadió gota a gota 5-bromo-1-penteno (6,78 ml, 57,24 milimoles). Se calentó la mezcla de reacción a 40°C durante aproximadamente 4 horas, tras lo cual se sometió la mezcla de reacción a reparto entre diclorometano y agua. La capa orgánica fue lavada con agua (2x) y con salmuera, secada (MgSO₄), filtrada y concentrada. Una cromatografía del residuo en columna (acetato de etilo al 10 %:hexanos) proporcionó 10,3 gramos del compuesto del título en forma de aceite; espectrometría de masas (MS; del inglés, mass spectrometry) por impacto electrónico (EI; del inglés, electron impact): 260 (M+H⁺).

b.) Éster bencílico del ácido 2,3,4,7-tetrahidro-azepina-1-carboxílico

Se añadió dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)-bencilidina-rutenio(IV) (5,0 g) a una disolución del compuesto del Ejemplo 1a (50 g) en diclorometano. Se calentó la mezcla de reacción a reflujo hasta la compleción de la reacción, según se determinó mediante análisis por TLC. Se concentró la mezcla de reacción in vacuo. Una cromatografía del residuo en columna (diclorometano al 50 %:hexanos) proporcionó 35 g del compuesto del título; MS (EI): 232 (M+H⁺).

c.) Éster bencílico del ácido 8-oxa-3-aza-biciclo[5.1.0]octano-3-carboxílico

Se añadió m-CPBA (78 g, 0,45 moles) a una disolución del compuesto del Ejemplo 1b (35 g, 1,5 moles) en diclorometano. La mezcla fue agitada durante la noche a temperatura ambiental, tras lo cual fue filtrada para separar los sólidos. El producto de filtración fue lavado con agua y con disolución saturada de NaHCO₃ (varias veces). La capa orgánica fue secada (MgSO₄), filtrada y concentrada para obtener 35 g del compuesto del título, el cual tenía la pureza suficien-

65

te para ser llevado a la operación siguiente; MS (EI): 248 (M+H⁺), 270 (M+Na⁺).

d.) Éster bencílico del ácido 4-azido-3-hidroxi-azepano-1-carboxílico

5 Se añadieron NH₄Cl (1,29 g, 24,3 milimoles) y azida
sódica (1,58 g, 24,30 milimoles) a una disolución del epóxido
del Ejemplo 1c (2,0 g, 8,1 milimoles) en metanol:agua (diso-
lución 8:1). Se calentó la mezcla de reacción a 65-75°C hasta
que, mediante análisis por TLC, se observó el consumo comple-
10 to del epóxido de partida. Se eliminó *in vacuo* la mayoría del
disolvente y se sometió la disolución restante a reparto
entre acetato de etilo y tampón con pH de 4. La capa orgánica
fue lavada con disolución saturada de NaHCO₃, agua y salmue-
ra, secada (MgSO₄), filtrada y concentrada. Una cromatografía
15 del residuo en columna (acetato de etilo al 20 %:hexanos)
proporcionó 1,3 g del compuesto del título [MS (EI): 291
(M+H⁺)] más 0,14 g de trans-4-hidroxi-3-azido-hexahidro-1H-
-azepina

e.) Éster bencílico del ácido 4-amino-3-hidroxi-azepano-1-
20 -carboxílico

Se añadieron trietilamina (1,5 ml, 11,37 milimoles)
y 1,3-propanoditiol (1,1 ml, 11,37 milimoles) a una disolu-
ción del azido-alcohol del Ejemplo 1d (1,1 g, 3,79 milimoles)
en metanol. Se agitó la mezcla de reacción hasta que, median-
25 te análisis por TLC, se observó el consumo completo del mate-
rial de partida, tras lo cual se concentró la mezcla de reac-
ción *in vacuo*. Una cromatografía del residuo en columna (me-
tanol al 20 %:diclorometano) proporcionó 0,72 g del compuesto
del título; MS (EI): 265 (M+H⁺).

30 f.) Éster bencílico del ácido 4-[(S)-2-terc-butoxicarbonil-
amino-4-metil-pentanoilamino]-3-hidroxi-azepano-1-carboxílico

Se añadieron EDC (521 mg), HOBT (368 mg) y N-Boc-
-leucina (630 mg) a una disolución del amino-alcohol del

976

Ejemplo 1e (720 mg, 2,72 milimoles) en CH_2Cl_2 . Se mantuvo la mezcla de reacción a temperatura ambiental hasta que, mediante análisis por TLC, se observó el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo, lavada con HCl 1 N, una disolución saturada de K_2CO_3 , agua y salmuera, secada (MgSO_4), filtrada y concentrada. Una cromatografía del residuo en columna (metanol al 3 %:diclorometano) proporcionó 1,0 g del compuesto del título; MS (EI): 478 ($\text{M}+\text{H}^+$).

- 10 g.) Éster terc-butílico del ácido [(S)-1-(3-hidroxi-azepan-4-ilcarbamoil)-3-metil-butil]-carbámico

Se fijó un matraz de hidrógeno a una disolución del compuesto del Ejemplo 1f (1,0 g) y Pd al 10 %/C (catalítico) en acetato de etilo:metanol (disolución 2:1). Se agitó la mezcla de reacción hasta que, mediante análisis por TLC, se observó el consumo completo del material de partida. Se filtró la mezcla de reacción para separar el catalizador y se concentró el producto de filtración para obtener 0,82 g del compuesto del título; MS (EI): 344 ($\text{M}+\text{H}^+$).

- 20 h.) Éster terc-butílico del ácido {(S)-1-[3-hidroxi-1-(piridina-2-sulfonyl)-azepan-4-ilcarbamoil]-3-metil-butil}-carbámico

Generación de cloruro de 2-piridinassulfonylo: Se enfrió a 0°C una disolución de 2-mercaptopiridina (2,23 g en 25 33 ml de HCl 9 N). Se hizo burbujear cloro gaseoso en la disolución durante 90 minutos teniendo cuidado de mantener la temperatura a 0°C . Se añadió acetato de etilo enfriado con hielo, lo que fue seguido de la adición lenta de una disolución saturada de NaHCO_3 , enfriada con hielo, hasta que el pH 30 de la capa acuosa fue aproximadamente 9. La capa orgánica fue luego lavada con salmuera y fue secada sobre MgSO_4 . La evaporación del acetato de etilo proporcionó 3,5 g del cloruro de

2-piridinasulfonilo crudo en forma de líquido de color amarillo claro.

Se añadió trietilamina (5,8 ml, 41,92 milimoles) a una disolución del éster terc-butílico del ácido [(S)-1-(3-hidroxi-azepan-4-ilcarbamoil)-3-metil-butyl]-carbámico del Ejemplo 1g (12 g, 34,93 milimoles) en diclorometano, lo que fue seguido de la adición gota a gota de cloruro de 2-piridinasulfonilo (7,45 g, 41,92 milimoles). Se agitó la mezcla de reacción hasta la compleción de la reacción, según se determinó mediante análisis por TLC. La mezcla fue luego lavada con disolución saturada de NaHCO_3 , agua y salmuera, secada (Na_2SO_4), filtrada y concentrada. Una cromatografía del residuo en columna (acetato de etilo al 75 %:hexanos hasta acetato de etilo al 100 %) proporcionó 15 g del compuesto del título; MS: 484 (M^+).

i.) [3-hidroxi-1-(piridina-2-sulfonil)-azepan-4-il]-amida del ácido (S)-2-amino-4-metil-pentanoico

Se añadió HCl 4 M en dioxano a una disolución del éster terc-butílico del ácido [(S)-1-[3-hidroxi-1-(piridina-2-sulfonil)-azepan-4-ilcarbamoil]-3-metil-butyl]-carbámico del Ejemplo 1h (14,3 g) en metanol. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiental hasta la compleción de la reacción, según se determinó mediante análisis por TLC, tras lo cual fue concentrada para obtener 14 g del compuesto del título; MS (EI): 385 ($\text{M}+\text{H}^+$).

j.) [(S)-3-metil-1-[3-hidroxi-1-(piridina-2-sulfonil)-azepan-4-ilcarbamoil]-butyl]amida del ácido quinoleína-8-carboxílico

Se añadieron trietilamina (0,11 ml, 0,82 milimoles), EDC (69 mg, 0,36 milimoles), HOBt (49 mg, 0,36 milimoles) y ácido quinoleína-8-carboxílico (62 mg, 0,36 milimoles) a una disolución del compuesto del Ejemplo 1i (0,15 g, 0,33 milimoles) en CH_2Cl_2 . Se agitó la mezcla de reacción hasta la

27

compleción de la reacción, según se determinó mediante análisis por TLC. El correspondiente procesamiento y una cromatografía del residuo en columna proporcionaron 0,066 g del compuesto del título; MS (EI): 540 (M+H⁺).

5 k.) {(S)-3-metil-1-[3-oxo-1-(piridina-2-sulfonil)-azepan-4-ilcarbamoil]-butil}amida del ácido quinoleína-8-carboxílico

Se añadieron TEA (0,1 ml) y complejo de piridina-trióxido de azufre (57 mg) a una disolución del alcohol del Ejemplo 1j (0,066 g, 0,12 milimoles) en DMSO. La mezcla de
10 reacción fue agitada a temperatura ambiental durante aproximadamente 2 horas, tras lo cual fue sometida a reparto entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica fue lavada con salmuera, secada, filtrada y concentrada. Una cromatografía del residuo en columna (CH₃OH al 5 %:CH₂Cl₂) proporcionó el
15 compuesto del título en forma de una mezcla de diastereoisómeros: ¹H-NMR (CDCl₃), δ: 1,0 (m, 6H), 1,5-2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 3,7 (d, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,7 (m, 2H), 5,0 (m, 1H), 7,5 (m, 4H), 7,6 (m, 1H), 7,7 (m, 3H), 8,2 (m, 1H), 8,6 (m, 1H), 8,7 (m, 1H), 8,9 (m, 1H); MS (EI): 538
20 (M+H⁺, 100 %).

Ejemplo 2

Preparación de {(S)-3-metil-1-[3-oxo-1-(piridina-2-sulfonil)-azepan-4-ilcarbamoil]-butil}amida del ácido quinoleína-4-
25 -carboxílico

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 1j-k salvo por la sustitución del ácido quinoleína-8-carboxílico del Ejemplo 1j por el ácido quinoleína-4-carboxílico, se preparó el compuesto del título: ¹H-NMR (CDCl₃), δ: 1,0 (m, 6H), 1,5-
30 -2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 3,7 (d, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,7 (m, 2H), 5,0 (m, 1H), 6,5-7,2 (m, 2H), 7,4 (m, 2H), 7,5 (m, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,9 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,2 (m, 1H), 8,7 (m, 1H), 8,9 (m, 1H); MS (EI): 538 (M+H⁺, 100 %).

La mezcla de diastereoisómeros fue sometida a separación por HPLC para obtener el diastereoisómero de elución más rápida, MS (EI): 538 ($M+H^+$, 100 %), y el diastereoisómero de elución más lenta, MS (EI): 538 ($M+H^+$, 100 %).

5

Ejemplo 3

Preparación de {(S)-3-metil-1-[3-oxo-1-(piridina-2-sulfonil)-azepan-4-ilcarbamoil]-butil}amida del ácido isoquinoleína-1-carboxílico

10 Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 1j-k salvo por la sustitución del ácido quinoleína-8-carboxílico del Ejemplo 1j por el ácido isoquinoleína-1-carboxílico, se preparó el compuesto del título: 1H -NMR ($CDCl_3$), δ : 1,0 (m, 6H), 1,5-2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 3,7 (d, 1H), 4,0
15 (m, 1H), 4,7 (m, 2H), 5,0 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,7-8,0 (m, 6H), 8,7 (m, 3H), 9,5 (m, 1H); MS (EI): 538 ($M+H^+$, 100 %).

La mezcla de diastereoisómeros fue sometida a separación por HPLC para obtener el diastereoisómero de elución
20 más rápida, MS (EI): 537 (M^+ , 100 %), y el diastereoisómero de elución más lenta, MS (EI): 537 (M^+ , 100 %).

Ejemplo 4

25 Preparación de {(S)-2-naftilen-2-il-1-[3-oxo-1-(piridina-2-sulfonil)-azepan-4-ilcarbamoil]-etil}-amida del ácido quinoleína-8-carboxílico

a.) Éster bencílico del ácido 4-terc-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-azepano-1-carboxílico

30 Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (0,864 g) a una disolución agitada del éster bencílico del ácido 4-amino-3-hidroxi-azepano-1-carboxílico (Ejemplo 1e, 1,04 g, 3,92 milimoles) en THF. Una vez agitada a temperatura ambiental durante 30 minutos, la mezcla de reacción fue diluida con

éter dietílico y fue sometida a extracción con una disolución saturada de NaHCO_3 . La capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 anhidro, filtrada, concentrada, y purificada mediante una columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título en forma de aceite amarillo (0,963 g, 2,64 milimoles, 67 %). MS (ESI): 365,03 ($\text{M}+\text{H}^+$).

b.) Éster terc-butílico del ácido 3-hidroxi-azepan-4-il-carbámico

Se añadió paladio al 10 % sobre carbono (500 mg) a una disolución del éster bencílico del ácido 4-terc-butoxi-carbonilamino-3-hidroxi-azepano-1-carboxílico (Ejemplo 4a, 0,963 g, 2,64 milimoles) en acetato de etilo (16 ml). Una vez agitada la disolución a temperatura ambiental durante 48 horas, la mezcla fue filtrada a través de celita. El producto de filtración fue concentrado para obtener el compuesto del título (0,529 g, 2,29 milimoles, 87 %). MS (ESI): 231,92 ($\text{M}+\text{H}^+$).

c.) Éster terc-butílico del ácido 3-hidroxi-1-(piridina-2-sulfonil)-azepan-4-il-carbámico

Se añadieron trietilamina (232 mg) y cloruro de piridina-2-sulfonilo (410 mg, 2,32 milimoles) a una disolución del éster terc-butílico del ácido 3-hidroxi-azepan-4-il-carbámico (Ejemplo 4b, 0,529 g, 2,29 milimoles) en diclorometano (20 ml). Una vez agitada a temperatura ambiental durante 30 minutos, la mezcla fue lavada con una disolución saturada de NaHCO_3 . La capa orgánica fue secada, filtrada, concentrada, y purificada en una columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título en forma sólida (0,583 g, 1,57 milimoles, 68 %). MS (ESI): 372,95 ($\text{M}+\text{H}^+$).

d.) 4-amino-1-(piridina-2-sulfonil)-azepan-3-ol

Se añadió HCl (4 M en dioxano; 3,9 ml) a una disolución agitada del éster terc-butílico del ácido 3-hidroxi-1-(piridina-2-sulfonil)-azepan-4-il-carbámico (Ejemplo 4c,

0,583 g, 1,57 milimoles) en acetato de etilo (0,5 ml). Una vez agitada la mezcla de reacción a temperatura ambiental durante 30 minutos, la mezcla fue concentrada para obtener un sólido blanco. El sólido fue tratado con NaOH y fue luego
5 sometido a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica fue secada, filtrada y concentrada para obtener un sólido amarillo (0,347 g, 1,28 milimoles, 81 %). MS (ESI): 272,93 (M+H⁺).

e.) Éster terc-butílico del ácido {(S)-1-[3-hidroxi-1-(piridina-2-sulfonil)-azepan-4-ilcarbamoil]-2-naftilen-2-il-etil}-
10 -carbámico

Se añadieron TEA (0,15 ml), HOBt (99 mg), EDC (140 mg) y N-(t-butoxicarbonil)-3-(2-naftil)-L-alanina (230 mg) a una disolución del compuesto del Ejemplo 4d (225 mg) en di-
15 clorometano. Se agitó la mezcla de reacción hasta la compleción de la reacción. El correspondiente procesamiento y una cromatografía del residuo en columna (metanol al 3 %:diclorometano) proporcionaron 0,35 g del compuesto del título; MS (ESI): 569 (M+H⁺).

20 f.) (S)-2-amino-N-[3-hidroxi-1-(piridina-2-sulfonil)-azepan-4-il]-3-naftilen-2-il-propionamida

Se añadió HCl (5 ml de HCl 4 M en dioxano) a una disolución del compuesto del Ejemplo 4e (0,35 g) en metanol (5 ml). La mezcla de reacción fue agitada hasta la compleción
25 de la reacción, según se determinó mediante análisis por TLC, tras lo cual fue concentrada para obtener 0,31 g del compuesto del título en forma de sólido blanco.

g.) {(S)-2-naftilen-2-il-1-[3-hidroxi-1-(piridina-2-sulfonil)-azepan-4-ilcarbamoil]-etil}-amida del ácido quinoleína-
30 -8-carboxílico

Se añadieron TEA, HOBt (39 mg), EDC (55 mg) y ácido quinoleína-8-carboxílico (51 mg) a una disolución del compuesto del Ejemplo 4f (131 mg) en diclorometano. Se agitó la

22

mezcla de reacción hasta la compleción de la reacción. El correspondiente procesamiento y una cromatografía del residuo en columna (metanol al 5 %:diclorometano) proporcionaron el compuesto del título; MS (ESI): 574 ($M+H^+$).

- 5 h.) $\{(S)-2\text{-naftilen-2-il-1-[3-oxo-1-(piridina-2-sulfonil)-azepan-4-ilcarbamoil]-etil}\}$ -amida del ácido quinoleína-8-carboxílico

Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1k salvo por la sustitución del
10 compuesto del Ejemplo 1j por el compuesto del Ejemplo 4g. MS: 622 ($M+H^+$).

Ejemplo 5

- 15 Preparación de $\{(S)-2\text{-naftilen-2-il-1-[3-oxo-1-(piridina-2-sulfonil)-azepan-4-ilcarbamoil]-etil}\}$ -amida del ácido naftileno-1-carboxílico

Se preparó el compuesto del título siguiendo los procedimientos del Ejemplo 4g-h salvo por la sustitución del ácido quinoleína-8-carboxílico por el ácido naftileno-1-carboxílico; MS: 621 ($M+H^+$).

Ejemplo 6

- 25 Preparación de $\{(S)-1\text{-[3-oxo-1-(piridina-2-sulfonil)-azepan-4-ilcarbamoil]-2-fenil-etil}\}$ -amida del ácido quinoleína-8-carboxílico

Se preparó el compuesto del título siguiendo los procedimientos del Ejemplo 4e-h salvo por la sustitución de la N-(t-butoxicarbonil)-3-(2-naftil)-L-alanina del Ejemplo 4e por N-Boc-fenilalanina; MS: 572 ($M+H^+$).

Ejemplo 7

Preparación de {(S)-1-[3-oxo-1-(piridina-2-sulfonyl)-azepan-4-ylcarbamoyl]-2-phenylethyl}-amide of 1-naphthoic acid

5 Se preparó el compuesto del título siguiendo los procedimientos del Ejemplo 4e-h salvo por la sustitución de la N-(t-butoxycarbonyl)-3-(2-naphthyl)-L-alanine del Ejemplo 4e por N-Boc-phenylalanine, y la sustitución del ácido quinoleína-8-carboxylic del Ejemplo 4g por el ácido naftoico;
10 MS: 571 (M+H⁺).

Ejemplo 8

Preparación de {(S)-1-[3-oxo-1-(pyridine-2-sulfonyl)-azepan-4-ylcarbamoyl]-2-phenylethyl}-amide of 2-quinolinecarboxylic acid

15 Se preparó el compuesto del título siguiendo los procedimientos del Ejemplo 4e-h salvo por la sustitución de la N-(t-butoxycarbonyl)-3-(2-naphthyl)-L-alanine del Ejemplo 4e por N-Boc-phenylalanine, y la sustitución del ácido quinoleína-8-carboxylic del Ejemplo 4g por el ácido quinoleína-2-carboxylic. La purificación de los diastereoisómeros por HPLC proporcionó los dos diastereoisómeros del compuesto del título en forma sólida (primero: 40 mg; segundo: 43 mg);
20 MS (ESI): 537,8 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 9

Preparación de {(S)-1-[3-oxo-1-(pyridine-2-sulfonyl)-azepan-4-ylcarbamoyl]-2-phenylethyl}-amide of 2-benzofuran-2-carboxylic acid

30 a.) Éster terc-butílico del ácido {(S)-1-[3-hydroxy-1-(pyridine-2-sulfonyl)-azepan-4-ylcarbamoyl]-2-phenylethyl}carbamic

Se añadieron N-Boc-phenylalanine (27,9 mg, 0,106 milimoles), 1-hydroxybenzotriazole (16,1 mg, 0,12 milimoles)

44

y P-EDC (140 mg, 0,14 milimoles) en CH₂Cl₂ a una disolución del compuesto del Ejemplo 4d (19 mg, 0,070 milimoles) en CH₂Cl₂. Una vez sacudida a temperatura ambiental durante la noche, la mezcla fue tratada con PS-Trisamina. Una vez sacudida durante otras 2 horas, la mezcla fue filtrada y concentrada para obtener el compuesto del título en forma sólida. MS (ESI): 518,87 (M+H)⁺.

b.) (S)-2-amino-N-[3-hidroxi-1-(piridina-2-sulfonil)-azepan-4-il]-3-fenil-propionamida

10 Se añadió HCl (4 M en dioxano; 0,165 ml) a una disolución agitada del compuesto del Ejemplo 9a (34 mg, 0,07 milimoles) en CH₂Cl₂ (0,50 ml). Una vez agitada a temperatura ambiental durante 30 minutos, la mezcla fue concentrada para obtener un sólido blanco. El sólido blanco fue sometido a 15 destilación azeotrópica con tolueno y fue luego tratado con MP-carbonato (0,35 milimoles) en metanol. Tras cuatro horas de sacudimiento, la mezcla fue filtrada y concentrada para obtener el compuesto del título en forma sólida. MS (ESI): 418,91 (M+H)⁺.

20 c.) {(S)-1-[3-hidroxi-1-(piridina-2-sulfonil)-azepan-4-il-carbamoil]-2-fenil-etil}-amida del ácido benzofurano-2-carboxílico

Se añadieron ácido benzofurano-2-carboxílico (17,0 mg, 0,106 milimoles), 1-hidroxibenzotriazol (16,1 mg, 0,12 25 milimoles) y P-EDC (140 mg, 0,14 milimoles) en CH₂Cl₂ a una disolución del compuesto del Ejemplo 9b (27 mg, 0,070 milimoles) en CH₂Cl₂. Una vez sacudida a temperatura ambiental durante la noche, la mezcla fue tratada con PS-Trisamina. Una vez sacudida durante otras 2 horas, la mezcla fue filtrada y 30 concentrada para obtener el compuesto del título en forma sólida. MS (ESI): 562,73 (M+H)⁺.

d.) {(S)-1-[3-oxo-1-(piridina-2-sulfonil)-azepan-4-ilcarbamoil]-2-fenil-etil}-amida del ácido benzofurano-2-carboxílico

Se añadió reactivo de Dess-Martin (45 mg, 0,105 milimoles) a una disolución agitada del compuesto del Ejemplo 9c (37 mg, 0,07 milimoles) en CH₂Cl₂ (0,5 ml). Después de una agitación de 30 minutos, se añadieron simultáneamente una disolución de tiosulfato sódico (al 10 % en agua, 0,50 ml) y una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (0,50 ml) a la mezcla de reacción. Luego se sometió la mezcla a extracción con diclorometano (2 veces). La capa orgánica fue secada, filtrada y concentrada. El residuo fue purificado por HPLC para obtener los dos diastereoisómeros del compuesto del título en forma de sólidos (el primero en eluir: 7 mg; el segundo en eluir: 5,5 mg). MS (ESI): 560,81 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 10

Preparación de {(S)-2-naftilen-2-il-1-[3-oxo-1-(piridina-2-sulfonil)-azepan-4-ilcarbamoil]-etil}-amida del ácido benzofurano-2-carboxílico

20 Siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 9a-d salvo por la sustitución de la N-Boc-fenilalanina por N-(t-butoxicarbonil)-3-(2-naftil)-L-alanina, se purificó el compuesto del título para obtener dos diastereoisómeros en forma de sólidos (el primero en eluir: 5,3 mg; el segundo en eluir: 3,3 mg). MS (ESI): 610,8 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 11

Preparación de {(S)-2-benciloxi-1-[3-oxo-1-(piridina-2-sulfonil)-azepan-4-ilcarbamoil]-etil}-amida del ácido benzofurano-2-carboxílico

30

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9a-d salvo por la sustitución de la N-Boc-fenilalanina por N-Boc-O-bencil-L-serina en la operación 9a, se preparó el compuesto del título en forma de mezcla de diastereoisómeros. Se añadió

Pd al 10 %/C (50 mg) a una disolución de {(S)-2-benciloxi-1-[3-oxo-1-(piridina-2-sulfonil)-azepan-4-ilcarbamoil]-etil}-amida del ácido benzofurano-2-carboxílico (90 mg) en acetato de etilo (2 ml). Tras la hidrogenolisis de aproximadamente el 5 50 % del éter bencilico de partida, la mezcla de reacción fue filtrada y concentrada. La purificación de esta mezcla de 4 componentes por HPLC proporcionó el primer diastereoisómero en eluir del compuesto del título (1 mg) y el segundo diastereoisómero en eluir del compuesto del título (0,3 mg): MS 10 (ESI): 590,94 (M+H)⁺.

Ejemplo 12

Preparación de {(S)-3-metil-1-[(2,2',4-trideuterio)-3-oxo-1-(piridina-2-sulfonil)-azepan-4-ilcarbamoil]-butil}amida del ácido benzofurano-2-carboxílico 15

a.) {(S)-3-metil-1-[3-hidroxi-1-(piridina-2-sulfonil)-azepan-4-ilcarbamoil]-butil}amida del ácido benzofurano-2-carboxílico

Se añadieron TEA (0,11 ml), HOBt (49 mg), EDC (69 20 mg) y ácido benzofurano-2-carboxílico (58 mg) a una disolución de la [3-hidroxi-1-(piridina-2-sulfonil)-azepan-4-il]-amida del ácido (S)-2-amino-4-metil-pentanoico del Ejemplo 11 (0,15 g) en diclorometano. Se agitó la mezcla de reacción hasta la compleción de la reacción. El correspondiente procesamiento y una cromatografía en columna (metanol al 5 %:acetato de etilo) proporcionaron el compuesto del título; MS 25 (EI): 529 (M+H⁺).

b.) {(S)-3-metil-1-[3-oxo-1-(piridina-2-sulfonil)-azepan-4-ilcarbamoil]-butil}amida del ácido benzofurano-2-carboxílico 30 co

Se añadieron TEA (0,17 ml) y complejo de piridina-trióxido de azufre (99 mg) a una disolución del alcohol del Ejemplo 11a (0,11 g) en DMSO. La mezcla de reacción fue agi-

tada a temperatura ambiental durante aproximadamente 2 horas, tras lo cual fue sometida a reparto entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica fue lavada con salmuera, secada, filtrada y concentrada. Una cromatografía del residuo en columna
5 (CH₃OH al 10 %:EtOAc) proporcionó 75 mg del compuesto del título en forma de una mezcla de diastereoisómeros. 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
10 (m, 1H); MS (EI): 527 (M+H⁺, 40 %).

c.) {(S)-3-metil-1-[(2,2',4-trideuterio)-3-oxo-1-(piridina-2-sulfonil)-azepan-4-ilcarbamoil]-butil}amida del ácido benzofurano-2-carboxílico

Se añadió trietilamina (0,04 ml) a una disolución
15 de la {(S)-3-metil-1-[3-oxo-1-(piridina-2-sulfonil)-azepan-4-ilcarbamoil]-butil}amida del ácido benzofurano-2-carboxílico del Ejemplo 12b (0,03 g) en D₂O:CD₃OD (0,4:4 ml). La mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante 2 horas, tras lo cual fue concentrada y secada bajo vacío. Luego se
20 redisolvió el residuo en la misma mezcla y se calentó la disolución a reflujo durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo por cromatografía en columna (metanol al 5 %:diclorometano) para obtener el compuesto del título (0,02 g). ¹H-NMR, δ: 1,0 (m, 6H), 1,5-2,2
25 (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 diastereoisómeros fue sometida a separación por HPLC para obtener el diastereoisómero de elución más rápida, MS (EI): 530 (M+H⁺, 100 %), y el diastereoisómero
30 de elución más lenta, MS (EI): 530 (M+H⁺, 100 %).

La memoria descriptiva y los ejemplos anteriores describen completamente cómo preparar y usar los compuestos del presente invento. Sin embargo, el presente invento no se limita a las realizaciones particulares anteriormente descri-

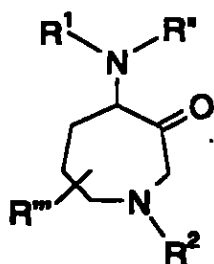
5 tas, sino que incluye todas las modificaciones de las mismas dentro del alcance de las reivindicaciones siguientes. Las diferentes referencias a revistas, patentes y demás publicaciones que aquí se citan comprenden el estado de la técnica y se incorporan aquí por referencia como si se expusieran en

10 su totalidad.

49

REIVINDICACIONES

1. Un método para inhibir la catepsina L, que comprende administrar, a un paciente que lo necesite, una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I:

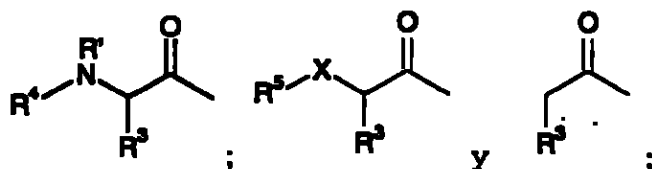


I

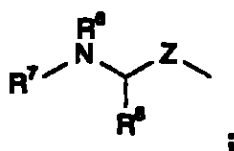
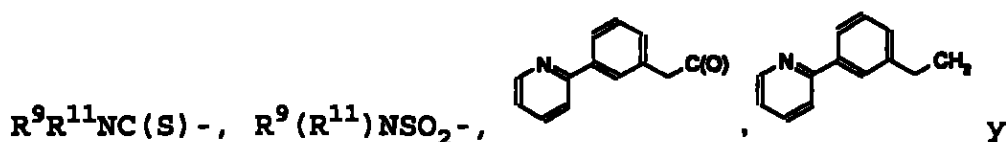
5

en la que:

R¹ es seleccionado del grupo que consiste en:



R² es seleccionado del grupo que consiste en: H, alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₀₋₆, Ar-alquilo C₀₋₆, Het-al-
10 quilo C₀₋₆, R⁹C(O)-, R⁹C(S)-, R⁹SO₂-, R⁹OC(O)-, R⁹R¹¹NC(O)-,



15 R³ es seleccionado del grupo que consiste en: H, alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₀₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, Het-alquilo C₀₋₆, y Ar-alquilo C₀₋₆;

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

R^4 es seleccionado del grupo que consiste en: 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 $R^5R^{13}NC(S)-$;

- 5 R^5 es seleccionado del grupo que consiste en: 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 es seleccionado del grupo que consiste en: H, alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{0-6} , Ar-alquilo C_{0-6} , y Het-al-
10 quilo C_{0-6} ;

R^7 es seleccionado del grupo que consiste en: 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 $R^{10}R^{14}NC(S)-$;

- 15 R^8 es seleccionado del grupo que consiste en: 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 es seleccionado del grupo que consiste en: alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{0-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-al-
20 quilo C_{0-6} ;

R^{10} es seleccionado del grupo que consiste en: 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} es seleccionado del grupo que consiste en: H, alqui-
25 lo C_{1-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6} ;

R^{12} es seleccionado del grupo que consiste en: H, alqui-
lo C_{1-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6} ;

R^{13} es seleccionado del grupo que consiste en: H, alqui-
lo C_{1-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6} ;

- 30 R^{14} es seleccionado del grupo que consiste en: H, alqui-
lo C_{1-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6} ;

R' es seleccionado del grupo que consiste en: H, alquilo C_{1-6} , Ar-alquilo C_{0-6} y Het-alquilo C_{0-6} ;

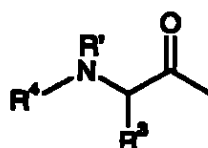
R" es seleccionado del grupo que consiste en: H, alquilo C₁₋₆, Ar-alquilo C₀₋₆ y Het-alquilo C₀₋₆;

R''' es seleccionado del grupo que consiste en: H, alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₀₋₆, Ar-alquilo C₀₋₆, y
5 Het-alquilo C₀₋₆;

X es seleccionado del grupo que consiste en: CH₂, S, y O; y

Z es seleccionado del grupo que consiste en: C(O) y CH₂; y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables del
10 mismo.

2. Un método de acuerdo con la Reivindicación 1, en



15 el que, en dicho compuesto, R¹ es

3. Un método de acuerdo con la Reivindicación 2, en el que, en dicho compuesto, R³ es seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ y Ar-alquilo C₀₋₆.

4. Un método de acuerdo con la Reivindicación 3, en
20 el que, en dicho compuesto, R³ es seleccionado del grupo que consiste en isobutilo, naftalen-2-ilmetilo, bencilo y benciloximetilo.

5. Un método de acuerdo con la Reivindicación 2, en el que, en dicho compuesto, R⁴ es R⁵C(O)-.

25 6. Un método de acuerdo con la Reivindicación 5, en el que, en dicho compuesto, R⁵ es seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, Ar-alquilo C₀₋₆ y Het-alquilo C₀₋₆.

7. Un método de acuerdo con la Reivindicación 6, en el que, en dicho compuesto, R⁵ es seleccionado del grupo que
30 consiste en quinoleinilo, isoquinoleinilo y benzofuranilo.

8. Un método de acuerdo con la Reivindicación 6, en el que, en dicho compuesto, R⁵ es seleccionado del grupo que consiste en quinolein-2-ilo, quinolein-4-ilo, quinolein-8-ilo, isoquinolein-1-ilo, naftalen-1-ilo y benzofuran-2-ilo.

9. Un método de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que, en dicho compuesto, R' es H.

10. Un método de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que, en dicho compuesto, R" es H.

5 11. Un método de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que, en dicho compuesto, R''' es H.

12. Un método de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que, en dicho compuesto, tanto R" como R''' son H.

10 13. Un método de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que, en dicho compuesto, R² es R⁹SO₂.

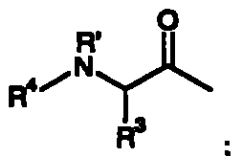
14. Un método de acuerdo con la Reivindicación 13, en el que, en dicho compuesto, R⁹ es Het-alquilo C₀₋₆.

15 15. Un método de acuerdo con la Reivindicación 14, en el que, en dicho compuesto, R⁹ es seleccionado del grupo que consiste en piridinilo y 1-oxi-piridinilo.

16. Un método de acuerdo con la Reivindicación 15, en el que, en dicho compuesto, R⁹ es seleccionado del grupo que consiste en piridin-2-ilo y 1-oxi-piridin-2-ilo.

20 17. Un método de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que, en dicho compuesto,

R¹ es



R² es R⁹SO₂;

R³ es seleccionado del grupo que consiste en: isobutilo, naftalen-2-ilmetilo, bencilo y benciloximetilo;

25 R⁴ es R⁵C(O);

R⁵ es seleccionado del grupo que consiste en: quinolein-2-ilo, quinolein-4-ilo, quinolein-8-ilo, isoquinolein-1-ilo, naftalen-1-ilo, y benzofuran-2-ilo;

30 R⁹ es seleccionado del grupo que consiste en: piridin-2-ilo y 1-oxi-piridin-2-ilo;

5

R' es H;

R'' es H; y

R''' es H.

18. Un método de acuerdo con la Reivindicación 17,
5 en el que dicho compuesto es seleccionado del grupo que consiste en:

{(S)-3-metil-1-[3-oxo-1-(piridina-2-sulfonil)-azepan-4-ilcarbamoil]-butil}amida del ácido quinoleína-8-carboxílico;

10 {(S)-3-metil-1-[3-oxo-1-(piridina-2-sulfonil)-azepan-4-ilcarbamoil]-butil}amida del ácido quinoleína-4-carboxílico;

{(S)-3-metil-1-[3-oxo-1-(piridina-2-sulfonil)-azepan-4-ilcarbamoil]-butil}amida del ácido isoquinoleína-1-carboxílico;

15 {(S)-2-naftilen-2-il-1-[3-oxo-1-(piridina-2-sulfonil)-azepan-4-ilcarbamoil]-etil}-amida del ácido quinoleína-8-carboxílico;

{(S)-2-naftilen-2-il-1-[3-oxo-1-(piridina-2-sulfonil)-azepan-4-ilcarbamoil]-etil}-amida del ácido naftileno-1-carboxílico;

20 {(S)-1-[3-oxo-1-(piridina-2-sulfonil)-azepan-4-ilcarbamoil]-2-fenil-etil}-amida del ácido quinoleína-8-carboxílico;

{(S)-1-[3-oxo-1-(piridina-2-sulfonil)-azepan-4-ilcarbamoil]-2-fenil-etil}-amida del ácido naftileno-1-carboxílico;

25 {(S)-1-[3-oxo-1-(piridina-2-sulfonil)-azepan-4-ilcarbamoil]-2-fenil-etil}-amida del ácido quinoleína-2-carboxílico;

{(S)-1-[3-oxo-1-(piridina-2-sulfonil)-azepan-4-ilcarbamoil]-2-fenil-etil}-amida del ácido benzofurano-2-carboxílico;

30 {(S)-2-naftilen-2-il-1-[3-oxo-1-(piridina-2-sulfonil)-azepan-4-ilcarbamoil]-etil}-amida del ácido benzofurano-2-carboxílico; y

{(S)-2-benciloxi-1-[3-oxo-1-(piridina-2-sulfonil)-azepan-4-ilcarbamoil]-etil}-amida del ácido benzofurano-2-carboxílico.

19. Un método para tratar una enfermedad caracterizada por una metástasis cancerosa, que comprende inhibir dicha metástasis cancerosa al administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con las Reivindicaciones 1 a 18 a un paciente que lo necesite.

20. Un método para tratar una enfermedad caracterizada por una selección positiva de células $CD4^+T^-$ por células epiteliales tímicas corticales, que comprende inhibir dicha selección positiva de células $CD4^+T^-$ por células epiteliales tímicas corticales al administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con las Reivindicaciones 1 a 18 a un paciente que lo necesite.

21. Un método para tratar una enfermedad caracterizada por una destrucción tisular por un macrófago, que comprende inhibir dicha destrucción tisular al administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con las Reivindicaciones 1 a 18 a un paciente que lo necesite.

22. Un método de tratamiento de acuerdo con la Reivindicación 21, en el que dicho macrófago es un macrófago pulmonar.

23. Un método de tratamiento de acuerdo con la Reivindicación 21, en el que dicha enfermedad es seleccionada del grupo que consiste en asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y enfisema.

24. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 18 en la fabricación de un medicamento para uso en la inhibición de la catepsina L.

25. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 18 en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una enfermedad caracterizada por una metástasis cancerosa.

26. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 18 en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una enfermedad caracte-

rizada por una selección positiva de células CD4⁺T⁺ por células epiteliales tímicas corticales.

27. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 18 en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una enfermedad caracterizada por una destrucción tisular por un macrófago.

28. Un uso de acuerdo con la Reivindicación 27, en el que dicho macrófago es un macrófago pulmonar.

29. Un uso de acuerdo con la Reivindicación 28, en el que dicha enfermedad es seleccionada del grupo que consiste en asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y enfisema.

RESUMEN DEL INVENTO

El presente invento proporciona métodos en los que se usan inhibidores de catepsina L, de 4-amino-azepan-3-ona, en el tratamiento de enfermedades en que está implicada la catepsina L, especialmente en el tratamiento o la prevención de la artritis reumatoide; el tratamiento o la prevención de la metástasis cancerosa; el tratamiento o la prevención de enfermedades que requieren la inhibición de la destrucción tisular por un macrófago, particularmente por un macrófago pulmonar, tales como el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y el enfisema; y el tratamiento o la prevención de enfermedades que requieren, como terapia, la inhibición de la selección positiva de células CD4⁺T⁻ por células epiteliales tímicas corticales.

Nota: Los folios 57 y 58 son tarjetas.

A 07-05-01



6P
57

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 01-29288.

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 [☐]

fer
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@pic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia



64
59

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
GERMAN CASTILLO GRAU
Apoderado

REFERENCIA:	Radicación No.	01-29288
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	1899
	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. 28-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 la solicitud cuya prioridad se invoca, copia de la misma certificada por la autoridad que la 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@sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia