



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

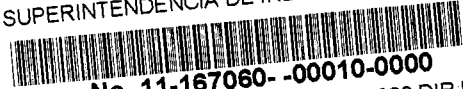


No. 14-134384-00000-0000

Fecha: 2014-06-20 14:58:40
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 204 **205**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-167060-00010-0000

Fecha: 2014-06-20 14:58:40
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 851 DIVISIONAL

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 204 **205**

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD DIVISIONAL DE PATENTE DE INVENCION PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. 11 167060

54. TITULO: COMPUESTOS CARBOXAMIDA Y SU USO COMO
INHIBIDORES DE CALPAINA

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL:

71. SOLICITANTE: 1. ABBOTT GMBH & CO. KG.
2. ABBVIE INC.

DOMICILIO: 1. Max-Planck-Ring 2, 65205 Weisbaden,
ALEMANIA
2. 1 North Waukegan Road, North Chicago,
IL 60064, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO: Dra. MARGARITA CASTELLANOS A.

22. BOGOTA, D.C., 20 JUN. 2014



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-134384-00000-0000

Fecha: 2014-06-20 14:58:40 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 204 205

DIRECCION
CONVERSION, DI

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-167060-00010-0000

Fecha: 2014-06-20 14:58:40 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 204 205

1. Identificación del Trámite

- ☐ Conversión
- ☒ Patente de Invención
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad
- ☐ Registro de Diseño Industrial
- ☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

1. ABBOTT GMBH & CO. KG.; 2. ABBVIE INC.

Nombre o Denominación / Nombre social

Nombre del representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del titular	Ciudad
1. ALEMANIA	1. Max-Planck-Ring, 2	1. 65205 Wiesbaden
2. ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	2. 1 North Waukegan Road	2. North Chicago, IL 60064
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del representante o apoderado

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

Apellidos y Nombre

39.779.654 de Bogotá

Documento de Identificación

70.819 de C.S.J.

T.P. No.

Dirección del representante		Ciudad
Calle 94 A No. 7 A - 09		Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
info@castellanosyco.co	7 550158	7 560770

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo general

4. Datos del trámite

CONVERSION	DIVISION	FUSION
Expediente _____	Expediente <u>11 167060</u>	Expediente _____
De: _____	No. de Divisional <u>UNO (1)</u>	De: _____
A: _____		A: _____

5. Comprobante de Pago No. 14-0065389 - 14-0065390 Fecha Junio 19, 2014

6. Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa
- ☒ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
- ☐ Número de documento que ordena la comisión o fusión o división
- ☐ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
- ☒ Texto de la descripción, reivindicaciones y resumen

7. Firma

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
Nombre y Apellidos

Margarita Castellanos
Firma

39.779.654 de Bogotá
C.C.

70.819 C.S.J.
T.P.

20 JUN. 2014

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0065389

Bogotá D.C., Junio 19 de 2014 - 15:31:06

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO

NI 800.174.641

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	444785795	18/06/2014	867.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN CONT. DERE	464.000.00	464.000.00
				\$464.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SESENTA Y CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-134384- -00000-0000

Fecha: 2014-06-20 14:58:40 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 204 205

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-167060- -00010-0000

Fecha: 2014-06-20 14:58:40 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 204 205

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Junio 19 de 2014 - 15:31:07

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0065390

Bogotá D.C., Junio 19 de 2014 - 15:31:06

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO

NI 800.174.641

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	444785795	18/06/2014	867.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
13 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	403.000.00
				<u>\$403.000.00</u>

SON: **CUATROCIENTOS TRÉS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-134384-00000-0000

Fecha: 2014-06-20 14:58:40 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 204 **205**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-167060-00010-0000

Fecha: 2014-06-20 14:58:40 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 204 **205**

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Junio 19 de 2014 - 15:31:07

COLOMBIA

PODER

El (los)
ABBOTT GMBH & CO. KG
Domiciliados en
Max-Planck-Ring 2, 65205 Wiesbaden, Alemania

Nombran por el presente a **XIMENA CASTELLANOS A. y/o MARGARITA CASTELLANOS A.** abogadas con oficinas en la Calle 94A No. 7A-09, Bogotá-Colombia para

y para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad Industrial e intelectual y con este fin autorizamos a dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera autoridades o personas de los órdenes administrativo, contencioso –administrativo y judicial en todo lo relacionado con los siguientes actos y gestiones:

- a) Obtención de patentes de invención, modelos y dibujos industriales; registro de marcas de fabrica, de servicio, colectivas o defensivas y de denominaciones de origen, depósito de nombres y enseñas comerciales; su renovación, prórroga, inscripción de traspaso y cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos;
- b) Para la obtención de registros sanitarios;
- c) Para la obtención de registros de derechos de autor.
- d) Acciones de oposición, observación, cancelación, nulidad, medidas cautelares y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso - administrativos que promovamos o se nos promuevan.

Pudiendo en todos los actos y gestiones arriba mencionados sustituir éste mandato entre los apoderados, transigir, desistir, recibir, cancelar, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extra-judiciales.

Finalmente, este poder ratifica la validez de todos los actos y solicitudes que, a nombre de la poderdante hubieren realizado los apoderados en relación con las facultades anteriormente enumeradas, antes de la suscripción del presente poder

Dado y firmado hoy *2 de diciembre de 2011*

en

por *S. Zimmermann* *J. Bachmann*

(El notario debe suscribir el documento en la pagina siguiente)
(Se requiere legalización consular o mediante apostilla)

POWER OF ATTORNEY

I (we) the undersigned
ABBOTT GMBH & CO. KG
Of
Max-Planck-Ring 2, 65205 Wiesbaden, Germany

hereby grant(s) Power of Attorney to **XIMENA CASTELLANOS A. and /or MARGARITA CASTELLANOS a.** attorneys residing at Calle 94A No. 7A-09, Bogotá- Colombia, to

and to obtain the protection of my (our) Intellectual Property, for which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities, or persons, specially those, administrative, contentious and judicial, in all matters concerning the following:

- a) Obtainment of patents, models and designs, registration of trademarks, service, collective and defensive marks, and of designations of origin; the deposit of trade names and ensigns; its renewal, extension, recordal of assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights;
- b) For the obtainment of Sanitary registrations;
- c) For the obtainment of copyright registrations
- d) Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; and in general the civil, criminal and administrative suits related to those rights; actions and suits instituted by us or against us;

In all the above matters they may substitute this power of attorney within the appointed attorneys, compromise, cancel, receive, withdraw, renounce, accept notifications and appoint attorneys in fact in or out of court.

Finally, this power of attorney ratifies the validity of all acts and applications made by the representatives in the name of the signatory of this power of attorney, with regard to the faculties above given, before the execution of the present power of attorney.

Given and signed this in Ludwigshafen, December 2nd, 2011

by **ABBOTT GmbH & Co. KG**
ppa. *S. Zimmermann* ppa. *J. Bachmann*

S. Zimmermann *J. Bachmann*
Senior Authorised Officers

(Notary shall execute on the other side)
(Consular legalization or apostille is required)

CASTELLANOS & Co.
INTELLECTUAL PROPERTY LAW FIRM

CALLE 94 A No. 7 A – 09 / P.O. BOX 6349
PHONE (57 1) 756 07 70 / FAX (57 1) 755 01 58
BOGOTÁ D.C. COLOMBIA
info@castellanosyco.com

COLOMBIA

CERTIFICADO NOTARIAL (Sociedad)

Hoy 2 de dic del año 2011
compareció (eron) personalmente M
Sra. Susanne Zimmermann y el
Dr. Jürgen Bachmann
a quienes conozco como la(s) personas que firma(n) en
representación de la Sociedad (Compañía) denominada
ABBOTT GMBH & CO. KG

Certifico:

a) Que **ABBOTT GMBH & CO. KG**

es una sociedad/Compañía legalmente constituida y
existente de acuerdo con las leyes de

- b) Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es
Max-Planck-Ring 2, 65205 Wiesbaden,
Alemania
- c) Que el objeto u objetos para los cuales se otorga el
presente poder están comprendidos dentro del objeto
social de la mencionada Sociedad /Compañía.
- d) Que el Sr.
esta autorizado para otorgar el presente poder. Lo
anterior esta probado por medio de los siguientes
documentos, que certifico he visto*

(Ciudad) Ludwigshafen / Rhine

Estado Alemania

Hoy 2 de diciembre de 2011

(Notario Público)

*Los documentos debe identificarse con fecha y origen.

NOTARIAL CERTIFICATION (Corporation)

On this 2nd day of ~~Dec~~December, 2011
personally appeared Mrs. Susanne Zimmermann
and Dr. Jürgen Bachmann

whom I know to be the person(s) who signed this document as
representative(s) of the Corporation /Company named
ABBOTT GMBH & CO. KG

I certify:

a) That **ABBOTT GMBH & CO. KG**

is a corporation (Company legally constituted and in
existence in accordance with the laws of Germany

- b) That the domicile of said Corporation/Company is
Max-Planck-Ring 2
65205 Wiesbaden, Germany,
- c) That the purpose or purposes for which the present
Power of Attorney is granted are comprised within the
object set forth in the charter of the mentioned
Corporation/Company.
- d) That Mrs. Zimmermann and Dr. Bachmann
is (are) authorized to grant the present Power of
Attorney. The aforementioned was duly proven through
the following documents and I duly certify having seen
them*:

(City) Ludwigshafen / Rhine

(State) Germany

this 2nd day of December of the year 2011

(Notary Public)

*Documents must be identified with date and origin.



CASTELLANOS & Co.
INTELLECTUAL PROPERTY LAW FIRM

CALLE 94 A No. 7 A - 09 / P.O. BOX 6349
PHONE (57 1) 756 07 70 / FAX (57 1) 755 01 58
BOGOTÁ D.C. COLOMBIA
info@castellanosyco.com

Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1 Land: Bundesrepublik Deutschland
Country:

Diese öffentliche Urkunde
This public document

2 ist unterschrieben von Notar Dr. M e y e r
has been signed by

3 in seiner Eigenschaft als öffentlicher Notar
acting in the capacity of

4 s e ist versehen mit dem Siegel / Stempel des Notars Dr. Matthias Meyer in Ludwigshafen
bears the seal/stamp of am Rhein

Bestätigt
certified

5 in Frankenthal (Pfalz)
at

6 am 5. Dezember 2011
the

7 durch die Präsidentin des Landgerichts
by

8 unter Nr. 1596/2011
N°

9 Siegel Stempel
Seal Stamp

10 Unterschrift:
Signature

(Christian Köneke)
(Richter am Landgericht)

U.R.Nr. 2581 / 2011

I, Dr. Matthias Meyer, notary public at Ludwigshafen/Rhine, Federal Republic of Germany, hereby testify and confirm that the foregoing signatures of

1. Mrs. Susanne **Zimmermann**, Counsel at Ludwigshafen/Rhine, personally known to me,
2. Dr. Jürgen **Bachmann**, Counsel at Ludwigshafen/Rhine, personally known to me,

are true and valid.

After having checked today the competent register of commerce, I herewith confirm that Mrs. Zimmermann and Dr. Bachmann are directors who are authorized to jointly represent **Abbott GmbH & Co. KG**, Wiesbaden (District Court of Wiesbaden/Germany HR A 4888).

Ludwigshafen/Rhine, this 2nd day of December, 2011




(Dr. Meyer)
notary public

Wert: 10.000,-- €

Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1 Land: Bundesrepublik Deutschland
Country

Diese öffentliche Urkunde
This public document

2 ist unterschrieben von Notar Dr. Meyer
has been signed by

3 In seiner Eigenschaft als öffentlicher Notar
acting in the capacity of

4 se ist versehen mit dem Siegel / Stempel des Notars Dr. Matthias Meyer in Ludwigshafen
bears the seal/stamp of am Rhein

Bestätigt
certified

5 in Frankenthal (Pfalz)
at

6 am 5. Dezember 2011
the

7 durch die Präsidentin des Landgerichts
by

8. unter Nr.: 1597/2011
N°

9 Siegel/Stempel
Seal/Stamp

10. Unterschrift
Signature

(Christian Köneke)
(Richter am Landgericht)



Traducción Oficial del Idioma Inglés de la autenticación de firmas adjunta al poder que la compañía ABBOTT GMBH & CO. KG, domiciliada en Max-Planck-Ring 2, 65205 Wiesbaden, Alemania, otorga a Ximena Castellanos A. y/o Margarita Castellanos A.

Registro Notarial U.R. No. 2581/2011

1. Señora Susanne Zimmermann, Directora domiciliada en Ludwigshafen/Rhin, conocida personalmente por el suscrito Notario,
2. Doctor Jürgen Bachmann, Director domiciliado en Ludwigshafen/Rhin, conocido personalmente por el suscrito Notario.

son auténticas y válidas.

Al mismo tiempo, después de haber revisado el día de hoy el Registro Comercial competente, certifico mediante este documento que la Señora Zimmermann y el Dr. Bachmann son directores, quienes se encuentran autorizados para representar conjuntamente la compañía Abbott GmbH & Co. KG, domiciliada en Wiesbaden (Registro Comercial HRA 4888 del Juzgado Municipal de Wiesbaden/Alemania).

Ludwigshafen/Rhin, hoy 2 de Diciembre de 2011

Dr. Matthias Meyer, Notario Público en Ludwigshafen/Rhin
(Firma y Sello Oficial)

Valor: 10.000,-- EUROS

Aparece Apostilla en idioma Alemán fechada el día 5 de Diciembre de 2011 que legaliza la firma del Notario Dr. Matthias Meyer bajo el No. 1597/2011]

M. Méndez S.

Traducción Oficial del Alemán de las Apostille adjuntas al poder que ABBOTT GMBH & CO. KG, domiciliada en Wiesbaden, República Federal de Alemania, otorga a Ximena Castellanos A. y/o Margarita Castellanos A.

APOSTILLE

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: República Federal de Alemania
Este documento público
2. Está firmado por: Notario Doctor Meyer
3. En su calidad de: Notario Público
4. Y lleva el sello oficial: del Notario Doctor Matthias Meyer en Ludwigshafen Am Rhein

Certificado

5. En: Frankenthal (Pfalz)
6. El día: 5 de Diciembre de 2011
7. Por: La Presidenta del Tribunal Regional
8. Bajo el No. 1596/2011
9. Sello: TRIBUNAL REGIONAL EN FRANKENTHAL (PFALZ)
10. Firma:

Christian Köneke

Juez en el Tribunal Regional



ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 2433 Minjusticia



REPÚBLICA DE COLOMBIA
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
LEGALIZACION

País: **REPUBLICA DE COLOMBIA**
 (Country: - Pays:)

El presente documento público
 (This public document - Le présent acte public)

Ha sido firmado por: **WATZKE ADOLF**
 (Has been signed by: - A été signé par:)

Actuando en calidad de: **TRADUCTOR OFICIAL**
 (Acting in the capacity of: - Agissant en qualité de:)

Lleva el sello/estampilla de: **TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL**
 (Bears the seal/stamp of: - Est revêtu du sceau de / timbre de:)

Certificado
 (Certified - Attesté)

En: **BOGOTA D.C**
 (At: - À:)

El: **1/23/2012 9:49:16 a.m.**
 (On: - Le:)

Por: **APOSTILLA Y LEGALIZACIÓN**
 (By: The Ministry of Foreign Affairs of Colombia - Par: Ministère des Affaires Étrangères de la Colombie)

No: **LMBX94917238**
 (Under Number: - Sous le numéro:)

Nombre del Titular: **1596/2011**
 (Name of the holder of document: - Nom du titulaire:)

Tipo de documento: **TRADUCCION APOSTILLA**
 (Type of document: - Type du document:)

Número de hojas: **2**
 (Number of pages: - Nombre de pages:)

01304100114895100245

Firmado Digitalmente por: (Digitally Signed by:)
 Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia
 GIOVANNY ANGULO ARIZA
 Reason: DOCUMENT AUTHENTICITY
 BOGOTA - COLOMBIA

La autenticidad de este documento puede ser verificada en el Registro Electrónico que se encuentra en la siguiente página
 The authenticity of this document may be verified by accessing the e-Register on the following web site:
 L'autenticité de cette document peut être vérifiée en accédant l'e-Registre sur le site web suivant:

www.cancilleria.gov.co/legalizaciones

APOSTILLE

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: República Federal de Alemania
Este documento público
2. Está firmado por: Notario Doctor Meyer
3. En su calidad de: Notario Público
4. Y lleva el sello oficial: del Notario Doctor Matthias
Meyer en Ludwigshafen Am Rhein

Certificado

5. En: Frankenthal (Pfalz)
6. El día: 5 de Diciembre de 2011
7. Por: La Presidenta del Tribunal Regional
8. Bajo el No. 1597/2011
9. Sello: TRIBUNAL REGIONAL EN FRANKENTHAL (PFALZ)
10. Firma:
Christian Köneke
Juez en el Tribunal Regional



ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 2433 Minjusticia



REPÚBLICA DE COLOMBIA
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
LEGALIZACION

País: **REPUBLICA DE COLOMBIA**
 (Country: - Pays:)

El presente documento público
 (This public document - Le présent acte public)

Ha sido firmado por: **WATZKE ADOLF**
 (Has been signed by: - A été signé par:)

Actuando en calidad de: **TRADUCTOR OFICIAL**
 (Acting in the capacity of: - Agissant en qualité de:)

Lleva el sello/estampilla de: **TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL**
 (Bears the seal/stamp of: - Est revêtu du sceau de / timbre de:)

Certificado
 (Certified - Attesté)

En: **BOGOTA D.C**
 (At: - À:)

El: **1/24/2012 11:42:45 a.m.**
 (On: - Le:)

Por: **APOSTILLA Y LEGALIZACIÓN**
 (By: The Ministry of Foreign Affairs of Colombia - Par: Ministère des Affaires Étrangères de la Colombie)

No: **LMBY114245900**
 (Under Number: - Sous le numéro:)

Nombre del Titular: **1597/2011**
 (Name of the holder of document: - Nom du titulaire:)

Tipo de documento: **TRADUCCION APOSTILLA**
 (Type of document: - Type du document)

Número de hojas: **1**
 (Number of pages: - Nombre de pages:)

01304100115102400805

Firmado Digitalmente por: (Digitally Signed by:)
 Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia
 GIOVANNY ANGULO ARIZA
 Reason: DOCUMENT AUTHENTICITY
 BOGOTA - COLOMBIA

La autenticidad de este documento puede ser verificada en el Registro Electrónico que se encuentra en la siguiente página
 The authenticity of this document may be verified by accessing the e-Register on the following web site:
 L'authenticité de cette document peut être vérifiée en accédant l'e-Registre sur le site web suivant:

www.cancilleria.gov.co/legalizaciones

COLOMBIA

PODER

El (los)

AbbVie Inc.

Domiciliados en

1 North Waukegan Road, North Chicago, IL
60064, EE. UU.

Nombran por el presente a XIMENA CASTELLANOS A. y/o
MARGARITA CASTELLANOS A. abogadas con oficinas en la
Calle 94A No. 7A-09, Bogotá-Colombia

para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad Industrial
y con este fin autorizamos a dichos apoderados para que nos
representen ante cualesquiera autoridades o personas de los
órdenes administrativo, contencioso -administrativo y judicial
en todo lo relacionado con los siguientes actos y gestiones:

- Obtención de patentes de invención, modelos y dibujos
industriales; registro de marcas de fabrica, de servicio,
colectivas o defensivas y de denominaciones de origen,
depósito de nombres y enseñas comerciales; su
renovación, prórroga, inscripción de traspaso y cambio de
nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de
licencias de uso de esos derechos;
- Para la obtención de registros sanitarios;
- Acciones de oposición, observación, cancelación, nulidad,
medidas cautelares y en general los juicios civiles, penales,
administrativos o contencioso - administrativos que
promovamos o se nos promuevan.

Pudiendo en todos los actos y gestiones arriba mencionados
sustituir éste mandato, transigir, desistir, recibir, cancelar,
renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados
judiciales y extrajudiciales.

Finalmente, este poder ratifica la validez de todos los actos y
solicitudes que, a nombre de la poderdante hubieren realizado
los apoderados en relación con las facultades anteriormente
enumeradas, antes de la suscripción del presente poder

Dado y firmado hoy Enero 8 de 2013

en North Chicago, Illinois

por AbbVie Inc.

Perry C. Siatis - Secretaria Asistente
(El notario debe suscribir el documento en la pagina siguiente)

(Se requiere legalización consular o mediante apostilla)

POWER OF ATTORNEY

I (we) the undersigned

AbbVie Inc.

Of

1 North Waukegan Road, North Chicago, IL
60064, USA

hereby grant(s) Power of Attorney to XIMENA
CASTELLANOS A. and for MARGARITA CASTELLANOS a.
attorneys residing at Calle 94A No. 7A-09, Bogotá- Colombia,
to obtain the protection of my (our) Industrial Property, for
which purpose we authorize the said attorneys to represent us
before any authorities, or persons, specially those,
administrative, contentious and judicial, in all matters
concerning the following:

- Obtainment of patents, models and designs, registration of
trademarks, service, collective and defensive marks, and of
designations of origin; the deposit of trade names and
ensigns; its renewal, extension, recordal of assignments,
change of name or domicile, voluntary cancellation, and the
registration of licenses of use of the above rights;
- For the obtainment of Sanitary registrations;
- Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement,
granting of licenses; and in general the civil, criminal and
administrative suits related to those rights; actions and
suits instituted by us or against us;

In all the above matters they may substitute this power of
attorney, compromise, desist, cancel, receive, renounce,
accept notifications and appoint attorneys in fact, in or out of
court.

Finally, this power of attorney ratifies the validity of all acts
and applications made by the representatives in the name of
the signatory of this power of attorney, with regard to the
faculties above given, before the execution of the present
power of attorney.

Given and signed this 8th day of Jan. 2013
in North Chicago,
Illinois

by Perry C. Siatis, Assistant
(Notary shall execute on the other side) Secretary
(Consular legalization or apostille is required) for AbbVie
Inc.

CASTELLANOS & CO

ABOGADOS COLOMBIA

Calle 94A No. 7A-09 P.O.Box 6349 - Bogotá, Colombia
Tels.: (571) 610 74 20 / Fax (571) 610 07 06 - e-mail info@castellanosyco.com

COMPUESTOS CARBOXAMIDA Y SU USO COMO INHIBIDORES DE CALPAÍNA

DESCRIPCIÓN

La presente invención se relaciona con compuestos carboxamida novedosos y su uso para la fabricación de medicamentos. Los compuestos carboxamida son inhibidores de calpaína (cisteína proteasas dependientes del calcio). Por lo tanto, la invención, también se refiere al uso de dichos compuestos carboxamida para tratar un trastorno asociado con una alta actividad de calpaína.

Las calpaínas son enzimas proteolíticas intracelulares del grupo de la cisteína proteasa y se encuentran en muchas células. La enzima calpaína es activada por una alta concentración de calcio, debiendo distinguirse entre la calpaína I o μ -calpaína, que es activada por concentraciones μ -molares de iones calcio, y la calpaína II o m-calpaína, que es activada por concentraciones m-molares de iones calcio. Actualmente, también se postulan otras isoenzimas de la calpaína (M. E. Saez et al.; *Drug Discovery Today* **2006**, *11* (19/20), pp. 917-923; K. Suzuki et al., *Biol. Chem. Hoppe-Seiler*, **1995**, *376* (9), pp., 523-529).

Las calpaínas desempeñan un importante papel en diversos procesos fisiológicos. Dichos procesos incluyen la ruptura de diferentes proteínas regulatorias tales como proteína quinasa C, proteínas citoesqueléticas tales como MAP 2 y espectrina, y proteínas musculares, degradación de proteínas en artritis reumatoide, proteínas en la activación de plaquetas, metabolismo de neuropéptidos, proteínas en mitosis, y otros cuya lista figura en: M. J. Barrett et al., *Life Sci.* **1991**, *48*, pp., 1659-69; K. Wang et al., *Trends in Pharmacol. Sci.*, **1994**, *15*, pp. 412-419.

Se han medido niveles elevados de calpaína en diversos procesos patofisiológicos, por ejemplo: isquemias cardíacas (por ejemplo infarto de miocardio), del riñón, del pulmón, del hígado o del sistema nervioso central (por ejemplo accidente cerebrovascular), inflamaciones, distrofias musculares, cataratas en los ojos, diabetes, trastornos de VIH, lesiones al sistema nervioso central (por ejemplo traumatismo cerebral), enfermedades de Alzheimer, Huntington, Parkinson, esclerosis múltiple etc. (véase K. K. Wang, citado anteriormente) y enfermedades infecciosas tales como la malaria (I. M. Medana et al., *Neuropath. and Appl. Neurobiol.* **2007**, *33*, pp. 179-192). Se supone que entre dichas enfermedades hay una conexión y elevan general o persistentemente los niveles intracelulares de calcio. Esto hace que se hiperactiven los procesos dependientes del calcio y ya no estén sujetos al control fisiológico normal. La correspondiente hiperactivación de las calpaínas también puede disparar procesos patofisiológicos.

Debido a esta razón, se postuló que los inhibidores de calpaína podrían ser útiles

para tratar dichas enfermedades. Este postulado fue confirmado por una variedad de investigaciones. Por lo tanto, Seung-Chyul Hong et al., *Stroke* **1994**, 25 (3), pp. 663-669, y R. T. Bartus et al., *Neurological Res.* **1995**, 17, pp. 249-258, demostraron que los inhibidores de calpaína tienen un efecto neuroprotector en deterioros neurodegenerativos agudos o isquemias tales como ocurren después de un ataque cerebral. K. E. Saatman et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996, 93, pp. 3428-3433 describe que después de traumas cerebrales experimentales, los inhibidores de calpaína también mejorada la recuperación de déficits del rendimiento de la memoria y discapacidades neuromotoras. C. L. Edelstein et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1995**, 92, pp. 7662-6, descubrieron que los inhibidores de calpaína tienen un efecto protector sobre los riñones dañados por hipoxia. Yoshida, Ken Ischi et al., *Jap. Circ. J.* **1995**, 59 (1), pp. 40-48, señalaron que los inhibidores de calpaína tienen efectos favorables después de daño cardíaco producido por isquemia o reperfusión. El inhibidor de calpaína BDA-410 retrasó el progreso de la infección con malaria en un modelo en ratón de patogénesis de la malaria como se muestra en X. Li et al., *Mol. Biochem. Parasitol.* **2007**, 155 (1), pp 26-32.

Los estudios más recientes han mostrado en animales transgénicos con mayor producción de calpastatina que la expresión del inhibidor natural de calpaína atenúa significativamente los efectos patofisiológicos de la calpaína activada en la glomerulonefritis experimental, mostrado por J. Peltier et al., *J. Am. Soc. Nephrol.* **2006**, 17, pp. 3415-3423, en la remodelación cardiovascular en la hipertensión inducida por angiotensina II, en la transmisión sináptica dañada en el síndrome miasténico congénito de canal lento mostrado por J. S. Groshong et al., *J. Clin. Invest.* **2007**, 117 (10), pp 2903-2912, en la fragmentación excitotóxica de ADN por vías metabólicas mitocondriales mostrado por J. Takano et al., *J. Biol. Chem.* **2005**, 280 (16), pp 16175-16184, y en procesos necróticos en músculos distróficos mostrado por M. J. Spencer et al., *Hum. Mol. Gen.* **2002**, 11(21), pp 2645-2655.

En años recientes se ha mostrado que tanto la función como el metabolismo de varias proteínas importantes relacionadas con el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer son moduladas por la calpaína. Diversas influencias externas tales como, por ejemplo, excitotoxinas, stress oxidativo o bien la acción de la proteína amiloide causa la hiperactivación de la calpaína en la célula nerviosa, causando, como cascada, una alteración de la regulación de la quinasa cdk5 específica para el SNC y a continuación una hiperfosforilación de la denominada proteína tau. Aunque en realidad la tarea de la proteína tau consiste en estabilizar los microtúbulos y por lo tanto el citoesqueleto, la tau fosforilada ya no es capaz de completar esta función; el citoesqueleto colapsa, empeora el transporte axonal de materia y por lo tanto eventualmente la célula nerviosa degenera (G.

Patrick et al., *Nature* **1999**, *402*, pp. Pp 615-622; E. A. Monaco et al., *Curr. Alzheimer Res.* **2004**, *1* (1), pp. 33-38). La acumulación de proteína tau fosforilada conduce además a la formación de los denominados ovillos neurofibrilares (NFTs) que, junto con las bien conocidas placas amiloides, representan una marca distintiva patológica de la enfermedad de Alzheimer. Otros cambios similares en la proteína tau, que generalmente se mencionan como una importante característica de las tauopatías también se observan en otros trastornos (neuro)degenerativos tales como, por ejemplo, luego de un accidente cerebrovascular, inflamaciones del cerebro, enfermedad de Parkinson, en hidrocéfalo con presión normal y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

La relación de la calpaína con los procesos neurodegenerativos se ha demostrado en ratones transgénicos con ayuda de la calpastatina, un inhibidor específico y natural de las calpaínas (Higuchi et al.; *J. Biol. Chem.* **2005**, *280* (15), pp 15229-15237). Con la ayuda de un inhibidor de calpaína fue posible reducir mucho las señales clínicas de encefalomiелitis autoinmune aguda en un modelo de esclerosis múltiple en ratón (F. Mokhtarian et al.; *J. Neuroimmunology* **2006**, *180*, pp. 135-146). También se ha mostrado que los inhibidores de calpaína por un lado bloquean la degeneración de neuronas inducida por Ab (Park et al.; *J. Neurosci.* **2005**, *25*, pp 5365-5375), y además reducen la liberación de la proteína precursora de β -amiloides (β APP) (J. Higaki et al., *Neuron* **1995**, *14*, pp 651-659). Con estos antecedentes, los inhibidores de calpaína con suficiente disponibilidad en el SNC representan un novedoso principio terapéutico para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos en general y en particular también de la enfermedad de Alzheimer.

La liberación de interleuquina-1 α es inhibida de la misma manera por los inhibidores de calpaína (N. Watanabe et al., *Cytokine* **1994**, *6*(6), pp. 597-601). También se descubrió que los inhibidores de calpaína muestran efectos citotóxicos sobre células tumorales (E. Shiba et al. 20th Meeting Int. Ass. Breast Cancer Res., Sendai Jp, **1994**, 25.-28. Sept., *Int. J. Oncol. S(Suppl.)*, **1994**, 381).

La relación de la calpaína con los trastornos de VIH se ha detectado solo recientemente. Así, se demostró que la neurotoxicidad inducida por VIH está mediada por la calpaína (O'Donnell et al.; *J. Neurosci.* **2006**, *26* (3), pp. 981-990). También se ha mostrado la relación de la calpaína con la replicación del VIH (Teranishi et al.; *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **2003**, *303* (3), pp. 940-946).

Las investigaciones recientes indican que calpaína desempeña un papel en la denominada nocicepción, la percepción del dolor. Los inhibidores de calpaína mostraron un marcado efecto benéfico en diversos modelos de dolor con relevancia preclínica, por ejemplo en la hiperalgesia inducida térmicamente en ratas (Kunz et al.; *Pain* **2004**, *110*,

pp.,409-418), en la neuropatía inducida por Taxol (Wang et al.; Brain **2004**, 127, pp.,671-679) y en procesos inflamatorios agudos y crónicos (Cuzzocrea et al.; American Journal of Pathology **2000**, 157 (6), pp. 2065-2079).

También se ha demostrado recientemente la relación de la calpaína con el desarrollo de enfermedades renales, como por ejemplo enfermedades renales crónicas, por ejemplo la nefropatía diabética. Por lo tanto, Y. Shi et al. han demostrado en modelos animales que el inhibidor natural de calpaína calpastatina tiene su expresión disminuida durante la isquemia-reperfusión renal (Am. J. Physiol. Renal Physiol. **2000**, 279, pp 509-517). Además, A. Dnyanmote et al., Toxicology and Applied Pharmacology **2006**, 215, pp 146-157, han mostrado que la inhibición de calpaína por sobreexpresión de la calpastatina reduce el progreso de la lesión renal inducida por DCVC en un modelo de falla renal aguda. Además, Peltier et al. han demostrado que la activación y secreción de la calpaína promueve la lesión glomerular en la glomerulonefritis experimental (J. Am. Soc. Nephrol. **2006**, 17, pp 3415-3423). También se ha mostrado que los inhibidores de calpaína reducen la disfunción y lesión renal causadas por isquemia-reperfusión renal y por lo tanto puede ser útil para aumentar la tolerancia del riñón contra la lesión renal asociada a cirugía aortováscular o trasplante renal (P. Chatterjee et al., Biochem. Pharmacol. **2005**, 7, pp 1121-1131).

Otras posibles aplicaciones de los inhibidores de calpaína se detallan en: M.E. Saez et al., Drug Discovery Today **2006**, 11 (19/20), pp 917-923; N. O. Carragher, Curr. Pharm. Design **2006**, 12, pp 615-638; K. K. Wang et al., Drugs of the Future **1998**, 23 (7), pp 741-749; y Trends in Pharmacol. Sci. **1994**, 15, pp. 412-419.

Con los inhibidores de calpaína descritos hasta hoy en día, se realiza una distinción general entre inhibidores irreversibles y reversibles, e inhibidores péptidos y no péptidos.

Los inhibidores irreversibles usualmente son sustancias alquilantes. Los mismos tienen la desventaja de que en primer lugar reaccionan de manera no selectiva y/o son inestables en el cuerpo. Por lo tanto, los inhibidores correspondientes frecuentemente muestran efectos secundarios no deseados tales como toxicidad, y por lo tanto su aplicación se encuentra muy restringida. Los inhibidores irreversibles incluyen por ejemplo epóxidos tales como E64, α -halo cetonas, y disulfuros.

Una gran cantidad de los inhibidores reversibles de calpaína conocidos son aldehídos peptídicos derivados en particular de di- o tripéptidos tales como, por ejemplo, Z-Val-Fe-H (MDL 28170). También se han descrito derivados y prodrogas derivados de estructuralmente aldehídos, especialmente los acetales y hemiacetales correspondientes (por ejemplo hidroxitetrahidrofuranos, hidroxioxazolidinas, hidroximorfolinas etcétera),

pero también iminas o hidrazonas. Sin embargo, en condiciones fisiológicas, los aldehídos peptídicos y compuestos relacionados usualmente tienen la desventaja de que, debido a su reactividad, los mismos frecuentemente son inestables, se metabolizan rápidamente y son propensos a sufrir reacciones inespecíficas que de la misma manera pueden causar efectos tóxicos (J. A. Fehrentz y B. Castro, *Synthesis* **1983**, pp. 676-78).

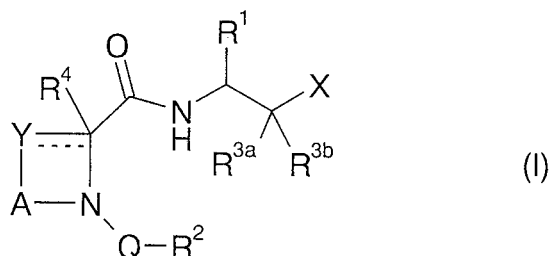
En años recientes, se han descrito varias carboxamidas no peptídicas con una función α -ceto en la unidad amina y que inhiben la calpaína. Por lo tanto, WO-98/16512 describe derivados ácido 3-amino-2-oxo carboxílicos cuyo grupo amino está amidado con un compuesto ácido 4-piperidinacarboxílico. WO-99/17775 describe compuestos similares que se amidan con un ácido quinolinacarboxílico. WO-98/25883, WO-98/25899 y WO-99/54294 describen derivados ácido 3-amino-2-oxo carboxílicos cuyo grupo amino está amidado con un ácido benzoico sustituido. WO-99/61423 describe derivados ácido 3-amino-2-oxo carboxílicos cuyo grupo amino está amidado con un ácido carboxílico aromático que lleva un residuo tetrahydroquinolina/isoquinolina y 2,3-dihidroindol/isoindol. Otros compuestos similares en los cuales el residuo de ácido carboxílico aromático lleva un radical heterociloalquilo o un radical (hetero)arilo que opcionalmente está conectado mediante un grupo conector se describen en WO-99/54320, WO-99/54310, WO-99/54304 y WO-99/54305. De manera similar, WO-08/080969 describe derivados que son nicotinamidas de ácido 3-amino-2-oxo carboxílico que están unidos a un pirazol sustituido a través de un átomo de nitrógeno en la posición 2 del anillo piridina. WO-03/080182 describe el uso de las amidas mencionadas anteriormente para el tratamiento de enfermedades pulmonares. Los inhibidores de calpaína no peptídicos que se mencionan allí también tienen varias desventajas, en particular una selectividad baja o ausente con respecto a las cisteína proteasas relacionadas, como por ejemplo diversas catepsinas, y de la misma manera posiblemente presentan efectos secundarios no deseados.

WO-07/016589 y WO-08/106130 describen derivados ácido 2-oxo carboxílico que tienen un grupo 2-pirrolidinacarboxilamido *N*-acilado en la posición 3. También se divulga su uso para tratar infecciones con virus de hepatitis C.

De esta manera, la presente invención se basa en el objeto de proveer compuestos que inhiben, en particular selectivamente, la calpaína aún a bajas concentraciones en suero. En particular, la intención es que los compuestos muestren una alta selectividad con relación a la inhibición de calpaína, es decir que no inhiban en absoluto otras cisteína proteasas, por ejemplo, catepsina, o solo a mayores concentraciones.

Esta finalidad y otras se alcanzan por medio de los compuestos de carboxamida de la fórmula general I descrita a continuación, los tautómeros de los mismos y las sales

farmacéuticamente adecuadas de los mismos:



en donde --- indica una unión simple o, si R^4 se encuentra ausente, indica una unión doble;

R^1 es hidrógeno, C_1 - C_{10} -alquilo, C_2 - C_{10} -alquenilo, C_2 - C_{10} -alquinilo, donde los últimos 3 radicales mencionados pueden estar parcial o totalmente halogenados y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} ,

C_3 - C_7 -cicloalquilo, C_3 - C_7 -cicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo, donde un grupo CH_2 en la porción cicloalquilo de los últimos dos radicales mencionados puede reemplazarse por O, NH, o S, o dos átomos de C adyacentes pueden formar una unión doble, donde la porción cicloalquilo además puede tener 1, 2, 3 o 4 radicales R^{1b} ,

arilo, hetarilo, aril- C_1 - C_6 -alquilo, aril- C_2 - C_6 -alquenilo, hetaril- C_1 - C_4 -alquilo o hetaril- C_2 - C_6 -alquenilo, donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 6 radicales mencionados pueden no estar sustituidos o llevar 1, 2, 3 o 4 radicales R^{1c} idénticos o diferentes; donde

R^{1a} se selecciona en forma independiente entre sí entre OH, SH, COOH, CN, OCH_2COOH , C_1 - C_6 -alcoxi, C_1 - C_6 -haloalcoxi, C_3 - C_7 -cicloalquiloxi, C_1 - C_6 -alquiltio, C_1 - C_6 -haloalquiltio, $COOR^{a1}$, $CONR^{a2}R^{a3}$, $SO_2NR^{a2}R^{a3}$, $-NR^{a2}-SO_2-R^{a4}$, $NR^{a2}-CO-R^{a5}$, SO_2-R^{a4} y $NR^{a6}R^{a7}$,

R^{1b} se selecciona en forma independiente entre sí entre OH, SH, COOH, CN, OCH_2COOH , halógeno, fenilo que tiene opcionalmente 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d} ,

C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi, C_1 - C_6 -alquiltio, donde las porciones alquilo en los últimos 3 sustituyentes mencionados pueden estar parcial o totalmente halogenadas y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} ,

$COOR^{b1}$, $CONR^{b2}R^{b3}$, $SO_2NR^{b2}R^{b3}$, $NR^{b2}-SO_2-R^{b4}$, $NR^{b2}-CO-R^{b5}$, SO_2-R^{b4} y $NR^{b6}R^{b7}$,

además los radicales R^{1b} pueden formar juntos un grupo C_1 - C_4 -alquileno, o 2 radicales R^{1b} unidos a átomos de C de cicloalquilo adyacentes también pueden formar junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos un anillo benceno,

R^{1c} se selecciona en forma independiente entre sí entre OH, SH, halógeno, NO_2 , NH_2 , CN, COOH, OCH_2COOH , C_1-C_6 -alquilo, C_1-C_6 -alcoxi, C_1-C_6 -alcoxi- C_1-C_4 -alquilo, C_1-C_6 -alquiltio, donde las porciones alquilo en los últimos 4 sustituyentes mencionados pueden estar parcial o totalmente halogenadas y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} ,

C_3-C_7 -cicloalquilo, C_3-C_7 -cicloalquil- C_1-C_4 -alquilo, C_3-C_7 -cicloalquilo, donde la porción cicloalquilo de los últimos tres radicales mencionados puede tener 1, 2, 3 o 4 radicales R^{1b} , y donde 1 o 2 grupos CH_2 en la porción cicloalquilo pueden reemplazarse por O, NH o S,

arilo, hetarilo, O-arilo, O- CH_2 -arilo, donde los últimos tres radicales mencionados no están sustituidos en la porción arilo o pueden llevar 1, 2, 3 o 4 radicales R^{1d} ,

$COOR^{c1}$, $CONR^{c2}R^{c3}$, $SO_2NR^{c2}R^{c3}$, $NR^{c2}-SO_2-R^{c4}$, $NR^{c2}-CO-R^{c5}$, SO_2-R^{c4} , $-(CH_2)_p-NR^{c6}R^{c7}$ con $p = 0, 1, 2, 3, 4, 5$ o 6 y

O- $(CH_2)_q-NR^{c6}R^{c7}$ con $q = 2, 3, 4, 5$ o 6 ; donde

R^{a1} , R^{b1} y R^{c1} son en forma independiente entre sí H, C_1-C_6 -alquilo, C_1-C_6 -haloalquilo, C_1-C_6 -alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} , o C_2-C_6 -alqueno, C_2-C_6 -alquino, C_3-C_7 -cicloalquilo, C_3-C_7 -cicloalquil- C_1-C_4 -alquilo, C_3-C_7 -heterocicloalquil- C_1-C_4 -alquilo, C_1-C_6 -alcoxi- C_1-C_4 -alquilo, arilo, aril- C_1-C_4 -alquilo, hetarilo o hetaril- C_1-C_4 -alquilo, donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d} ,

R^{a2} , R^{b2} y R^{c2} son en forma independiente entre sí H, C_1-C_6 -alquilo, C_1-C_6 -haloalquilo, C_1-C_6 -alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} , o C_2-C_6 -alqueno, C_2-C_6 -alquino, C_3-C_7 -cicloalquilo, C_3-C_7 -cicloalquil- C_1-C_4 -alquilo, C_3-C_7 -heterocicloalquil- C_1-C_4 -alquilo, C_1-C_6 -alcoxi- C_1-C_4 -alquilo, arilo, aril- C_1-C_4 -alquilo, hetarilo o hetaril- C_1-C_4 -alquilo, donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d} , y

R^{a3} , R^{b3} y R^{c3} son en forma independiente entre sí H, C_1-C_6 -alquilo, C_1-C_6 -haloalquilo, C_1-C_6 -alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} , o C_2-C_6 -alqueno, C_2-C_6 -alquino, C_3-C_7 -cicloalquilo, C_3-C_7 -cicloalquil- C_1-C_4 -alquilo, C_3-C_7 -heterocicloalquil- C_1-C_4 -alquilo, C_1-C_6 -alcoxi- C_1-C_4 -alquilo, arilo, aril- C_1-C_4 -alquilo, hetarilo o hetaril- C_1-C_4 -alquilo, donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d} , o

los dos radicales R^{a2} y R^{a3} , o R^{b2} y R^{b3} o R^{c2} y R^{c3} forman junto con el átomo de N un heterociclo con nitrógeno opcionalmente sustituido de entre 3 y 7 miembros que puede tener opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales iguales o diferentes seleccionados entre O, N, S como miembros del anillo,

R^{a4} , R^{b4} y R^{c4} son en forma independiente entre sí C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -haloalquilo, C_1 - C_6 -alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} , o C_2 - C_6 -alquenilo, C_2 - C_6 -alquinilo, C_3 - C_7 -cicloalquilo, C_3 - C_7 -cicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo, C_3 - C_7 -heterocicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi- C_1 - C_4 -alquilo, arilo, aril- C_1 - C_4 -alquilo, hetarilo o hetaril- C_1 - C_4 -alquilo, donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d} , y

R^{a5} , R^{b5} y R^{c5} tienen en forma independiente entre sí uno de los significados mencionados para R^{a1} , R^{b1} y R^{c1} ,

R^{a6} , R^{b6} y R^{c6} son en forma independiente entre sí H, C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi, C_1 - C_6 -haloalquilo, C_1 - C_6 -alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} , o C_2 - C_6 -alquenilo, C_2 - C_6 -alquinilo, C_3 - C_7 -cicloalquilo, C_3 - C_7 -cicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo, C_3 - C_7 -heterocicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi- C_1 - C_4 -alquilo, CO- C_1 - C_6 -alquilo, CO-O- C_1 - C_6 -alquilo, SO₂- C_1 - C_6 -alquilo, arilo, hetarilo, O-arilo, OCH₂-arilo, aril- C_1 - C_4 -alquilo, hetaril- C_1 - C_4 -alquilo, CO-arilo, CO-hetarilo, CO-(aril- C_1 - C_4 -alquilo), CO-(hetaril- C_1 - C_4 -alquilo), CO-O-arilo, CO-O-hetarilo, CO-O-(aril- C_1 - C_4 -alquilo), CO-O-(hetaril- C_1 - C_4 -alquilo), SO₂-arilo, SO₂-hetarilo, SO₂-(aril- C_1 - C_4 -alquilo) o SO₂-(hetaril- C_1 - C_4 -alquilo), donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 18 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d} , y

R^{a7} , R^{b7} y R^{c7} son en forma independiente entre sí H, C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -haloalquilo, C_1 - C_6 -alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} , o C_2 - C_6 -alquenilo, C_2 - C_6 -alquinilo, C_3 - C_7 -cicloalquilo, C_3 - C_7 -cicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo, C_3 - C_7 -heterocicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi- C_1 - C_4 -alquilo, arilo, aril- C_1 - C_4 -alquilo, hetarilo o hetaril- C_1 - C_4 -alquilo, donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d} , o

los dos radicales R^{a6} y R^{a7} , o R^{b6} y R^{b7} o R^{c6} y R^{c7} forman junto con el átomo de N un heterociclo con nitrógeno opcionalmente sustituido de entre 3 y 7 miembros que puede tener opcionalmente 1, 2 o 3

- heteroátomos adicionales iguales o diferentes seleccionados entre O, N y S como miembros del anillo,
 o dos radicales R^{1b} o R^{1c} unidos a átomos de C adyacentes forman junto con los átomos de C a los cuales están unidos un carbociclo opcionalmente sustituido de 4, 5, 6 o 7 miembros o un heterociclo opcionalmente sustituido que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados entre O, N y S como miembros del anillo;
- R^{1d} se selecciona entre halógeno, OH, SH, NO_2 , $COOH$, $C(O)NH_2$, CHO, CN, NH_2 , OCH_2COOH , C_1-C_6 -alquilo, C_1-C_6 -haloalquilo, C_1-C_6 -alcoxi, C_1-C_6 -haloalcoxi, C_1-C_6 -alquiltio, C_1-C_6 -haloalquiltio, $CO-C_1-C_6$ -alquilo, $CO-O-C_1-C_6$ -alquilo, $NH-C_1-C_6$ -alquilo, $NHCHO$, $NH-C(O)C_1-C_6$ -alquilo, y $SO_2-C_1-C_6$ -alquilo o dos radicales R^{1d} unidos a átomos de carbono adyacentes pueden formar juntos una porción $-O-Alk''-O-$ donde Alk'' es C_1-C_2 -alcandiilo lineal, que no está sustituido o donde 1 o 2 átomos de hidrógeno pueden reemplazarse por flúor, cloro o metilo, por ejemplo Alk'' es CH_2 , CF_2 , CHF, $CHCH_3$ o $C(CH_3)_2$, en particular CH_2 ;
- R^2 es C_3-C_7 -cicloalquilo, donde un grupo CH_2 en la porción cicloalquilo puede reemplazarse por O, NH, o S, o dos átomos de C adyacentes pueden formar una unión doble, donde la porción cicloalquilo puede tener adicionalmente 1, 2, 3 o 4 radicales R^{2a} ,
 arilo, o hetarilo, donde los grupos arilo y hetarilo pueden no estar sustituidos o llevar 1, 2, 3 o 4 radicales R^{2b} iguales o diferentes; donde
 R^{2a} tiene uno de los significados indicados para R^{1b} , y
 R^{2b} tiene uno de los significados indicados para R^{1c} ;
- R^{3a} y R^{3b} son en forma independiente entre sí hidroxilo o C_1-C_4 -alcoxi, o junto con el átomo de carbono al cual están unidos son $C=O$ o $C=NR^3$; o
- R^{3a} y R^{3b} juntos forman una porción $S-Alk-S$, $O-Alk-S$ o $O-Alk-O$, donde Alk es C_2-C_5 -alcandiilo lineal, que puede no estar sustituido o estar sustituido con 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre C_1-C_4 -alquilo o halógeno;
- R^3 es H, C_1-C_6 -alquilo, C_1-C_6 -alcoxi, C_2-C_6 -alquenilo, C_3-C_6 -cicloalquilo, C_3-C_6 -cicloalquil- C_1-C_4 -alquilo, C_2-C_6 -alqueniloxi, C_3-C_6 -cicloalquiloxi o C_3-C_6 -cicloalquil- C_1-C_4 -alquiloxi;
- R^4 se encuentra ausente o indica hidrógeno;
- A es $C=O$, $S(=O)$ o $S(=O)_2$;
- Q es una unión simple o una porción $Alk'-Z$, donde
 Z está unido a R^2 y se selecciona entre una unión simple, O, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$ y

NR^q , donde R^q se selecciona entre hidrógeno, C_1 - C_4 -alquilo y C_1 - C_4 -haloalquilo;

Alk' es C_1 - C_3 -alcandiilo lineal, donde 1, 2 o 3 átomos de hidrógeno pueden reemplazarse por C_1 - C_4 -alquilo, C_1 - C_4 -haloalquilo o halógeno;

X es hidrógeno o un radical de las fórmulas $C(=O)-O-R^{x1}$, $C(=O)-NR^{x2}R^{x3}$, $C(=O)-N(R^{x4})-(C_1-C_6\text{-alquilen})-NR^{x2}R^{x3}$ o $C(=O)-N(R^{x4})NR^{x2}R^{x3}$, en donde

R^{x1} es hidrógeno, C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -haloalquilo, C_1 - C_6 -alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa} , o C_2 - C_6 -alquenilo, C_2 - C_6 -alquinilo, C_3 - C_7 -cicloalquilo, C_3 - C_7 -cicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo, C_3 - C_7 -heterocicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi- C_1 - C_4 -alquilo, donde los grupos alquilo, alquenilo, alcoxi, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo en los últimos 6 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa} , o arilo, aril- C_1 - C_4 -alquilo, hetarilo o hetaril- C_1 - C_4 -alquilo, donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xd} ,

R^{x2} es H, OH, CN, C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -haloalquilo, C_1 - C_6 -alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa} , o C_2 - C_6 -alquenilo, C_2 - C_6 -alquinilo, C_3 - C_7 -cicloalquilo, C_3 - C_7 -cicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo, C_3 - C_7 -heterocicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi- C_1 - C_4 -alquilo, CO- C_1 - C_6 -alquilo, CO-O- C_1 - C_6 -alquilo, SO₂- C_1 - C_6 -alquilo, O- C_1 - C_6 -alquilo, donde los grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo en los últimos 10 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa} , arilo, O-arilo, O-CH₂-arilo, hetarilo, O-CH₂-hetarilo, aril- C_1 - C_4 -alquilo, hetaril- C_1 - C_4 -alquilo, CO-arilo, CO-hetarilo, CO-(aril- C_1 - C_4 -alquilo), CO-(hetaril- C_1 - C_4 -alquilo), CO-O-arilo, CO-O-hetarilo, CO-O-(aril- C_1 - C_4 -alquilo), CO-O-(hetaril- C_1 - C_4 -alquilo), SO₂-arilo, SO₂-hetarilo, SO₂-(aril- C_1 - C_4 -alquilo) o SO₂-(hetaril- C_1 - C_4 -alquilo), donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 19 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xd} , y

R^{x3} es H, C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -haloalquilo, C_1 - C_6 -alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa} , o C_2 - C_6 -alquenilo, C_2 - C_6 -alquinilo, C_3 - C_7 -cicloalquilo, C_3 - C_7 -cicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo, C_3 - C_7 -heterocicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi- C_1 - C_4 -alquilo, donde los grupos alquilo, alquenilo, alcoxi, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo en los últimos 6 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa} , arilo, aril- C_1 - C_4 -alquilo, hetarilo o hetaril- C_1 - C_4 -alquilo, donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xd} , o

los dos radicales R^{x2} y R^{x3} forman junto con el átomo de N un heterociclo con nitrógeno de entre 3 y 7 miembros que puede tener opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales iguales o diferentes seleccionados entre O, N, S como miembros del anillo, y que puede tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xb} ,
 R^{x4} es H, OH, CN, C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -haloalquilo, C_1 - C_6 -alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa} , o C_2 - C_6 -alquenilo, C_2 - C_6 -alquinilo, C_3 - C_7 -cicloalquilo, C_3 - C_7 -cicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo, C_3 - C_7 -heterocicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi- C_1 - C_4 -alquilo, CO- C_1 - C_6 -alquilo, CO-O- C_1 - C_6 -alquilo, SO₂- C_1 - C_6 -alquilo, donde los grupos alquilo, alquenilo, alcoxi, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo en los últimos 9 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa} ,
 arilo, O-arilo, O-CH₂-arilo, hetarilo, aril- C_1 - C_4 -alquilo, hetaril- C_1 - C_4 -alquilo, CO-arilo, CO-hetarilo, CO-(aril- C_1 - C_4 -alquilo), CO-(hetaril- C_1 - C_4 -alquilo), CO-O-arilo, CO-O-hetarilo, CO-O-(aril- C_1 - C_4 -alquilo), CO-O-(hetaril- C_1 - C_4 -alquilo), SO₂-arilo, SO₂-hetarilo, SO₂-(aril- C_1 - C_4 -alquilo) o SO₂-(hetaril- C_1 - C_4 -alquilo), donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 18 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xd} , y
 donde R^{xa} tiene uno de los significados indicados para R^{1a} , R^{xb} tiene uno de los significados indicados para R^{1b} , y R^{xd} tiene uno de los significados indicados para R^{1d} ,
 Y es CH₂, CH₂-CH₂, CH₂-CH₂-CH₂, N($R^{y#}$)-CH₂ o N($R^{y#}$)-CH₂-CH₂ o, si R^4 se encuentra ausente, una porción CH=CH-CH=, donde en las últimas 6 porciones mencionadas, 1 o 2 átomos de hidrógeno pueden reemplazarse por un radical R^y ,
 R^y se selecciona en forma independiente entre sí entre hidrógeno, OH, SH, halógeno, NO₂, NH₂, CN, CF₃, CHF₂, CH₂F, O-CF₃, O-CHF₂, O-CH₂F, COOH, OCH₂COOH, C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi, C_1 - C_6 -alcoxi- C_1 - C_4 -alquilo, C_1 - C_6 -alquilio, donde los últimos 4 radicales mencionados pueden estar parcial o totalmente halogenados y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{ya} ,
 C_3 - C_7 -cicloalquilo, C_3 - C_7 -cicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo, C_3 - C_7 -cicloalquil-O, donde la porción cicloalquilo en los últimos tres radicales mencionados puede tener 1, 2, 3 o 4 radicales R^{yb} , y donde 1 o 2 grupos CH₂ en la porción cicloalquilo pueden reemplazarse por O, NH o S,
 arilo, hetarilo, O-arilo, CH₂-arilo, O-CH₂-arilo, donde los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos en la porción arilo o pueden llevar 1, 2, 3 o 4 radicales R^{yd} ,
 COOR^{y1}, CONR^{y2}R^{y3}, SO₂NR^{y2}R^{y3}, -NH-SO₂-R^{y4},

NH-CO-R^{y5} , $\text{SO}_2\text{-R}^{y4}$,

$-(\text{CH}_2)_p\text{-NR}^{y6}\text{R}^{y7}$ con $p = 0, 1, 2, 3, 4, 5$ o 6 y

$\text{O}-(\text{CH}_2)_q\text{-NR}^{y6}\text{R}^{y7}$ con $q = 2, 3, 4, 5$ o 6 ;

donde

R^{ya} tiene uno de los significados indicados para R^{1a} ,

R^{yb} tiene uno de los significados indicados para R^{1b} ,

R^{yd} tiene uno de los significados indicados para R^{1d} ,

R^{y1} tiene uno de los significados indicados para R^{c1} ,

R^{y2} tiene uno de los significados indicados para R^{c2} ,

R^{y3} tiene uno de los significados indicados para R^{c3} ,

R^{y4} tiene uno de los significados indicados para R^{c4} ,

R^{y5} tiene uno de los significados indicados para R^{c5} ,

R^{y6} tiene uno de los significados indicados para R^{c6} , y

R^{y7} tiene uno de los significados indicados para R^{c7} ;

$\text{R}^{y\#}$ se selecciona en forma independiente entre sí entre hidrógeno, NH_2 , CN , CF_3 , CHF_2 , CH_2F , O-CF_3 , O-CHF_2 , $\text{O-CH}_2\text{F}$, OCH_2COOH , $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alquilo}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alcoxi}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alcoxi-C}_1\text{-C}_4\text{-alquilo}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alquiltio}$, donde los últimos 4 radicales mencionados pueden estar parcial o totalmente halogenados y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{ya} ,

$\text{C}_3\text{-C}_7\text{-cicloalquilo}$, $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-cicloalquil-C}_1\text{-C}_4\text{-alquilo}$, $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-cicloalquil-O}$, donde la porción cicloalquilo en los últimos tres radicales mencionados puede tener 1, 2, 3 o 4 radicales R^{yb} , y donde 1 o 2 grupos CH_2 en la porción cicloalquilo pueden reemplazarse por O , NH o S ,

arilo, hetarilo, O-arilo , $\text{CH}_2\text{-arilo}$, $\text{O-CH}_2\text{-arilo}$, donde los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos en la porción arilo o pueden llevar 1, 2, 3 o 4 radicales R^{yd} ,

COOR^{y1} , $\text{CONR}^{y2}\text{R}^{y3}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{y2}\text{R}^{y3}$, $-\text{NH-SO}_2\text{-R}^{y4}$,

NH-CO-R^{y5} , $\text{SO}_2\text{-R}^{y4}$,

$-(\text{CH}_2)_p\text{-NR}^{y6}\text{R}^{y7}$ con $p = 0, 1, 2, 3, 4, 5$ o 6 y

$\text{O}-(\text{CH}_2)_q\text{-NR}^{y6}\text{R}^{y7}$ con $q = 2, 3, 4, 5$ o 6 .

Por lo tanto, la presente invención se refiere a los compuestos carboxamida con la fórmula general I, sus tautómeros y a las sales farmacéuticamente apropiadas de los compuestos carboxamida I.

Los compuestos carboxamida de la invención de la fórmula I, sus sales, y sus tautómeros inhiben efectivamente la calpaína aún a bajas concentraciones. Estos se distinguen además por una alta selectividad con relación a la inhibición de la calpaína en

comparación con otras cisteína proteasas tales como catepsina B, catepsina K, catepsina L y catepsina S.

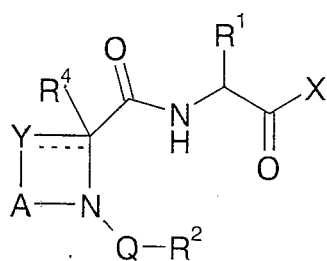
Por lo tanto, los compuestos carboxamida de la invención de la fórmula I, sus sales, y sus tautómeros son particularmente apropiados para tratar trastornos y condiciones en seres vivos, especialmente seres humanos, que están asociados con una alta actividad de la calpaína.

Por lo tanto, la invención también se refiere al uso de compuestos carboxamida según se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, sus tautómeros, sus prodrogas y sus sales apropiadas para uso farmacéutico para la fabricación de un medicamento, en particular de un medicamento que es apropiado para el tratamiento de un trastorno o una condición asociada con una alta actividad de calpaína.

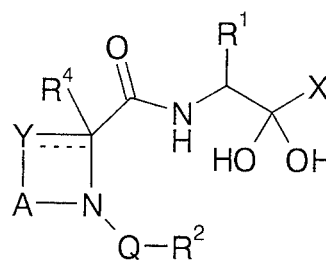
La invención se refiere además a un medicamento, en particular a un medicamento que es apropiado para el tratamiento de un trastorno o una condición asociada con una alta actividad de calpaína. El medicamento comprende por lo menos un compuesto carboxamida de la fórmula I, según se lo describe aquí, un tautómero o una sal farmacéuticamente apropiados del compuesto I.

Los compuestos carboxamida de la fórmula I pueden estar en la forma de compuestos α -ceto, es decir los radicales R^{3a} y R^{3b} en los compuestos de la fórmula I forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos un grupo carbonilo según se muestra en la fórmula a la izquierda en el Esquema A. Los compuestos de la invención también pueden tener la forma de un hidrato, es decir los radicales R^{3a} y R^{3b} son cada uno un OH, según se muestra en la fórmula hacia la derecha en el Esquema A. R^1 , R^2 , R^4 , Q, X, A e Y en el Esquema A tienen los significados que se mencionaron anteriormente.

Esquema A:



(I) para $R^{3a}/R^{3b} = O$



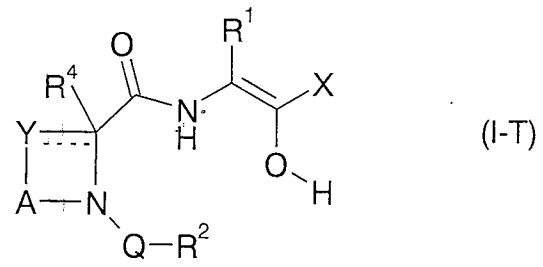
(I) para $R^{3a}/R^{3b} = OH$

En presencia de agua, especialmente en condiciones fisiológicas, usualmente tanto la forma α -ceto como la forma hidrato están presentes en una mezcla.

Donde en las siguientes fórmulas y descripciones se indica solo la forma α -ceto, esto pretende incluir también el hidrato y mezclas de los mismos con la forma α -ceto a no ser que se indique otra cosa. Los hidratos y las formas α -ceto son igualmente apropiados

como inhibidores de calpaína.

Los compuestos carboxamida de la invención de la fórmula I también son capaces de formar tautómeros cuando R^{3a} y R^{3b} forman un grupo carbonilo junto con el átomo de carbono al que están unidos. Los tautómeros son igualmente apropiados como inhibidores de calpaína. Los ejemplos de tautómeros que se pueden mencionar en particular son los compuestos de la fórmula I-T:



R^1 , R^2 , R^4 , Q, A, X e Y en la fórmula I-T tienen los significados que se mencionaron anteriormente.

Los compuestos carboxamida de la invención de la fórmula I también pueden formar hemiacetales, hemicetales, acetales o cetales con alcoholes o iminas con aminas primarias o amoníaco. Dichos compuestos son igualmente apropiados como inhibidores de calpaína ya que son prodrogas de los compuestos I, donde $CR^{3a}R^{3b}$ es un grupo carbonilo (es decir $C=O$) o $C(OH)_2$. Por lo tanto, los compuestos donde uno o ambos radicales R^{3a} y R^{3b} son un radical derivado de un alcohol, y especialmente alcoxi C_1 - C_4 , también se pueden utilizar de acuerdo con la invención.

El término prodroga, según se usa aquí, se refiere a un compuesto que en condiciones metabólicas se transforma en un compuesto de la fórmula I. Además de los hemiacetales, hemicetales, acetales y cetales mencionados anteriormente, las prodrogas de los compuestos I incluyen los compuestos de la fórmula I, donde R^{3a} y R^{3b} juntos forman un grupo O-Alk-O, S-Alk-O o S-Alk-S, donde Alk es C_2 - C_5 -alcanoilo lineal, que puede ser no sustituido o estar sustituido con 1, 2, 3 ó 4 radicales que se seleccionan entre C_1 - C_4 -alquilo o halógeno; donde los ejemplos de dichos grupos incluyen $O(CH_2)_2O$, $O(CH_2)_5O$, $O(CH_2)_4O$, $S(CH_2)_2O$, $S(CH_2)_5O$, $S(CH_2)_4O$, etc. Otras prodrogas o compuestos I incluyen los compuestos de la fórmula I, donde R^{3a} y R^{3b} junto con el átomo de carbono forman un grupo $C=NR^3$, donde R^3 se selecciona entre H, C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi, C_2 - C_6 -alquenilo, C_3 - C_6 -cicloalquilo, C_3 - C_6 -cicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo, C_2 - C_6 -alqueniloxi, C_3 - C_6 -cicloalquiloxi, C_3 - C_6 -cicloalquil- C_1 - C_4 -alquiloxi. En condiciones metabólicas, las prodrogas mencionadas anteriormente se transforman en los correspondientes β -ceto compuestos de la fórmula I ($CR^{3a}R^{3b}$ es $C=O$) o en sus hidratos ($CR^{3a}R^{3b}$ es $C(OH)_2$). De manera similar, los compuestos donde R^{3a} y R^{3b} son C_1 - C_4 -alcoxi son útiles como prodrogas.

Igualmente es posible usar sales apropiadas para uso farmacéutico de los compuestos carboxamida de la fórmula I, de sus tautómeros o de sus prodrogas, especialmente sales de adición ácida con ácidos orgánicos o inorgánicos tolerados para el uso fisiológico. Los ejemplos de ácidos orgánicos e inorgánicos tolerados para el uso fisiológico que son apropiados son ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, nítrico ácido, ácido sulfúrico, ácidos sulfónicos orgánicos con entre 1 y 12 átomos de carbono, por ejemplo ácido alquil(C_1 - C_4)sulfónicos tales como ácido metansulfónico, ácidos sulfónicos cicloalifáticos tales como ácidos S-(+)-10-alcanforsulfónicos, y ácidos sulfónicos aromáticos tales como ácido bencensulfónico y ácido toluensulfónico, ácidos di- y tricarboxílicos y ácidos hidroxicarboxílicos con entre 2 y 10 átomos de carbono, como por ejemplo ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido múico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido glicólico y ácido adípico, así como ácido cis- y trans-cinámico, ácido furan-2-carboxílico y ácido benzoico. Otros ácidos apropiados se describen en Fortschritte der Arzneimittelforschung, volumen 10, páginas 224 y siguientes, Birkhäuser Verlag, Basilea y Stuttgart, 1966. Las sales toleradas para el uso fisiológico de los compuestos de fórmula I pueden estar en la forma de mono-, di-, tri- o tetrasales, lo que significa que pueden comprender 1, 2, 3 ó 4 de las moléculas de los ácidos mencionados anteriormente por cada molécula de la fórmula I. Las moléculas de ácido pueden estar presentes en su forma ácida o como anión.

Los compuestos de la invención pueden estar en la forma de una mezcla de diastereómeros, o de una mezcla enriquecida en uno de los dos diastereómeros, o de compuestos que esencialmente son diastereoméricamente puros (exceso de diastereómero de $> 90\%$). Los compuestos preferiblemente están en forma de compuestos que esencialmente son diastereoméricamente puros (exceso de diastereómero de $> 90\%$). Los compuestos I de la invención además pueden estar en la forma de una mezcla de enantiómeros (por ejemplo como racemato), de una mezcla de enantiómeros enriquecida en uno de los dos enantiómeros, o compuestos que esencialmente son enantioméricamente puros (exceso enantiomérico ee $> 90\%$). Sin embargo, los compuestos de la invención frecuentemente son propensos a sufrir epimerización con relación a la configuración del átomo de carbono que lleva el radical R^1 , de manera que frecuentemente se obtienen mezclas con relación a dicho átomo de carbono, o los compuestos que muestran una configuración uniforme con relación a dicho átomo de C forman mezclas en condiciones fisiológicas. Sin embargo, con relación a otros centros quirales y la aparición, asociada a los mismos, de enantiómeros y diastereómeros, se prefieren emplear compuestos enantioméricamente puros o diastereoméricamente

puros. En particular, los compuestos con la fórmula I, donde $\overline{\text{---}}$ indica una unión simple tendrán un centro quiral en el átomo de carbono donde está R^4 .

En el contexto de la presente descripción, a no ser que se especifique otra cosa, los términos "alquilo", "alcoxi", "alquiltio", "haloalquilo", "haloalcoxi", "haloalquiltio", "alquenilo", "alquinilo", "alquilenio" y los radicales derivados de los mismos siempre incluyen respectivamente, tanto "alquilo", "alcoxi", "alquiltio", "haloalquilo", "haloalcoxi", "haloalquiltio", "alquenilo", "alquinilo" y "alquilenio", no ramificados como ramificados.

El sufijo C_n-C_m indica el respectivo número de carbonos en la unidad hidrocarburo. A no ser que se indique otra cosa, los sustituyentes halogenados preferiblemente tienen entre uno y cinco átomos de halógeno idénticos o diferentes, especialmente átomos de flúor o átomos de cloro. En el contexto de la descripción, "alquilenio C_0 " o $(CH_2)_0$ o expresiones similares designan, a no ser que se indique otra cosa, una única unión.

El término "halógeno" designa en cada caso, flúor, bromo, cloro o yodo, específicamente flúor, cloro o bromo.

Los ejemplos de otros significados son:

Alquilo, y porciones alquilo por ejemplo en alcoxi, alquiltio, arilalquilo, hetarilalquilo, cicloalquilalquilo o alcoxialquilo: radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada con uno o más átomos de C, por ejemplo entre 1 y 4, entre 1 y 6 o entre 1 y 10 átomos de carbono, por ejemplo C_1-C_6 -alquilo tal como metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo. En una realización de la invención, alquilo significa pequeños grupos alquilo como por ejemplo C_1-C_4 -alquilo. En otra realización de la invención, alquilo significa grupos alquilo mayores como por ejemplo C_5-C_{10} -alquilo.

Haloalquilo: un radical alquilo usualmente con entre 1 y 6 o entre 1 y 4 átomos de C como se ha mencionado, cuyos átomos de hidrógeno se reemplazan parcial o totalmente por átomos de halógeno como por ejemplo flúor, cloro, bromo y/o yodo, por ejemplo clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2-yodoetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloro-2-fluoroetilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2,2-dicloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, pentafluoroetilo, 2-fluoropropilo, 3-fluoropropilo, 2,2-difluoropropilo, 2,3-difluoropropilo, 2-cloropropilo, 3-

cloropropilo, 2,3-dicloropropilo, 2-bromopropilo, 3-bromopropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 3,3,3-tricloropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, heptafluoropropilo, 1-(fluorometil)-2-fluoroetilo, 1-(clorometil)-2-cloroetilo, 1-(bromometil)-2-bromoetilo, 4-fluorobutilo, 4-clorobutilo, 4-bromobutilo y nonafluorobutilo.

Cicloalquilo, y porciones cicloalquilo por ejemplo en cicloalcoxi o cicloalquil- C_1 - C_6 -alquilo: grupos hidrocarbonados monocíclicos saturados con tres o más átomos de C, por ejemplo, 3, 4, 5, 6 o 7 miembros C en el anillo, como por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo.

Alquenilo, y porciones alquenilo por ejemplo en aril- (C_2-C_6) -alquenilo: radicales hidrocarbonados monoinsaturados de cadena lineal o ramificada con dos o más átomos de C, por ejemplo entre 2 y 4, entre 2 y 6 o entre 2 y 10 átomos de carbono y un enlace doble en cualquier posición, por ejemplo C_2 - C_6 -alquenilo como por ejemplo etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metiletenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-1-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 3-metil-1-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 1,2-dimetil-1-propenilo, 1,2-dimetil-2-propenilo, 1-etil-1-propenilo, 1-etil-2-propenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-metil-1-pentenilo, 2-metil-1-pentenilo, 3-metil-1-pentenilo, 4-metil-1-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 3-metil-3-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 3-metil-4-pentenilo, 4-metil-4-pentenilo, 1,1-dimetil-2-butenilo, 1,1-dimetil-3-butenilo, 1,2-dimetil-1-butenilo, 1,2-dimetil-2-butenilo, 1,2-dimetil-3-butenilo, 1,3-dimetil-1-butenilo, 1,3-dimetil-2-butenilo, 1,3-dimetil-3-butenilo, 2,2-dimetil-3-butenilo, 2,3-dimetil-1-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 2,3-dimetil-3-butenilo, 3,3-dimetil-1-butenilo, 3,3-dimetil-2-butenilo, 1-etil-1-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 2-etil-2-butenilo, 2-etil-3-butenilo, 1,1,2-trimetil-2-propenilo, 1-etil-1-metil-2-propenilo, 1-etil-2-metil-1-propenilo, 1-etil-2-metil-2-propenilo.

Alquinilo: grupos hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada con dos o más átomos de C, por ejemplo entre 2 y 4, entre 2 y 6 o entre 2 y 10 átomos de carbono y uno o dos enlaces triples en cualquier posición pero no adyacentes, por ejemplo C_2 - C_6 -alquinilo como por ejemplo etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-metil-2-propinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-metil-2-butinilo, 1-metil-3-butinilo, 2-metil-3-butinilo, 3-metil-1-butinilo, 1,1-dimetil-2-propinilo, 1-etil-2-propinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, 1-metil-2-pentinilo, 1-metil-3-pentinilo, 1-metil-4-pentinilo, 2-metil-3-pentinilo, 2-metil-4-pentinilo, 3-metil-1-pentinilo, 3-metil-4-

pentinilo, 4-metil-1-pentinilo, 4-metil-2-pentinilo, 1,1-dimetil-2-butinilo, 1,1-dimetil-3-butinilo, 1,2-dimetil-3-butinilo, 2,2-dimetil-3-butinilo, 3,3-dimetil-1-butinilo, 1-etil-2-butinilo, 1-etil-3-butinilo, 2-etil-3-butinilo, 1-etil-1-metil-2-propinilo.

Alcoxi o porciones alcoxi por ejemplo en alcoxialquilo:

Alquilo como se ha definido preferentemente con entre 1 y 6 o entre 1 y 4 átomos de C, que está unido a través de un átomo de O: por ejemplo metoxi, etoxi, n-propoxi, 1-metiletoxi, butoxi, 1-metilpropoxi, 2-metilpropoxi o 1,1-dimetiletoxi, pentoxi, 1-metilbutoxi, 2-metilbutoxi, 3-metilbutoxi, 1,1-dimetilpropoxi, 1,2-dimetilpropoxi, 2,2-dimetilpropoxi, 1-etilpropoxi, hexoxi, 1-metilpentoxi, 2-metilpentoxi, 3-metilpentoxi, 4-metilpentoxi, 1,1-dimetilbutoxi, 1,2-dimetilbutoxi, 1,3-dimetilbutoxi, 2,2-dimetilbutoxi, 2,3-dimetilbutoxi, 3,3-dimetilbutoxi, 1-etilbutoxi, 2-etilbutoxi, 1,1,2-trimetilpropoxi, 1,2,2-trimetilpropoxi, 1-etil-1-metilpropoxi o 1-etil-2-metilpropoxi.

Haloalcoxi: alcoxi como se ha descrito, en donde los átomos de hidrógeno de estos grupos se reemplazan parcial o totalmente por átomos de halógeno, por ejemplo C₁-C₆ haloalcoxi, como por ejemplo clorometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorofluorometoxi, diclorofluorometoxi, clorodifluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2-cloroetoxi, 2-bromoetoxi, 2-yodoetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2-cloro-2-fluoroetoxi, 2-cloro-2,2-difluoroetoxi, 2,2-dicloro-2-fluoroetoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, pentafluoroetoxi, 2-fluoropropoxi, 3-fluoropropoxi, 2,2-difluoropropoxi, 2,3-difluoropropoxi, 2-cloropropoxi, 3-cloropropoxi, 2,3-dicloropropoxi, 2-bromopropoxi, 3-bromo-propoxi, 3,3,3-trifluoropropoxi, 3,3,3-tricloropropoxi, 2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi, heptafluoropropoxi, 1-(fluorometil)-2-fluoroetoxi, 1-(clorometil)-2-cloroetoxi, 1-(bromometil)-2-bromoetoxi, 4-fluorobutoxi, 4-clorobutoxi, 4-bromobutoxi, nonafluorobutoxi, 5-fluoro-1-pentoxi, 5-cloro-1-pentoxi, 5-bromo-1-pentoxi, 5-yodo-1-pentoxi, 5,5,5-tricloro-1-pentoxi, undecafluoropentoxi, 6-fluoro-1-hexoxi, 6-cloro-1-hexoxi, 6-bromo-1-hexoxi, 6-yodo-1-hexoxi, 6,6,6-tricloro-1-hexoxi o dodeca-fluorohexoxi, específicamente clorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluoro-metoxi, 2-fluoroetoxi, 2-cloroetoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi.

Alcoxialquilo: un radical alquilo que usualmente tiene entre 1 y 4 átomos de C, en donde un átomo de hidrógeno se reemplaza por un radical alcoxi que usualmente tiene entre 1 y 6 o entre 1 y 4 átomos de C. Los ejemplos de los mismos son CH₂-OCH₃, CH₂-OC₂H₅, n-propoximetilo, CH₂-OCH(CH₃)₂, n-butoximetilo, (1-metilpropoxi)metilo, (2-metilpropoxi)metilo, CH₂-OC(CH₃)₃, 2-(metoxi)etilo, 2-(etoxi)etilo, 2-(n-propoxi)etilo, 2-(1-metiletoxi)etilo, 2-(n-butoxi)etilo, 2-(1-metilpropoxi)etilo, 2-(2-metilpropoxi)etilo, 2-(1,1-dimetiletoxi)etilo, 2-(metoxi)propilo, 2-(etoxi)propilo, 2-(n-propoxi)propilo, 2-(1-metiletoxi)propilo, 2-(n-butoxi)propilo, 2-(1-metilpropoxi)propilo, 2-(2-metilpropoxi)-propilo,

2-(1,1-dimetiletoxi)propilo, 3-(metoxi)propilo, 3-(etoxi)propilo, 3-(n-propoxi)propilo, 3-(1-metiletoxi)propilo, 3-(n-butoxi)propilo, 3-(1-metilpropoxi)propilo, 3-(2-metilpropoxi)propilo, 3-(1,1-dimetiletoxi)propilo, 2-(metoxi)-butilo, 2-(etoxi)butilo, 2-(n-propoxi)butilo, 2-(1-metiletoxi)butilo, 2-(n-butoxi)butilo, 2-(1-metilpropoxi)butilo, 2-(2-metilpropoxi)butilo, 2-(1,1-dimetiletoxi)butilo, 3-(metoxi)butilo, 3-(etoxi)butilo, 3-(n-propoxi)butilo, 3-(1-metiletoxi)butilo, 3-(n-butoxi)butilo, 3-(1-metilpropoxi)butilo, 3-(2-metilpropoxi)butilo, 3-(1,1-dimetiletoxi)butilo, 4-(metoxi)butilo, 4-(etoxi)butilo, 4-(n-propoxi)butilo, 4-(1-metiletoxi)butilo, 4-(n-butoxi)butilo, 4-(1-metilpropoxi)butilo, 4-(2-metilpropoxi)butilo, 4-(1,1-dimetiletoxi)butilo, etc.

Alquiltio: alquilo como se ha definido que preferentemente tiene entre 1 y 6 o entre 1 y 4 átomos de C, que está unido a través de un átomo de S, por ejemplo metiltio, etiltio, n-propiltio y similares.

Haloalquiltio: haloalquilo como se ha definido que preferentemente tiene entre 1 y 6 o entre 1 y 4 átomos de C, que está unido a través de un átomo de S, por ejemplo fluorometiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, 2-fluoroetiltio, 2,2-difluoroetiltio, 2,2,2-trifluoroetiltio, pentafluoroetiltio, 2-fluoropropiltio, 3-fluoropropiltio, 2,2-difluoropropiltio, 2,3-difluoropropiltio, y heptafluoropropiltio.

Arilo: un radical hidrocarbonado aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico como por ejemplo fenilo o naftilo, especialmente fenilo.

Heterociclilo: un radical heterocíclico que puede ser saturado o parcialmente insaturado y que usualmente tiene 3, 4, 5, 6, 7 o 8 átomos del anillo, donde usualmente 1, 2, 3 o 4, en particular 1, 2 o 3 átomos del anillo son heteroátomos como por ejemplo N, S o O, además de los átomos de carbono como miembros del anillo.

Los ejemplos de heterociclos saturados son en particular:

Heterocicloalquilo: por ejemplo un radical heterocíclico saturado que usualmente tiene 3, 4, 5, 6 o 7 átomos del anillo, donde usualmente 1, 2 o 3 átomos del anillo son heteroátomos como por ejemplo N, S o O, además de los átomos de carbono como miembros del anillo. Estos incluyen por ejemplo:

anillos saturados de 3 o 4 miembros unidos por C como por ejemplo

2-oxiranilo, 2-oxetanilo, 3-oxetanilo, 2-aziridinilo, 3-tietanilo, 1-azetidinilo, 2-azetidinilo.

Anillos saturados de 5 miembros unidos por C como por ejemplo

tetrahidrofurano-2-ilo, tetrahidrofurano-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, tetrahidropirrol-2-ilo, tetrahidropirrol-3-ilo, tetrahidropirazol-3-ilo, tetrahidropirazol-4-ilo, tetrahidroisoxazol-3-ilo, tetrahidroisoxazol-4-ilo, tetrahidroisoxazol-5-ilo, 1,2-oxatiolan-3-ilo, 1,2-oxatiolan-4-ilo, 1,2-oxatiolan-5-ilo, tetrahidroiso-tiazol-3-ilo,

tetrahydroisotiazol-4-ilo, tetrahydroisotiazol-5-ilo, 1,2-ditiolan-3-ilo, 1,2-ditiolan-4-ilo, tetrahydroimidazol-2-ilo, tetrahydroimidazol-4-ilo, tetrahydrooxazol-2-ilo, tetrahydrooxazol-4-ilo, tetrahydrooxazol-5-ilo, tetrahidrotiazol-2-ilo, tetrahidrotiazol-4-ilo, tetrahidrotiazol-5-ilo, 1,3-dioxolan-2-ilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, 1,3-oxatiolan-2-ilo, 1,3-oxatiolan-4-ilo, 1,3-oxatiolan-5-ilo, 1,3-ditiolan-2-ilo, 1,3-ditiolan-4-ilo, 1,3,2-dioxatiolan-4-ilo.

Anillos saturados de 6 miembros unidos por C como por ejemplo:

tetrahidropirani-2-ilo, tetrahidropirani-3-ilo, tetrahidropirani-4-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, tetrahidrotiopirani-2-ilo, tetrahidrotiopirani-3-ilo, tetrahidrotiopirani-4-ilo, 1,3-dioxan-2-ilo, 1,3-dioxan-4-ilo, 1,3-dioxan-5-ilo, 1,4-dioxan-2-ilo, 1,3-ditian-2-ilo, 1,3-ditian-4-ilo, 1,3-ditian-5-ilo, 1,4-ditian-2-ilo, 1,3-oxatian-2-ilo, 1,3-oxatian-4-ilo, 1,3-oxatian-5-ilo, 1,3-oxatian-6-ilo, 1,4-oxatian-2-ilo, 1,4-oxatian-3-ilo, 1,2-ditian-3-ilo, 1,2-ditian-4-ilo, hexahidropirimidin-2-ilo, hexahidropirimidin-4-ilo, hexahidropirimidin-5-ilo, hexahidropirazin-2-ilo, hexahidropiridazin-3-ilo, hexahidropiridazin-4-ilo, tetrahidro-1,3-oxazin-2-ilo, tetrahidro-1,3-oxazin-4-ilo, tetrahidro-1,3-oxazin-5-ilo, tetrahidro-1,3-oxazin-6-ilo, tetrahidro-1,3-tiazin-2-ilo, tetrahidro-1,3-tiazin-4-ilo, tetrahidro-1,3-tiazin-5-ilo, tetrahidro-1,3-tiazin-6-ilo, tetrahidro-1,4-tiazin-2-ilo, tetrahidro-1,4-tiazin-3-ilo, tetrahidro-1,4-oxazin-2-ilo, tetrahidro-1,4-oxazin-3-ilo, tetrahidro-1,2-oxazin-3-ilo, tetrahidro-1,2-oxazin-4-ilo, tetrahidro-1,2-oxazin-5-ilo, tetrahidro-1,2-oxazin-6-ilo.

Anillos saturados de 5 miembros unidos por N como por ejemplo:

tetrahidropirrol-1-ilo, tetrahidropirazol-1-ilo, tetrahydroisoxazol-2-ilo, tetrahydroisotiazol-2-ilo, tetrahydroimidazol-1-ilo, tetrahydrooxazol-3-ilo, tetrahidrotiazol-3-ilo.

Anillos saturados de 5 miembros unidos por N como por ejemplo:

piperidin-1-ilo, hexahidropirimidin-1-ilo, hexahidropirazin-1-ilo, hexahidropiridazin-1-ilo, tetrahidro-1,3-oxazin-3-ilo, tetrahidro-1,3-tiazin-3-ilo, tetrahidro-1,4-tiazin-4-ilo, tetrahidro-1,4-oxazin-4-ilo, tetrahidro-1,2-oxazin-2-ilo.

Radicales heterocíclicos insaturados que usualmente tienen 4, 5, 6 o 7 átomos del anillo, donde usualmente 1, 2 o 3 átomos del anillo son heteroátomos como por ejemplo N, S o O, además de los átomos de carbono como miembros del anillo. Estos incluyen por ejemplo:

anillos parcialmente insaturados de 5 miembros unidos por C como por ejemplo:

2,3-dihidrofuran-2-ilo, 2,3-dihidrofuran-3-ilo, 2,5-dihidrofuran-2-ilo, 2,5-dihidro-furan-3-ilo, 4,5-dihidrofuran-2-ilo, 4,5-dihidrofuran-3-ilo, 2,3-dihidrotien-2-ilo, 2,3-dihidrotien-3-ilo, 2,5-dihidrotien-2-ilo, 2,5-dihidrotien-3-ilo, 4,5-dihidro-tien-2-ilo, 4,5-

dihidrotien-3-ilo, 2,3-dihidro-1H-pirrol-2-ilo, 2,3-dihidro-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-2-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-3-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirrol-2-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirrol-3-ilo, 3,4-dihidro-2H-pirrol-2-ilo, 3,4-dihidro-2H-pirrol-3-ilo, 3,4-dihidro-5H-pirrol-2-ilo, 3,4-dihidro-5H-pirrol-3-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirazol-3-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirazol-4-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirazol-5-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirazol-3-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirazol-4-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirazol-5-ilo, 4,5-dihidroisoxazol-3-ilo, 4,5-dihidroisoxazol-4-ilo, 4,5-dihidroisoxazol-5-ilo, 2,5-dihidroisoxazol-3-ilo, 2,5-dihidroisoxazol-4-ilo, 2,5-dihidroisoxazol-5-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-3-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-4-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-5-ilo, 4,5-dihidroisotiazol-3-ilo, 4,5-dihidroisotiazol-4-ilo, 4,5-dihidroisotiazol-5-ilo, 2,5-dihidroisotiazol-3-ilo, 2,5-dihidroisotiazol-4-ilo, 2,5-dihidroisotiazol-5-ilo, 2,3-dihidroisotiazol-3-ilo, 2,3-dihidroisotiazol-4-ilo, 2,3-dihidroisotiazol-5-ilo, 4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo, 4,5-dihidro-1H-imidazol-4-ilo, 4,5-dihidro-1H-imidazol-5-ilo, 2,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo, 2,5-dihidro-1H-imidazol-4-ilo, 2,5-dihidro-1H-imidazol-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-imidazol-2-ilo, 2,3-dihidro-1H-imidazol-4-ilo, 4,5-dihidrooxazol-2-ilo, 4,5-dihidrooxazol-4-ilo, 4,5-dihidrooxazol-5-ilo, 2,5-dihidrooxazol-2-ilo, 2,5-dihidrooxazol-4-ilo, 2,5-dihidrooxazol-5-ilo, 2,3-dihidrooxazol-2-ilo, 2,3-dihidrooxazol-4-ilo, 2,3-dihidrooxazol-5-ilo, 4,5-dihidrotiazol-2-ilo, 4,5-dihidrotiazol-4-ilo, 4,5-dihidrotiazol-5-ilo, 2,5-dihidrotiazol-2-ilo, 2,5-dihidrotiazol-4-ilo, 2,5-dihidrotiazol-5-ilo, 2,3-dihidrotiazol-2-ilo, 2,3-dihidrotiazol-4-ilo, 2,3-dihidrotiazol-5-ilo, 1,3-dioxol-2-ilo, 1,3-dioxol-4-ilo, 1,3-ditiol-2-ilo, 1,3-ditiol-4-ilo, 1,3-oxatiol-2-ilo, 1,3-oxatiol-4-ilo, 1,3-oxatiol-5-ilo.

Anillos parcialmente insaturados de 6 miembros unidos por C como por ejemplo:

2H-3,4-dihidropiran-6-ilo, 2H-3,4-dihidropiran-5-ilo, 2H-3,4-dihidropiran-4-ilo, 2H-3,4-dihidropiran-3-ilo, 2H-3,4-dihidropiran-2-ilo, 2H-3,4-dihidrotiopiran-6-ilo, 2H-3,4-dihidrotiopiran-5-ilo, 2H-3,4-dihidrotiopiran-4-ilo, 2H-3,4-dihidrotiopiran-3-ilo, 2H-3,4-dihidrotiopiran-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-6-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-4-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-2-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-2-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-3-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-4-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-5-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-6-ilo, 2H-5,6-dihidrotiopiran-2-ilo, 2H-5,6-dihidrotiopiran-3-ilo, 2H-5,6-dihidrotiopiran-4-ilo, 2H-5,6-dihidrotiopiran-5-ilo, 2H-5,6-dihidrotiopiran-6-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-5-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-6-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-3-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-4-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-5-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-6-ilo, 4H-piran-2-ilo, 4H-piran-3-ilo, 4H-piran-4-ilo, 4H-tiopiran-2-ilo, 4H-tiopiran-3-ilo, 4H-tiopiran-4-ilo, 1,4-dihidropiridin-2-ilo, 1,4-dihidropiridin-3-ilo, 1,4-dihidropiridin-4-ilo,

2H-piran-2-ilo, 2H-piran-3-ilo, 2H-piran-4-ilo, 2H-piran-5-ilo, 2H-piran-6-ilo, 2H-
 tiopiran-2-ilo, 2H-tiopiran-3-ilo, 2H-tiopiran-4-ilo, 2H-tiopiran-5-ilo, 2H-tiopiran-6-ilo,
 1,2-dihidropiridin-2-ilo, 1,2-dihidropiridin-3-ilo, 1,2-dihidropiridin-4-ilo, 1,2-
 dihidropiridin-5-ilo, 1,2-dihidropiridin-6-ilo, 3,4-dihidropiridin-2-ilo, 3,4-dihidropiridin-3-
 ilo, 3,4-dihidropiridin-4-ilo, 3,4-dihidropiridin-5-ilo, 3,4-dihidropiridin-6-ilo, 2,5-
 dihidropiridin-2-ilo, 2,5-dihidropiridin-3-ilo, 2,5-dihidropiridin-4-ilo, 2,5-dihidropiridin-5-
 ilo, 2,5-dihidropiridin-6-ilo, 2,3-dihidropiridin-2-ilo, 2,3-dihidropiridin-3-ilo, 2,3-
 dihidropiridin-4-ilo, 2,3-dihidropiridin-5-ilo, 2,3-dihidropiridin-6-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-
 oxazin-3-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-4-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-5-ilo, 2H-5,6-
 dihidro-1,2-oxazin-6-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-3-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-4-ilo,
 2H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-5-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-6-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-
 oxazin-3-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-4-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-5-ilo, 4H-5,6-
 dihidro-1,2-oxazin-6-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-3-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-4-ilo,
 4H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-5-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-6-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-
 oxazin-3-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-4-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-5-ilo, 2H-3,6-
 dihidro-1,2-oxazin-6-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-3-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-4-ilo,
 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-5-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-6-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-
 oxazin-3-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-oxazin-4-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-oxazin-5-ilo, 2H-3,4-
 dihidro-1,2-oxazin-6-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-3-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-4-ilo,
 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-5-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-6-ilo, 2,3,4,5-tetra-
 hidropiridazin-3-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-4-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-5-ilo,
 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-ilo, 3,4,5,6-
 tetrahidropiridazin-4-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-3-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-
 4-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-5-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-6-ilo, 1,2,3,6-
 tetrahidropiridazin-3-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridazin-4-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-oxazin-2-
 ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-oxazin-4-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-oxazin-5-ilo, 4H-5,6-dihidro-
 1,3-oxazin-6-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-tiazin-2-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-tiazin-4-ilo, 4H-
 5,6-dihidro-1,3-tiazin-5-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-tiazin-6-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-
 2-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-4-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-5-ilo, 3,4,5,6-
 tetrahidropirimidin-6-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirazin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirazin-5-ilo,
 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-ilo, 1,2,3,4-
 tetrahidropirimidin-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-6-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-2-ilo,
 2,3-dihidro-1,4-tiazin-3-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-5-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-6-ilo, 2H-
 1,3-oxazin-2-ilo, 2H-1,3-oxazin-4-ilo, 2H-1,3-oxazin-5-ilo, 2H-1,3-oxazin-6-ilo, 2H-
 1,3-tiazin-2-ilo, 2H-1,3-tiazin-4-ilo, 2H-1,3-tiazin-5-ilo, 2H-1,3-tiazin-6-ilo, 4H-1,3-
 oxazin-2-ilo, 4H-1,3-oxazin-4-ilo, 4H-1,3-oxazin-5-ilo, 4H-1,3-oxazin-6-ilo, 4H-1,3-

tiazin-2-ilo, 4H-1,3-tiazin-4-ilo, 4H-1,3-tiazin-5-ilo, 4H-1,3-tiazin-6-ilo, 6H-1,3-oxazin-2-ilo, 6H-1,3-oxazin-4-ilo, 6H-1,3-oxazin-5-ilo, 6H-1,3-oxazin-6-ilo, 6H-1,3-tiazin-2-ilo, 6H-1,3-oxazin-4-ilo, 6H-1,3-oxazin-5-ilo, 6H-1,3-tiazin-6-ilo, 2H-1,4-oxazin-2-ilo, 2H-1,4-oxazin-3-ilo, 2H-1,4-oxazin-5-ilo, 2H-1,4-oxazin-6-ilo, 2H-1,4-tiazin-2-ilo, 2H-1,4-tiazin-3-ilo, 2H-1,4-tiazin-5-ilo, 2H-1,4-tiazin-6-ilo, 4H-1,4-oxazin-2-ilo, 4H-1,4-oxazin-3-ilo, 4H-1,4-tiazin-2-ilo, 4H-1,4-tiazin-3-ilo, 1,4-dihidropiridazin-3-ilo, 1,4-dihidropiridazin-4-ilo, 1,4-dihidropiridazin-5-ilo, 1,4-dihidropiridazin-6-ilo, 1,4-dihidropirazin-2-ilo, 1,2-dihidropirazin-2-ilo, 1,2-dihidropirazin-3-ilo, 1,2-dihidropirazin-5-ilo, 1,2-dihidropirazin-6-ilo, 1,4-dihidropirimidin-2-ilo, 1,4-dihidropirimidin-4-ilo, 1,4-dihidropirimidin-5-ilo, 1,4-dihidropirimidin-6-ilo, 3,4-dihidropirimidin-2-ilo, 3,4-dihidropirimidin-4-ilo, 3,4-dihidropirimidin-5-ilo o 3,4-dihidropirimidin-6-ilo.

Anillos parcialmente insaturados de 5 miembros unidos por N como por ejemplo:

2,3-dihidro-1H-pirrol-1-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-1-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirazol-1-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirazol-1-ilo, 2,3-dihidro-1H-pirazol-1-ilo, 2,5-dihidroisoxazol-2-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-2-ilo, 2,5-dihidroisotiazol-2-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-2-ilo, 4,5-dihidro-1H-imidazol-1-ilo, 2,5-dihidro-1H-imidazol-1-ilo, 2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo, 2,3-dihidrooxazol-3-ilo, 2,3-dihidrotiazol-3-ilo.

Anillos parcialmente insaturados de 6 miembros unidos por N como por ejemplo:

1,2,3,4-tetrahidropiridin-1-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-ilo, 1,4-dihidropiridin-1-ilo, 1,2-dihidropiridin-1-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-2-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-2-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-2-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-2-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-oxazin-2-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-2-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-2-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-1-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-2-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridazin-1-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirazin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-3-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-4-ilo, 2H-1,2-oxazin-2-ilo, 2H-1,2-tiazin-2-ilo, 4H-1,4-oxazin-4-ilo, 4H-1,4-tiazin-4-ilo, 1,4-dihidropiridazin-1-ilo, 1,4-dihidropirazin-1-ilo, 1,2-dihidropirazin-1-ilo, 1,4-dihidropirimidin-1-ilo o 3,4-dihidropirimidin-3-ilo.

Hetarilo: un radical heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que usualmente tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno o un heteroátomo seleccionado entre oxígeno y azufre y, opcionalmente, 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno como miembros del anillo además de los átomos de carbono como miembros del anillo: por ejemplo

Radicales heteroaromáticos de 5 miembros unidos por C con 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno o un heteroátomo seleccionado entre oxígeno y azufre y, de ser apropiado, con 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno como miembros del anillo, como por ejemplo:

2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, 1,2,3-oxadiazol-4-ilo, 1,2,3-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 1,2,3-tiadiazol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,3,4-tiadiazolil-2-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, tetrazol-5-ilo.

Radicales heteroaromáticos de 6 miembros unidos por C con 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno como miembros del anillo, como por ejemplo:

piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo, 1,3,5-triazin-2-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo, 1,2,4-triazin-5-ilo, 1,2,4-triazin-6-ilo, 1,2,4,5-tetrazin-3-ilo.

Radicales heteroaromáticos de 5 miembros unidos por N con 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno como miembros del anillo, como por ejemplo:

pirrol-1-ilo, pirazol-1-ilo, imidazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, tetrazol-1-ilo.

Heterociclilo también incluye heterociclos bicíclicos que tienen uno de los anillos heterocíclicos de 5 o 6 miembros mencionados y un carbociclo saturado, insaturado o aromático adicional fusionado al mismo, por ejemplo un anillo benceno, ciclohexano, ciclohexeno o ciclohexadieno, o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros adicional fusionado al mismo, donde el último puede ser saturado, insaturado o aromático. Estos incluyen por ejemplo quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, indolizinilo, isoindolilo, indazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzo[b]tiazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo y bencimidazolilo. Los ejemplos de compuestos heteroaromáticos de 5 o 6 miembros que comprenden un anillo benceno fusionado incluyen dihidroindolilo, dihidroindolizinilo, dihidroisoindolilo, dihidroquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, cromenilo y cromanilo.

Arilalquilo: un radical arilo como se ha definido que está unido a través de un grupo alquileo, en particular a través de un grupo metileno, 1,1-etileno o 1,2-etileno, por ejemplo bencilo, 1-feniletilo y 2-feniletilo.

Arilalquenilo: un radical arilo como se ha definido, que está unido a través de un grupo alquenilo, en particular a través de un grupo 1,1-etenilo, 1,2-etenilo o 1,3-propenilo, por ejemplo 2-feniletén-1-ilo y 1-feniletén-1-ilo.

Cicloalcoxi: un radical cicloalquilo como se ha definido que está unido a través de un átomo de oxígeno, por ejemplo ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi o ciclohexiloxi.

Cicloalquilalquilo: un radical cicloalquilo como se ha definido que está unido a través de un grupo alquileo, en particular a través de un grupo metileno, 1,1-etileno o 1,2-etileno,

por ejemplo ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo o ciclohexilmetilo.

Heterociclilalquilo y hetarilalquilo: un radical heterociclilo o hetarilo como se ha definido que está unido a través de un grupo alquileo, en particular a través de un grupo metileno, 1,1-etileno o 1,2-etileno.

La expresión "opcionalmente sustituido" significa en el contexto de la presente invención que la porción respectiva está sustituida o tiene 1, 2 o 3, en particular 1 sustituyente que se selecciona entre halógeno, C₁-C₄-alquilo, OH, SH, CN, CF₃, O-CF₃, COOH, O-CH₂-COOH, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alquiltio, C₃-C₇-cicloalquilo, COO-C₁-C₆-alquilo, CONH₂, CONH-C₁-C₆-alquilo, SO₂NH-C₁-C₆-alquilo, CON-(C₁-C₆-alquil)₂, SO₂N-(C₁-C₆-alquil)₂, NH-SO₂-C₁-C₆-alquilo, NH-CO-C₁-C₆-alquilo, SO₂-C₁-C₆-alquilo, O-fenilo, O-CH₂-fenilo, CONH-fenilo, SO₂NH-fenilo, CONH-hetarilo, SO₂NH-hetarilo, SO₂-fenilo, NH-SO₂-fenilo, NH-CO-fenilo, NH-SO₂-hetarilo y NH-CO-hetarilo, donde los grupos fenilo y hetarilo en los últimos 11 radicales mencionados no están sustituidos o pueden tener 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan entre halógeno, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-haloalquilo, C₁-C₄-alcoxi y C₁-C₄-haloalcoxi.

Con respecto a su uso como inhibidores de calpaína, las variables R¹, R², R⁴, Q, A, Y y X preferentemente tienen los siguientes significados, donde estos representan, tanto por sí solos como en combinación entre sí, realizaciones especiales de los compuestos de la fórmula I:

R¹ C₁-C₁₀-alquilo, preferentemente C₃-C₁₀-alquilo, que puede estar parcial o totalmente halogenado y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a}, en particular C₁-C₁₀-alquilo no sustituido, específicamente C₃-C₁₀-alquilo no sustituido o C₃-C₁₀-alquilo que está parcial o totalmente halogenado y/o tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a}, C₃-C₇-cicloalquil-C₁-C₄-alquilo, específicamente C₃-C₇-cicloalquilmetilo, 1-(C₃-C₇-cicloalquil)etilo o 2-(C₃-C₇-cicloalquil)etilo, donde la porción cicloalquilo puede tener 1, 2, 3 o 4 radicales R^{1b}, muy específicamente ciclohexilmetilo, fenil-C₁-C₄-alquilo y hetaril-C₁-C₄-alquilo, en particular bencilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, hetarilmetilo, 1-hetariletilo, 2-hetariletilo como por ejemplo tienilmetilo, piridinilmetilo, donde los grupos fenilo y hetarilo en los últimos radicales mencionados pueden no estar sustituidos o llevar 1, 2, 3 o 4 radicales R^{1c} idénticos o diferentes.

Se prefieren entre estos los compuestos de la fórmula general I donde R¹ es C₃-C₁₀-alquilo que no está sustituido o puede estar parcial o totalmente halogenados y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a}, en particular C₃-C₁₀-alquilo y con preferencia máxima C₃-C₈-alquilo.

De la misma manera se prefieren entre estos los compuestos de la fórmula general I

donde R^1 es fenil- C_1 - C_4 -alquilo o hetaril- C_1 - C_4 -alquilo, donde los grupos fenilo y hetarilo en los últimos 2 radicales mencionados no están sustituidos o llevan 1, 2, 3 o 4 radicales R^{1c} idénticos o diferentes. En hetaril- C_1 - C_4 -alquilo, la porción hetarilo es preferentemente piridilo o tienilo.

En una realización preferida particular R^1 es fenil- C_1 - C_4 -alquilo y con preferencia máxima bencilo, donde el anillo fenilo en fenil- C_1 - C_4 -alquilo o bencilo no está sustituido o lleva 1, 2, 3 o 4 radicales R^{1c} idénticos o diferentes.

En este aspecto, R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} , donde están presentes, tienen los significados que se han mencionado. En particular:

R^{1a} es C_1 - C_4 -alcoxi o C_1 - C_4 -haloalcoxi;

R^{1b} es halógeno, C_1 - C_4 -alquilo, C_1 - C_4 -haloalquilo, C_1 - C_4 -alcoxi o C_1 - C_4 -haloalcoxi;

y

R^{1c} es halógeno, C_1 - C_4 -alquilo, C_1 - C_4 -haloalquilo, OH, SH, CN, COOH, O-CH₂-COOH, C_1 - C_6 -alcoxi, C_1 - C_4 -haloalcoxi, C_1 - C_6 -alquiltio, C_3 - C_7 -cicloalquilo, COO- C_1 - C_6 -alquilo, CONH₂, CONH- C_1 - C_6 -alquilo, SO₂NH- C_1 - C_6 -alquilo, CON-(C_1 - C_6 -alquil)₂, SO₂N-(C_1 - C_6 -alquil)₂, NH-SO₂- C_1 - C_6 -alquilo, NH-CO- C_1 - C_6 -alquilo, SO₂- C_1 - C_6 -alquilo, O-fenilo, O-CH₂-fenilo, CONH-fenilo, SO₂NH-fenilo, CONH-hetarilo, SO₂NH-hetarilo, SO₂-fenilo, NH-SO₂-fenilo, NH-CO-fenilo, NH-SO₂-hetarilo, NH-CO-hetarilo donde los grupos fenilo y hetarilo en los últimos 11 radicales mencionados no están sustituidos o pueden tener 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan entre halógeno, C_1 - C_4 -alquilo, C_1 - C_4 -haloalquilo, C_1 - C_4 -alcoxi y C_1 - C_4 -haloalcoxi,

$-(CH_2)_p-NR^{c6}R^{c7}$ con $p = 0, 1, 2, 3, 4, 5$ o 6 , en particular 0 , y

$-O-(CH_2)_q-NR^{c6}R^{c7}$ con $q = 2, 3, 4, 5$ o 6 , en particular 2 , donde

R^{c6} , R^{c7} son en forma independiente entre sí hidrógeno o C_1 - C_6 -alquilo, o junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, son un residuo morfolina, piperidina, pirrolidina, azetidina o piperazina, donde los últimos 5 radicales mencionados no están sustituidos o pueden llevar 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre C_1 - C_4 -alquilo, C_1 - C_4 -haloalquilo, C_1 - C_4 -alcoxi o C_1 - C_4 -haloalcoxi. R^{1c} es en particular halógeno, C_1 - C_4 -alquilo, C_1 - C_4 -haloalquilo, especialmente C_1 - C_2 -fluoroalquilo tal como CF₃, CHF₂, CH₂F, especialmente CF₃, C_1 - C_4 -alcoxi o C_1 - C_4 -haloalcoxi, especialmente C_1 - C_2 -fluoroalcoxi como por ejemplo O-CF₃, O-CHF₂ o O-CH₂F, especialmente OCF₃.

R^2 es, en particular:

arilo o hetarilo, donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 2 radicales mencionados pueden no estar sustituidos o llevar 1, 2, 3 o 4 radicales R^{2b} idénticos

o diferentes.

Entre estos se prefieren los compuestos de la fórmula general I en donde R^2 se selecciona entre arilo y hetarilo, específicamente entre fenilo, naftilo, tienilo y piridilo, y con preferencia máxima entre fenilo y naftilo, donde los grupos arilo y hetarilo (o fenilo, naftilo, tienilo y piridilo) pueden no estar sustituidos o llevar 1, 2, 3 o 4, en particular 1 o 2, radicales R^{2b} idénticos o diferentes.

En este aspecto R^{2b} , donde está presente, tiene los significados que se han dado. En particular:

R^{2b} es halógeno, C_1 - C_4 -alquilo, OH, SH, CN, CF_3 , $O-CF_3$, COOH, $O-CH_2-COOH$, C_1 - C_6 -alcoxi, C_1 - C_6 -alquiltio, C_3 - C_7 -cicloalquilo, $COO-C_1$ - C_6 -alquilo, $CONH_2$, $CONH-C_1$ - C_6 -alquilo, SO_2NH-C_1 - C_6 -alquilo, $CON-(C_1-C_6\text{-alquil})_2$, $SO_2N-(C_1-C_6\text{-alquil})_2$, $NH-SO_2-C_1$ - C_6 -alquilo, $NH-CO-C_1$ - C_6 -alquilo, SO_2-C_1 - C_6 -alquilo, O-fenilo, $O-CH_2$ -fenilo, $CONH$ -fenilo, SO_2NH -fenilo, $CONH$ -hetarilo, SO_2NH -hetarilo, SO_2 -fenilo, $NH-SO_2$ -fenilo, $NH-CO$ -fenilo, $NH-SO_2$ -hetarilo, $NH-CO$ -hetarilo, donde los grupos fenilo y hetarilo en los últimos 11 radicales mencionados no están sustituidos o pueden tener 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan entre halógeno, C_1 - C_4 -alquilo, C_1 - C_4 -haloalquilo, C_1 - C_4 -alcoxi y C_1 - C_4 -haloalcoxi,
 $-(CH_2)_p-NR^{c6}R^{c7}$ con $p = 0, 1, 2, 3, 4, 5$ o 6 , en particular 0 , y
 $-O-(CH_2)_q-NR^{c6}R^{c7}$ con $q = 2, 3, 4, 5$ o 6 , en particular 2 , donde R^{c6} , R^{c7} son en forma independiente entre sí hidrógeno o C_1 - C_6 -alquilo, o junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos son un residuo morfolina, piperidina, pirrolidina, azetidina o piperazina, donde los últimos 5 radicales mencionados no están sustituidos o pueden llevar 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre C_1 - C_4 -alquilo, C_1 - C_4 -haloalquilo, C_1 - C_4 -alcoxi o C_1 - C_4 -haloalcoxi.

R^{3a} , R^{3b} en particular OH o el grupo $CR^{3a}R^{3b}$ es un grupo carbonilo, donde se da más preferencia al último.

Q es una unión simple o una porción $Alk'-Z$, donde

Z está unido a R^2 y preferentemente se selecciona entre una unión simple, O, S y NR^q , donde R^q se selecciona entre hidrógeno, C_1 - C_4 -alquilo y C_1 - C_4 -haloalquilo; y Alk' es preferentemente un C_1 - C_3 -alcandiilo lineal.

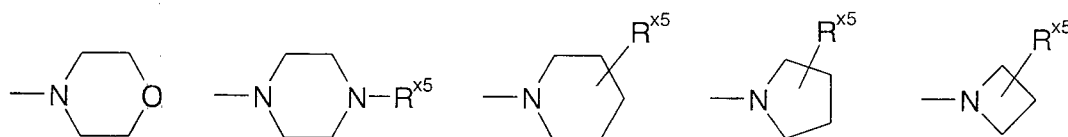
Se da preferencia particular a los compuestos de la fórmula I, donde Q es una unión simple, CH_2 o CH_2-CH_2 y específicamente CH_2 o CH_2-CH_2 .

X es un radical $C(=O)-NR^{x2}R^{x3}$ en donde R^{x2} y R^{x3} tienen uno de los significados que se han mencionado. Entre estos se prefieren los compuestos en donde:

R^{x2} es H, OH, CN, C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -haloalquilo, C_1 - C_6 -alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa} , o C_2 - C_6 -alquenilo, C_2 - C_6 -alquinilo, C_3 - C_7 -cicloalquilo, C_3 - C_7 -cicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo, C_3 - C_7 -heterocicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi- C_1 - C_4 -alquilo, arilo, hetarilo, aril- C_1 - C_4 -alquilo o hetaril- C_1 - C_4 -alquilo, donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xd} . En particular, R^{x2} es hidrógeno, C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -haloalquilo, C_1 - C_6 -alquilo que tiene 1 o 2 sustituyentes R^{xa} , C_3 - C_7 -cicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo, C_3 - C_7 -heterocicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo, arilo, hetarilo, aril- C_1 - C_4 -alquilo o hetaril- C_1 - C_4 -alquilo.

R^{x3} es H, C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -haloalquilo o C_1 - C_6 -alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa} . En particular, R^{x3} es hidrógeno, C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -haloalquilo, C_1 - C_6 -alquilo que tiene 1 o 2 sustituyentes R^{xa} . R^{x3} es con preferencia máxima hidrógeno.

De la misma manera se prefieren los compuestos de la fórmula I en donde el grupo $NR^{x2}R^{x3}$ es un heterociclo con nitrógeno de las siguientes fórmulas:



en donde R^{x5} es hidrógeno o tiene el significado indicado para R^{xb} . En particular, R^{x5} es C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -haloalquilo, C_1 - C_6 -alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa} , o C_1 - C_6 -alcoxi- C_1 - C_4 -alquilo, o COO - C_1 - C_6 -alquilo, $CONH_2$, $CONH$ - C_1 - C_6 -alquilo, SO_2NH - C_1 - C_6 -alquilo, CON -(C_1 - C_6 -alquil) $_2$, SO_2N -(C_1 - C_6 -alquil) $_2$, NH - SO_2 - C_1 - C_6 -alquilo, $CONH$ -fenilo, SO_2NH -fenilo, $CONH$ -hetarilo, SO_2NH -hetarilo, donde los grupos fenilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o pueden tener 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan entre halógeno, C_1 - C_4 -alquilo, C_1 - C_4 -haloalquilo, C_1 - C_4 -alcoxi y C_1 - C_4 -haloalcoxi. En particular, R^{x5} es hidrógeno o C_1 - C_4 -alquilo. En esta realización el grupo $NR^{x2}R^{x3}$ es preferentemente morfolin-4-ilo.

En una realización particularmente preferida de la invención, X es $C(O)-NH_2$.

En otra realización particularmente preferida de la invención, X es $C(O)-NHR^{x22}$ en donde R^{x22} preferentemente se selecciona entre C_1 - C_4 -alquilo, C_1 - C_4 -alcoxi- C_1 - C_4 -alquilo, hidroxí- C_1 - C_4 -alquilo, hidroxí- C_1 - C_4 -alcoxi, fenilo, donde fenilo no está sustituido o está sustituido con uno, dos o tres radicales R^{xd} , fenil- C_1 - C_4 -alquilo, donde la porción fenilo de fenil- C_1 - C_4 -alquilo no está sustituida o está sustituida con uno, dos o tres radicales R^{xd} , hetarilo, C_3 - C_7 -cicloalquilo y C_3 - C_7 -cicloalquil- C_1 - C_4 -

alquilo. En otra realización particularmente preferida de la invención, X es $C(O)^1-NHR^{x22}$ en donde R^{x22} es C_3-C_7 -heterocicloalquil- C_1-C_4 -alquilo o hetaril- C_1-C_4 -alquilo donde heterociclilo es un radical heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros que tiene como miembros del anillo 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N y hetarilo es un radical heteroaromático de 5 o 6 miembros que tiene como miembros del anillo 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N y donde la porción hetarilo de hetaril- C_1-C_4 -alquilo no está sustituida o está sustituida con uno, dos o tres radicales R^{xd} . Los ejemplos preferidos de C_3-C_7 -heterocicloalquil- C_1-C_4 -alquilo son tetrahidrofurano-2-ilmetilo o tetrahidrofurano-2-iletilo. Los ejemplos preferidos de hetaril- C_1-C_4 -alquilo son piridin-2-ilmetilo, piridin-3-ilmetilo, piridin-4-ilmetilo, piridin-2-iletilo, piridin-3-iletilo, piridin-4-iletilo, piridin-2-ilpropilo, piridin-3-ilpropilo, piridin-4-ilpropilo, tiofen-2-ilmetilo, tiofen-2-iletilo, furan-2-ilmetilo, furan-2-iletilo, oxazo-2-ilmetilo, oxazol-2-iletilo, tiazol-5-ilmetilo, tiazol-2-ilmetilo, tiazol-5-iletilo, tiazol-2-iletilo, tiazol-4-ilmetilo, tiazol-4-iletilo, benzotiazol-2-ilmetilo o benzotiazol-2-iletilo.

En particular R^{x22} es C_1-C_4 -alquilo, C_3-C_6 -cicloalquilo, heterocicloalquil- C_1-C_4 -alquilo, fenilo, fenil- C_1-C_4 -alquilo o hetaril- C_1-C_4 -alquilo, donde los grupos fenilo y hetarilo en los últimos 3 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xd} , hetarilo es un radical heteroaromático de 5 o 6 miembros que tiene como miembros del anillo 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N y heterociclilo es un radical heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros que tiene como miembros del anillo 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N. R^{xd} es preferentemente halógeno tal como cloro o flúor, C_1-C_4 -haloalquilo, especialmente C_1-C_2 -fluoroalquilo como por ejemplo trifluorometilo o C_1-C_4 -alquilo tal como metilo o etilo o dos radicales R^{xd} unidos a átomos de C adyacentes forman juntos una porción $-O-CH_2-O-$.

Se prefieren particularmente los compuestos de fórmula I, donde R^{x22} es metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, bencilo, 2-clorobencilo, 4-trifluorometilbencilo, 1,3-benzodioxol-5-ilmetilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, piridin-2-ilmetilo, piridin-2-iletilo, piridin-2-ilpropilo, piridin-4-ilmetilo, tiofen-2-ilmetilo, furan-2-ilmetilo, oxazol-2-ilmetilo, tiazol-5-ilmetilo, tiazol-2-ilmetilo, benzotiazol-2-ilmetilo, oxazol-2-ilmetilo o tetrahidrofurano-2-ilo.

En otra realización de la invención, X es $C(=O)-N(R^{x4})NR^{x2}R^{x3}$ en donde R^{x4} es preferentemente hidrógeno o C_1-C_6 -alquilo, especialmente hidrógeno. En esta realización R^{x3} es preferentemente hidrógeno. R^{x2} es preferentemente CO-arilo, especialmente benzoilo o aril- C_1-C_4 -alquilo, especialmente bencilo.

En otra realización de la invención, X es hidrógeno.

En otra realización de la invención, X es $C(O)OR^{x1}$ en donde R^{x1} tiene los significados que se han dado. En particular, R^{x1} es C_1-C_6 -alquilo, C_1-C_6 -haloalquilo, C_1-C_6 -alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa} , o C_3-C_7 -cicloalquilo, C_3-C_7 -cicloalquil- C_1-C_4 -alquilo, C_3-C_7 -heterocicloalquil- C_1-C_4 -alquilo, C_1-C_6 -alcoxi- C_1-C_4 -alquilo, arilo, hetarilo, aril- C_1-C_4 -alquilo o hetaril- C_1-C_4 -alquilo, donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xd} .

En este aspecto, R^{xa} tiene los significados que se han dado y es en particular OH, C_1-C_4 -alcoxi, o C_1-C_4 -haloalcoxi. En este aspecto, R^{xd} tiene los significados que se han dado y es preferentemente F, Cl, OH, COOH, $C(O)NH_2$, CN, NH_2 , OCH_2COOH , C_1-C_4 -alquilo, C_1-C_4 -haloalquilo, C_1-C_4 -alcoxi, C_1-C_4 -haloalcoxi, C_1-C_4 -alquiltio, C_1-C_4 -haloalquiltio, CO- C_1-C_4 -alquilo, CO-O- C_1-C_4 -alquilo, NH- C_1-C_4 -alquilo, NH- $C(O)C_1-C_4$ -alquilo o $SO_2-C_1-C_4$ -alquilo.

A se selecciona entre $C=O$, $S(=O)$ y $S(=O)_2$.

En una realización preferida de la invención, A es $C=O$.

R^4 es hidrógeno. En una realización preferida de la invención, el átomo de carbono que lleva el radical R^4 tiene predominantemente configuración R.

En otra realización preferida de la invención, R^4 se encuentra ausente.

Y es una porción CH_2-CH_2 , $CH_2CH_2CH_2$, $N(R^{y\#})-CH_2$ o $N(R^{y\#})-CH_2-CH_2$ o, si R^4 se encuentra ausente, una porción $CH=CH-CH=$, cada una de las cuales puede tener 1 o 2 átomos de hidrógeno reemplazados por un radical R^y , donde los radicales R^y , que pueden ser iguales o diferentes, y el radical $R^{y\#}$ tienen uno de los significados que se han mencionado.

En una realización preferida de la invención Y es una porción CH_2-CH_2 o $CH_2CH_2CH_2$ y particularmente una porción CH_2-CH_2 , cada una de las cuales puede tener 1 o 2 átomos de hidrógeno reemplazados por un radical R^y , donde los radicales R^y pueden ser iguales o diferentes, en cada caso con uno de los significados mencionados.

En otra realización preferida de la invención Y es una porción $N(R^{y\#})-CH_2$ o $N(R^{y\#})-CH_2-CH_2$, cada una de las cuales puede tener 1 o 2 átomos de hidrógeno reemplazados por un radical R^y , donde los radicales R^y , que pueden ser iguales o diferentes, y el radical $R^{y\#}$ tienen uno de los significados que se han mencionado. Preferentemente, $N(R^{y\#})-CH_2$ y $N(R^{y\#})-CH_2-CH_2$, respectivamente, están unidos a la variable A a través del átomo de nitrógeno.

En una realización preferida de la invención Y es una porción $CH=CH-CH=$, que puede tener 1 o 2 átomos de hidrógeno reemplazados por un radical R^y , donde los

radicales R^y pueden ser iguales o diferentes, en cada caso con uno de los significados mencionados.

El radical cíclico de fórmula I que incluye la variable Y preferentemente tiene 0, 1 o 2 sustituyentes R^y iguales o diferentes, distintos de hidrógeno y más preferentemente 0 o 1 sustituyente R^y distinto de hidrógeno. Se prefieren particularmente los compuestos de fórmula I, donde todos los sustituyentes R^y son hidrógeno.

Cuando está presente un sustituyente R^y que no es hidrógeno, preferentemente se selecciona entre OH, F, Cl, NH_2 , CN, CF_3 , CHF_2 , O- CF_3 , O- CHF_2 , O- CH_2F , C_1 - C_6 -alquilo, C_3 - C_7 -cicloalquilo, C_1 - C_6 -alquilamino, C_1 - C_6 -dialquilamino, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, imidazolilo, C_1 - C_4 -alcoxi, C_1 - C_4 -alcoxi- C_1 - C_4 -alquilo, $CONR^{y2}R^{y3}$, $SO_2NR^{y2}R^{y3}$, $NH-SO_2-R^{y4}$, $-(CH_2)_p-NR^{y6}R^{y7}$, $NH-CO-R^{y5}$, en donde p es 0, 1, 2, 3, 4, o 5, y en donde R^{y2} , R^{y3} , R^{y4} , R^{y5} , R^{y6} , R^{y7} tienen los significados que se han mencionado, preferentemente los significados que se mencionan como preferidos más adelante, y son en particular H y C_1 - C_6 -alquilo,

fenilo, bencilo y O-bencilo, donde el anillo fenilo en los últimos 3 grupos mencionados puede tener 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, OH, SH, NO_2 , $COOH$, $C(O)NH_2$, CHO, CN, NH_2 , OCH_2COOH , C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -haloalquilo, C_1 - C_6 -alcoxi, C_1 - C_6 -haloalcoxi, C_1 - C_6 -alquiltio, C_1 - C_6 -haloalquiltio, CO- C_1 - C_6 -alquilo, CO-O- C_1 - C_6 -alquilo, $NH-C_1$ - C_6 -alquilo, $NHCHO$, $NH-C(O)C_1$ - C_6 -alquilo, y SO_2-C_1 - C_6 -alquilo.

En particular, R^y que no es hidrógeno, es OH, F, Cl, NH_2 , CN, CF_3 , CHF_2 , O- CF_3 , O- CHF_2 , O- CH_2F , C_1 - C_6 -alquilo, C_3 - C_7 -cicloalquilo, C_1 - C_6 -alquilamino, C_1 - C_6 -dialquilamino, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, imidazolilo, C_1 - C_4 -alcoxi, C_1 - C_4 -alcoxi- C_1 - C_4 -alquilo, $CONH-C_1$ - C_6 -alquilo, $SO_2N(C_1-C_6\text{-alquil})_2$, $NH-SO_2-C_1$ - C_6 -alquilo, $NH-CO-C_1$ - C_6 -alquilo, $(CH_2)_p-N(C_1-C_6\text{-alquil})_2$, en donde p es 2, 3 o 4.

R^y que no es hidrógeno, es con preferencia particular F, Cl, CN, CF_3 , CHF_2 , O- CF_3 , O- CHF_2 , O- CH_2F o C_1 - C_3 -alquilo.

Cuando está presente un sustituyente $R^{y\#}$ que no es hidrógeno, preferentemente se selecciona entre NH_2 , CN, CF_3 , CHF_2 , O- CF_3 , O- CHF_2 , O- CH_2F , C_1 - C_6 -alquilo, C_3 - C_7 -cicloalquilo, C_1 - C_6 -alquilamino, C_1 - C_6 -dialquilamino, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, imidazolilo, C_1 - C_4 -alcoxi, C_1 - C_4 -alcoxi- C_1 - C_4 -alquilo, $CONR^{y2}R^{y3}$, $SO_2NR^{y2}R^{y3}$, $NH-SO_2-R^{y4}$, $-(CH_2)_p-NR^{y6}R^{y7}$, $NH-CO-R^{y5}$, en donde p es 0, 1, 2, 3, 4, o 5, y en donde R^{y2} , R^{y3} , R^{y4} , R^{y5} , R^{y6} , R^{y7} tienen los significados que se han mencionado, preferentemente los significados que se mencionan como preferidos más adelante, y son en particular H y C_1 - C_6 -alquilo,

fenilo, bencilo y O-bencilo, donde el anillo fenilo en los últimos 3 grupos

mencionados puede tener 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, OH, SH, NO₂, COOH, C(O)NH₂, CHO, CN, NH₂, OCH₂COOH, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-haloalcoxi, C₁-C₆-alquiltio, C₁-C₆-haloalquiltio, CO-C₁-C₆-alquilo, CO-O-C₁-C₆-alquilo, NH-C₁-C₆-alquilo, NHCHO, NH-C(O)C₁-C₆-alquilo, y SO₂-C₁-C₆-alquilo.

En particular, R^{y#} que no es hidrógeno, es NH₂, CN, CF₃, CHF₂, O-CF₃, O-CHF₂, O-CH₂F, C₁-C₆-alquilo, C₃-C₇-cicloalquilo, C₁-C₆-alquilamino, C₁-C₆-dialquilamino, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, imidazolilo, C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₄-alcoxi-C₁-C₄-alquilo, CONH-C₁-C₆-alquilo, SO₂N(C₁-C₆-alquil)₂, NH-SO₂-C₁-C₆-alquilo, NH-CO-C₁-C₆-alquilo, (CH₂)_p-N(C₁-C₆-alquil)₂, en donde p es 2, 3 o 4.

R^{y#} que no es hidrógeno, es con preferencia particular CF₃, CHF₂ o C₁-C₃-alquilo.

Se prefieren más los compuestos de la fórmula I donde:

Y es una porción CH₂-CH₂ o CH₂-CH₂-CH₂, donde cada una tiene opcionalmente 1 o 2 átomos de H reemplazados por radicales R^y idénticos o diferentes,

Q es una unión simple, una porción CH₂ o CH₂-CH₂,

A es C=O,

R¹ es fenil-C₁-C₄-alquilo, que no está sustituido o lleva 1, 2, 3 o 4 radicales R^{1c} idénticos o diferentes,

R² es fenilo o naftilo, donde los grupos fenilo y naftilo pueden no estar sustituidos o estar sustituidos con 1 o 2 radicales R^{2b} idénticos o diferentes,

X es CONH₂ o CONHR^{x22}, y

R^{3a} y R^{3b} son cada uno OH o el grupo CR^{3a}R^{3b} es un grupo carbonilo.

También se prefieren más los compuestos de la fórmula I donde:

Y es una porción CH₂-CH₂ o CH₂-CH₂-CH₂, donde cada una tiene opcionalmente 1 o 2 átomos de H reemplazados por radicales R^y idénticos o diferentes,

Q es una unión simple, una porción CH₂ o CH₂-CH₂,

A es C=O,

R¹ es C₃-C₈-alquilo,

R² es fenilo o naftilo, donde los grupos fenilo y naftilo pueden no estar sustituidos o estar sustituidos con 1 o 2 radicales R^{2b} idénticos o diferentes,

X es CONH₂ o CONHR^{x22}, y

R^{3a} y R^{3b} son cada uno OH o el grupo CR^{3a}R^{3b} es un grupo carbonilo.

También se prefieren más los compuestos de la fórmula I donde:

Y es una porción CH₂-CH₂ o CH₂-CH₂-CH₂, donde cada una tiene opcionalmente 1 o 2 átomos de H reemplazados por radicales R^y idénticos o diferentes,

Q es una unión simple, una porción CH₂ o CH₂-CH₂,

A es C=O,

R¹ es fenil-C₁-C₄-alquilo, que no está sustituido o lleva 1, 2, 3 o 4 radicales R^{1c} idénticos o diferentes,

R² es fenilo o naftilo, donde los grupos fenilo y naftilo pueden no estar sustituidos o estar sustituidos con 1 o 2 radicales R^{2b} idénticos o diferentes,

X es C(=O)-N(R^{x4})NR^{x2}R^{x3}, y

R^{3a} y R^{3b} son cada uno OH o el grupo CR^{3a}R^{3b} es un grupo carbonilo

También se prefieren más los compuestos de la fórmula I donde:

Y es una porción CH₂-CH₂ o CH₂-CH₂-CH₂, donde cada una tiene opcionalmente 1 o 2 átomos de H reemplazados por radicales R^y idénticos o diferentes,

Q es una unión simple, una porción CH₂ o CH₂-CH₂,

A es C=O,

R¹ es C₃-C₈-alquilo,

R² es fenilo o naftilo, donde los grupos fenilo y naftilo pueden no estar sustituidos o estar sustituidos con 1 o 2 radicales R^{2b} idénticos o diferentes,

X es C(=O)-N(R^{x4})NR^{x2}R^{x3}, y

R^{3a} y R^{3b} son cada uno OH o el grupo CR^{3a}R^{3b} es un grupo carbonilo.

También se prefieren más los compuestos de la fórmula I donde:

Y es una porción N(R^{y#})-CH₂ o N(R^{y#})-CH₂-CH₂, donde cada una tiene opcionalmente 1 o 2 átomos de H reemplazados por radicales R^y idénticos o diferentes,

Q es una unión simple, una porción CH₂ o CH₂-CH₂,

A es C=O,

R¹ es fenil-C₁-C₄-alquilo, que no está sustituido o lleva 1, 2, 3 o 4 radicales R^{1c} idénticos o diferentes,

R² es fenilo o naftilo, donde los grupos fenilo y naftilo pueden no estar sustituidos o estar sustituidos con 1 o 2 radicales R^{2b} idénticos o diferentes,

X es CONH₂ o CONHR^{x22}, y

R^{3a} y R^{3b} son cada uno OH o el grupo CR^{3a}R^{3b} es un grupo carbonilo.

También se prefieren más los compuestos de la fórmula I donde:

Y es una porción N(R^{y#})-CH₂ o N(R^{y#})-CH₂-CH₂, donde cada una tiene opcionalmente 1 o 2 átomos de H reemplazados por radicales R^y idénticos o diferentes, donde N(R^{y#})-CH₂ y N(R^{y#})-CH₂-CH₂, respectivamente, están preferentemente unidos a la variable A a través del átomo de nitrógeno,

Q es una unión simple, una porción CH₂ o CH₂-CH₂,

A es C=O,

R¹ es C₃-C₈-alquilo,

R^2 es fenilo o naftilo, donde los grupos fenilo y naftilo pueden no estar sustituidos o estar sustituidos con 1 o 2 radicales R^{2b} idénticos o diferentes,

X es CONH_2 o CONHR^{x22} , y

R^{3a} y R^{3b} son cada uno OH o el grupo $\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b}$ es un grupo carbonilo.

También se prefieren más los compuestos de la fórmula I donde:

Y es una porción $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{}$, que tiene opcionalmente 1 o 2 átomos de H reemplazados por radicales R^y idénticos o diferentes,

Q es una unión simple, una porción CH_2 o CH_2-CH_2 ,

A es $\text{C}=\text{O}$,

R^1 es fenil- C_1 - C_4 -alquilo, que no está sustituido o lleva 1, 2, 3 o 4 radicales R^{1c} idénticos o diferentes,

R^2 es fenilo o naftilo, donde los grupos fenilo y naftilo pueden no estar sustituidos o estar sustituidos con 1 o 2 radicales R^{2b} idénticos o diferentes,

X es CONH_2 o CONHR^{x22} , y

R^{3a} y R^{3b} son cada uno OH o el grupo $\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b}$ es un grupo carbonilo.

También se prefieren más los compuestos de la fórmula I donde:

Y es una porción $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{}$, que tiene opcionalmente 1 o 2 átomos de H reemplazados por radicales R^y idénticos o diferentes,

Q es una unión simple, una porción CH_2 o CH_2-CH_2 ,

A es $\text{C}=\text{O}$,

R^1 es C_3 - C_8 -alquilo,

R^2 es fenilo o naftilo, donde los grupos fenilo y naftilo pueden no estar sustituidos o estar sustituidos con 1 o 2 radicales R^{2b} idénticos o diferentes,

X es CONH_2 o CONHR^{x22} , y

R^{3a} y R^{3b} son cada uno OH o el grupo $\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b}$ es un grupo carbonilo.

En otros casos, los radicales R^{ya} , R^{yb} , R^{yd} , R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , R^{y1} , R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} , R^{y2} , R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} , R^{y3} , R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} , R^{y4} , R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} , R^{y5} , R^{a6} , R^{b6} , R^{c6} , R^{y6} , R^{a7} , R^{b7} , R^{c7} y R^{y7} preferentemente tienen, salvo que se indique lo contrario, uno de los siguientes significados en forma independiente entre sí:

R^{ya} : C_1 - C_4 -alcoxi o C_1 - C_4 -haloalcoxi.

R^{yb} : halógeno, C_1 - C_4 -alquilo, C_1 - C_4 -haloalquilo, C_1 - C_4 -alcoxi o C_1 - C_4 -haloalcoxi.

R^{yd} : F, Cl, OH, COOH , $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, CN, NH_2 , OCH_2COOH , C_1 - C_4 -alquilo, C_1 - C_4 -haloalquilo, C_1 - C_4 -alcoxi, C_1 - C_4 -haloalcoxi, C_1 - C_4 -alquiltio, C_1 - C_4 -haloalquiltio, $\text{CO}-\text{C}_1$ - C_4 -alquilo, $\text{CO}-\text{O}-\text{C}_1$ - C_4 -alquilo, $\text{NH}-\text{C}_1$ - C_4 -alquilo, $\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1$ - C_4 -alquilo o SO_2-C_1 - C_4 -alquilo.

R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , R^{y1} en forma independiente entre sí: hidrógeno, C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -haloalquilo, fenilo, bencilo, hetarilo y hetarilmetilo, donde los grupos fenilo y hetarilo en los

últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan entre halógeno, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-haloalquilo, C₁-C₄-alcoxi y C₁-C₄-haloalcoxi.

R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, R^{y2} en forma independiente entre sí: hidrógeno, C₁-C₆-alquilo, fenilo, bencilo, hetarilo y hetarilmetilo, donde los grupos fenilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan entre halógeno, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-haloalquilo, C₁-C₄-alcoxi y C₁-C₄-haloalcoxi.

R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, R^{y3} en forma independiente entre sí: hidrógeno o C₁-C₆-alquilo, o R^{a2} con R^{a3} (y de la misma manera R^{b2} con R^{b3}, R^{c2} con R^{c3} y R^{y2} con R^{y3}) junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos son un residuo morfolina, piperidina, pirrolidina, azetidina o piperazina, donde los últimos 5 radicales mencionados no están sustituidos o pueden llevar 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-haloalquilo, C₁-C₄-alcoxi o C₁-C₄-haloalcoxi.

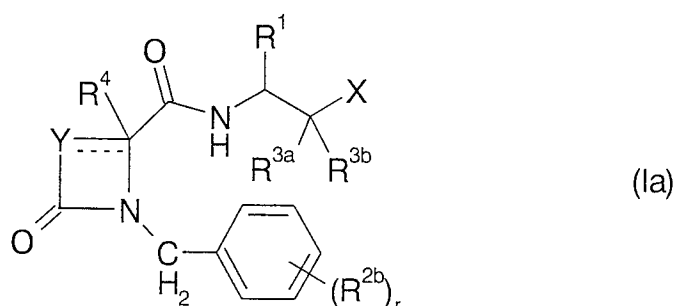
R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, R^{y4} en forma independiente entre sí: C₁-C₆-alquilo, fenilo, bencilo, hetarilo y hetarilmetilo, donde los grupos fenilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan entre halógeno, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-haloalquilo, C₁-C₄-alcoxi y C₁-C₄-haloalcoxi.

R^{a5}, R^{b5}, R^{c5}, R^{y5} en forma independiente entre sí: hidrógeno, C₁-C₆-alquilo, fenilo, bencilo, hetarilo y hetarilmetilo, donde los grupos fenilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan entre halógeno, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-haloalquilo, C₁-C₄-alcoxi y C₁-C₄-haloalcoxi.

R^{a6}, R^{b6}, R^{c6}, R^{y6} en forma independiente entre sí: hidrógeno, C₁-C₆-alquilo, fenilo, bencilo, hetarilo y hetarilmetilo, donde los grupos fenilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan entre halógeno, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-haloalquilo, C₁-C₄-alcoxi y C₁-C₄-haloalcoxi.

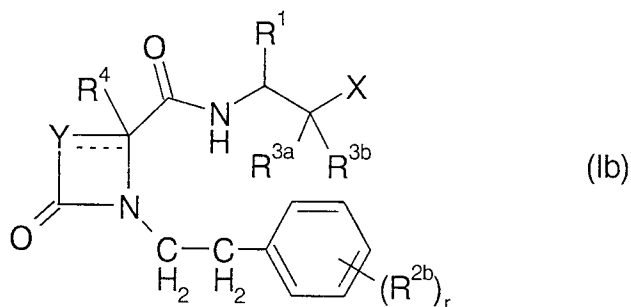
R^{a7}, R^{b7}, R^{c7}, R^{y7} en forma independiente entre sí: hidrógeno o C₁-C₆-alquilo, o R^{a6} con R^{a7} (y de la misma manera R^{b6} con R^{b7}, R^{c6} con R^{c7} y R^{y6} con R^{y7}) junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos son un residuo morfolina, piperidina, pirrolidina, azetidina o piperazina, donde los últimos 5 radicales mencionados no están sustituidos o pueden llevar 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-haloalquilo, C₁-C₄-alcoxi o C₁-C₄-haloalcoxi.

Entre los compuestos de carboxamida de la fórmula I de la invención se prefieren los compuestos que corresponden a la fórmula general Ia,



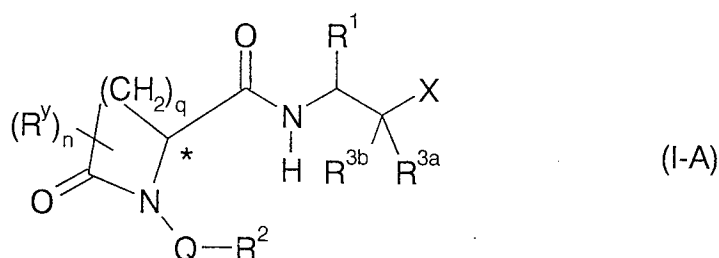
en donde X, Y, R¹, R^{3a}, R^{3b}, R⁴ y R^{2b} tienen los significados que se han mencionado, en particular los significados que se mencionan como preferidos, y r es un entero entre 0 y 4, preferentemente entre 0 y 2, y particularmente entre 0 y 1. En la fórmula Ia la variable Y es preferentemente una porción CH₂-CH₂, CH₂-CH₂-CH₂, N(R^{y#})-CH₂, N(R^{y#})-CH₂-CH₂ o CH=CH-CH=, donde cada una tiene opcionalmente 1 o 2, y preferentemente 1, átomos de H reemplazados por radicales R^y idénticos o diferentes. También se prefieren los tautómeros de Ia, las sales farmacéuticamente adecuadas de la misma y los tautómeros de las mismas.

Entre los compuestos de carboxamida de la fórmula I de la invención también se prefieren los compuestos que corresponden a la fórmula general Ib,



en donde X, Y, R¹, R^{3a}, R^{3b}, R⁴ y R^{2b} tienen los significados que se han mencionado, en particular los significados que se mencionan como preferidos, y r es un entero entre 0 y 4, preferentemente entre 0 y 2, y particularmente entre 0 y 1. En la fórmula Ib la variable Y es preferentemente una porción CH₂-CH₂, CH₂-CH₂-CH₂, N(R^{y#})-CH₂, N(R^{y#})-CH₂-CH₂ o CH=CH-CH=, donde cada una tiene opcionalmente 1 o 2, y preferentemente 1, átomos de H reemplazados por radicales R^y idénticos o diferentes. También se prefieren los tautómeros de Ib, las sales farmacéuticamente adecuadas de la misma y los tautómeros de las mismas.

Entre los compuestos de carboxamida de la fórmula I de la invención también se prefieren los compuestos que corresponden a la fórmula general I-A,



en donde X, Q, R¹, R², R^{3a}, R^{3b} y R^y tienen los significados que se han mencionado, en particular los significados que se mencionan como preferidos, la variable n es 0, 1 o 2, preferentemente 0 o 1, y la variable q es 2 o 3, preferentemente 2. En la fórmula 1-A Q es preferentemente una unión simple, una porción CH₂ o CH₂-CH₂ y con preferencia particular una porción CH₂ o CH₂-CH₂. La variable R² es preferentemente fenilo, que no está sustituido o lleva entre 1 y 4, preferentemente entre 1 y 2, radicales R^{2b} idénticos o diferentes. En compuestos preferidos de fórmula I-A el átomo de carbono indicado con un asterisco tiene predominantemente configuración R. También se prefieren los tautómeros de I-A, las sales farmacéuticamente adecuadas de la misma y los tautómeros de las mismas.

En los compuestos de la fórmula I-A el átomo de carbono indicado con un asterisco (*) es un centro quiral. De este modo, los compuestos I-A pueden tener configuración R o configuración S en relación a este centro quiral. Las mezclas de los estereoisómeros de I-A que contienen cantidades casi iguales de los compuestos donde este centro tiene configuración R y los compuestos donde este centro tiene configuración S se denominan compuestos racémicos, mientras que los compuestos donde una configuración predomina en forma significativa se denominan compuesto R y compuesto S, respectivamente.

Los ejemplos preferidos de compuestos de la fórmula I-A comprenden:

rac-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3-clorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3-clorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3-clorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(4-fluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(4-fluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-

carboxamida,
(2S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(4-fluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3-metoxibencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida
(2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3-metoxibencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
(2S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3-metoxibencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3-trifluorometil-bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
(2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3-trifluorometil-bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
(2S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3-trifluorometil-bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3-fluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
(2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3-fluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
(2S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3-fluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-[2-(trifluorometoxi)-bencil]pirrolidin-2-carboxamida,
(2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-[2-(trifluorometoxi)-bencil]pirrolidin-2-carboxamida,
(2S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-[2-(trifluorometoxi)-bencil]pirrolidin-2-carboxamida,
rac-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(naftalen-1-ilmetil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
(2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(naftalen-1-ilmetil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
(2S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(naftalen-1-ilmetil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(naftalen-2-ilmetil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
(2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(naftalen-2-ilmetil)-5-oxopirrolidin-2-

carboxamida,
 (2S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(naftalen-2-ilmetil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-[3-(trifluorometoxi)bencil]-pirrolidin-2-carboxamida,
 (2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-[3-(trifluorometoxi)bencil]-pirrolidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-[3-(trifluorometoxi)bencil]-pirrolidin-2-carboxamida,
rac-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-bencil-6-oxopiperidin-2-carboxamida,
 (2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-bencil-6-oxopiperidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-bencil-6-oxopiperidin-2-carboxamida,
rac-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-fenilpirrolidin-2-carboxamida,
 (2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-fenilpirrolidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-fenilpirrolidin-2-carboxamida,
rac-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3-cianobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida
 (2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3-cianobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3-cianobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-[2-(trifluorometil)bencil]-pirrolidin-2-carboxamida,
 (2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-[2-(trifluorometil)bencil]-pirrolidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-[2-(trifluorometil)bencil]-pirrolidin-2-carboxamida,
 (2RS,4S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-bencil-4-metil-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2R,4S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-bencil-4-metil-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2S,4S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-bencil-4-metil-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-1-bencil-N-{3,4-dioxo-1-fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)amino]butan-2-il}-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2R)-1-bencil-N-{3,4-dioxo-1-fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)amino]butan-2-il}-5-oxopirrolidin-2-

carboxamida,
 (2S)-1-bencil-N-{3,4-dioxo-1-fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)amino]butan-2-il}-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-1-bencil-N-[4-(etilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il]-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2R)-1-bencil-N-[4-(etilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il]-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2S)-1-bencil-N-[4-(etilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il]-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3,5-dimetoxibencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3,5-dimetoxibencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3,5-dimetoxibencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-(piridin-4-ilmetil)pirrolidin-2-carboxamida,
 (2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-(piridin-4-ilmetil)pirrolidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-(piridin-4-ilmetil)pirrolidin-2-carboxamida,
rac-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3,5-difluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3,5-difluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3,5-difluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-1-bencil-N-(4-(metilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2R)-1-bencil-N-(4-(metilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2S)-1-bencil-N-(4-(metilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(propilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2R)-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(propilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2S)-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(propilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-1-bencil-N-(4-(ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-

carboxamida,
(2R)-1-bencil-N-(4-(ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
(2S)-1-bencil-N-(4-(ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-1-bencil-N-(4-(isobutilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
(2R)-1-bencil-N-(4-(isobutilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
(2S)-1-bencil-N-(4-(isobutilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-1-bencil-N-(4-(ciclobutilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
(2R)-1-bencil-N-(4-(ciclobutilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
(2S)-1-bencil-N-(4-(ciclobutilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-1-bencil-N-(4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
(2R)-1-bencil-N-(4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
(2S)-1-bencil-N-(4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(2-(piridin-2-il)etilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
(2R)-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(2-(piridin-2-il)etilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
(2S)-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(2-(piridin-2-il)etilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(3-(piridin-2-il)propilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
(2R)-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(3-(piridin-2-il)propilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
(2S)-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(3-(piridin-2-il)propilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(3-fenilpropilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-

carboxamida,
(2R)-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(3-fenilpropilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
(2S)-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(3-fenilpropilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-1-bencil-N-(4-(etil(metil)amino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
(2R)-1-bencil-N-(4-(etil(metil)amino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
(2S)-1-bencil-N-(4-(etil(metil)amino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-1-bencil-N-(4-(2-clorobencilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
(2R)-1-bencil-N-(4-(2-clorobencilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
(2S)-1-bencil-N-(4-(2-clorobencilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-N-(4-(ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-(2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamida,
(2R)-N-(4-(ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-(2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamida,
(2S)-N-(4-(ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-(2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamida,
rac-N-(4-(etilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-(2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamida,
(2R)-N-(4-(etilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-(2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamida,
(2S)-N-(4-(etilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-(2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamida,
rac-N-(4-(bencilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-(2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamida,
(2R)-N-(4-(bencilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-(2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamida,
(2S)-N-(4-(bencilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-(2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamida,
rac-N-(4-(isopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-(2-

(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamida,
 (2R)-N-(4-(isopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-(2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-(4-(isopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-(2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamida,
rac-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(2-(piridin-2-il)etilamino)butan-2-il)-5-oxo-1-(2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamida,
 (2R)-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(2-(piridin-2-il)etilamino)butan-2-il)-5-oxo-1-(2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(2-(piridin-2-il)etilamino)butan-2-il)-5-oxo-1-(2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamida,
rac-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(3-(piridin-2-il)propilamino)butan-2-il)-5-oxo-1-(2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamida
 (2R)-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(3-(piridin-2-il)propilamino)butan-2-il)-5-oxo-1-(2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(3-(piridin-2-il)propilamino)butan-2-il)-5-oxo-1-(2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamida,
rac-N-(4-(etilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(2-metoxi-6-(trifluorometil)bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2R)-N-(4-(etilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(2-metoxi-6-(trifluorometil)bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-(4-(etilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(2-metoxi-6-(trifluorometil)bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)butan-2-il)-1-(2-metoxi-6-(trifluorometil)bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2R)-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)butan-2-il)-1-(2-metoxi-6-(trifluorometil)bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)butan-2-il)-1-(2-metoxi-6-(trifluorometil)bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-N-(4-(bencilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(2-metoxi-6-(trifluorometil)bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2R)-N-(4-(bencilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(2-metoxi-6-(trifluorometil)bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-(4-(bencilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(2-metoxi-6-(trifluorometil)bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(2-(piridin-2-il)etilamino)butan-2-il)-5-oxo-1-(2-

(trifluorometoxi)bencil]pirrolidin-2-carboxamida,
 (2R)-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(2-(piridin-2-il)etilamino)butan-2-il)-5-oxo-1-(2-(trifluorometoxi)bencil]pirrolidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(2-(piridin-2-il)etilamino)butan-2-il)-5-oxo-1-(2-(trifluorometoxi)bencil]pirrolidin-2-carboxamida,
rac-1-(2-clorobencil)-N-(4-(ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2R)-1-(2-clorobencil)-N-(4-(ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2S)-1-(2-clorobencil)-N-(4-(ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-1-(2-clorobencil)-N-(4-(etilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2R)-1-(2-clorobencil)-N-(4-(etilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2S)-1-(2-clorobencil)-N-(4-(etilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-N-(4-(ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(2,6-difluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2R)-N-(4-(ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(2,6-difluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-(4-(ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(2,6-difluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-1-(2,6-difluorobencil)-N-(4-(etilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2R)-1-(2,6-difluorobencil)-N-(4-(etilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2S)-1-(2,6-difluorobencil)-N-(4-(etilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-[2-metoxi-6-(trifluorometil)bencil]pirrolidin-2-carboxamida,
 (2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-[2-metoxi-6-(trifluorometil)bencil]pirrolidin-2-carboxamida,
 (2S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-[2-metoxi-6-(trifluorometil)bencil]pirrolidin-2-carboxamida,
rac-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-(2,6-difluorobencil)pirrolidin-2-

carboxamida,

(2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-(2,6-difluorobencil)pirrolidin-2-carboxamida,

(2S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-(2,6-difluorobencil)pirrolidin-2-carboxamida,

rac-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(2-feniletilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,

(2R)-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(2-feniletilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,

(2S)-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(2-feniletilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

rac-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(tiazol-5-ilmetilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,

(2R)-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(tiazol-5-ilmetilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

(2S)-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(tiazol-5-ilmetilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,

rac-N-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilmetilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,

(2R)-N-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilmetilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,

(2S)-N-(4-(benzo[d]tiazol-2-ilmetilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,

rac-1-bencil-N-(4-morfolino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,

(2R)-1-bencil-N-(4-morfolino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,

(2S)-1-bencil-N-(4-morfolino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,

rac-N-(4-(etilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamida,

(2R)-N-(4-(etilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamida,

(2S)-N-(4-(etilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamida,

rac-1-bencil-N-(4-(ciclohexilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,

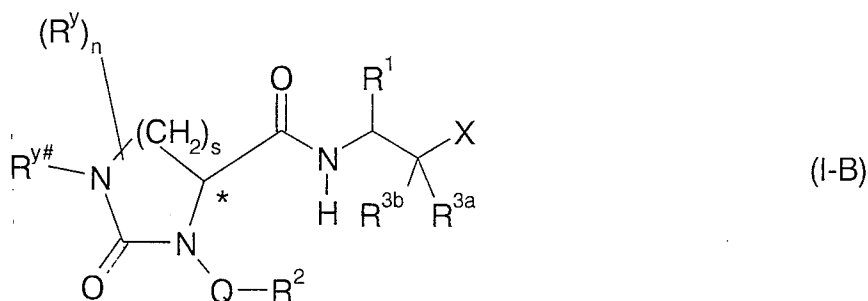
(2R)-1-bencil-N-(4-(ciclohexilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,

(2S)-1-bencil-N-(4-(ciclohexilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-N-(4-(2-benzoilhidrazinil)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
(2R)-N-(4-(2-benzoilhidrazinil)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
(2S)-N-(4-(2-benzoilhidrazinil)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-N-(4-(ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamida,
(2R)-N-(4-(ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamida,
(2S)-N-(4-(ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamida,
rac-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(tiazol-2-ilmetilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
(2R)-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(tiazol-2-ilmetilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
(2S)-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(tiazol-2-ilmetilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(tiofen-2-ilmetilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
(2R)-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(tiofen-2-ilmetilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
(2S)-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(tiofen-2-ilmetilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-N-(4-(ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(2,6-diclorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
(2R)-N-(4-(ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(2,6-diclorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
(2S)-N-(4-(ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(2,6-diclorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-1-(2,6-diclorobencil)-N-(4-(etilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
(2R)-1-(2,6-diclorobencil)-N-(4-(etilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,

(2S)-1-(2,6-diclorobencil)-N-(4-(etilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(piridin-4-ilmetilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
(2R)-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(piridin-4-ilmetilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
(2S)-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(piridin-4-ilmetilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-1-bencil-N-(4-(oxazol-2-ilmetilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
(2R)-1-bencil-N-(4-(oxazol-2-ilmetilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
(2S)-1-bencil-N-(4-(oxazol-2-ilmetilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(fenilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
(2R)-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(fenilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
(S)-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(fenilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-N-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
(2R)-N-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
(2S)-N-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-1-bencil-N-(4-(4-fluorobencilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
(2R)-1-bencil-N-(4-(4-fluorobencilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
(2S)-1-bencil-N-(4-(4-fluorobencilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(4-(trifluorometil)bencilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
(2R)-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(4-(trifluorometil)bencilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
(2S)-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(4-(trifluorometil)bencilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,

rac-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(((R)-tetrahidrofurano-2-il)metilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2R)-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(((R)-tetrahidrofurano-2-il)metilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2S)-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(((R)-tetrahidrofurano-2-il)metilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(((S)-tetrahidrofurano-2-il)metilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2R)-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(((S)-tetrahidrofurano-2-il)metilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2S)-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(((S)-tetrahidrofurano-2-il)metilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(2-(tiofen-3-il)etilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2R)-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(2-(tiofen-3-il)etilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2S)-1-bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(2-(tiofen-3-il)etilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-1-bencil-N-(4-(furan-2-ilmetilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2R)-1-bencil-N-(4-(furan-2-ilmetilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2S)-1-bencil-N-(4-(furan-2-ilmetilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-1-bencil-N-(4-(2-bencilhidrazinil)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2R)-1-bencil-N-(4-(2-bencilhidrazinil)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
 (2S)-1-bencil-N-(4-(2-bencilhidrazinil)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
rac-N-(4-(ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(2-metoxi-6-(trifluorometil)bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida
 (2R)-N-(4-(ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(2-metoxi-6-(trifluorometil)bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida y
 (2S)-N-(4-(ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(2-metoxi-6-(trifluorometil)bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida.

Entre los compuestos de carboxamida de la fórmula I de la invención también se prefieren los compuestos que corresponden a la fórmula general I-B,



en donde X, Q, R¹, R², R^{3a}, R^{3b}, R^y y R^{y#} tienen los significados que se han mencionado, en particular los significados que se mencionan como preferidos, la variable n es 0, 1 o 2, preferentemente 0 o 1, y la variable s es 1 o 2, preferentemente 1. En la fórmula I-B Q es preferentemente una unión simple, una porción CH₂ o CH₂-CH₂ y con preferencia particular una porción CH₂ o CH₂-CH₂. La variable R² es preferentemente fenilo, que no está sustituido o lleva entre 1 y 4, preferentemente entre 1 y 2, radicales R^{2b} idénticos o diferentes. En compuestos preferidos de fórmula I-B el átomo de carbono indicado con un asterisco tiene predominantemente configuración R. También se prefieren los tautómeros de I-B, las sales farmacéuticamente adecuadas de la misma y los tautómeros de las mismas.

En los compuestos de la fórmula I-B el átomo de carbono indicado con un asterisco (*) es un centro quiral. De este modo, los compuestos I-B pueden tener configuración R o configuración S en relación a este centro quiral. Las mezclas de los estereoisómeros de I-A que contienen cantidades casi iguales de los compuestos donde este centro tiene configuración R y los compuestos donde este centro tiene configuración S se denominan compuestos racémicos, mientras que los compuestos donde una configuración predomina significativamente se denominan compuesto R y compuesto S, respectivamente.

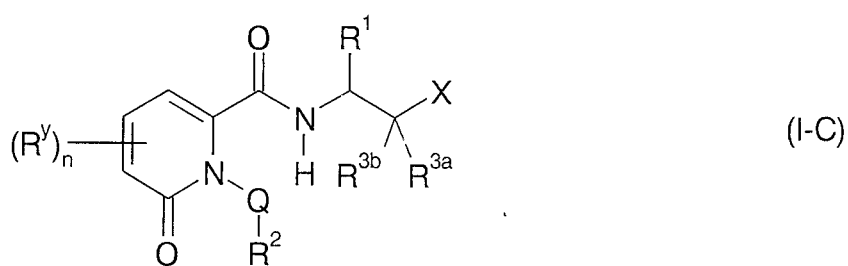
Los ejemplos preferidos de compuestos de la fórmula I-B comprenden:

rac-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-3-bencil-1-metil-2-oxoimidazolidin-4-carboxamida,

(4R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-3-bencil-1-metil-2-oxoimidazolidin-4-carboxamida,

(4S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-3-bencil-1-metil-2-oxoimidazolidin-4-carboxamida.

Entre los compuestos de carboxamida de la fórmula I de la invención también se prefieren los compuestos que corresponden a la fórmula general I-C,



en donde X, Q, R¹, R², R^{3a}, R^{3b} y R^y tienen los significados que se han mencionado, en particular los significados que se mencionan como preferidos, la variable n es 0, 1 o 2, y preferentemente 0 o 1. En la fórmula 1-C Q es preferentemente una unión simple, una porción CH₂ o CH₂-CH₂ y con preferencia particular una porción CH₂ o CH₂-CH₂. La variable R² es preferentemente fenilo, que no está sustituido o lleva entre 1 y 4, preferentemente entre 1 y 2, radicales R^{2b} idénticos o diferentes. También se prefieren los tautómeros de I-C, las sales farmacéuticamente adecuadas de la misma y los tautómeros de las mismas.

Los ejemplos preferidos de compuestos de fórmula I-C comprenden:

N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-bencil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida.

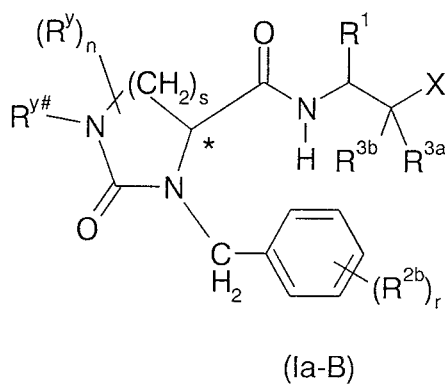
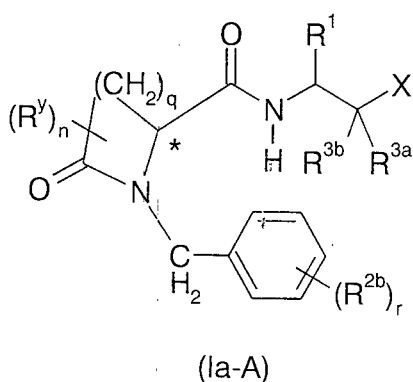
Los ejemplos preferidos de compuestos de fórmula I, donde Y es CH₂-CH₂, A es SO₂ y Q es CH₂ comprenden:

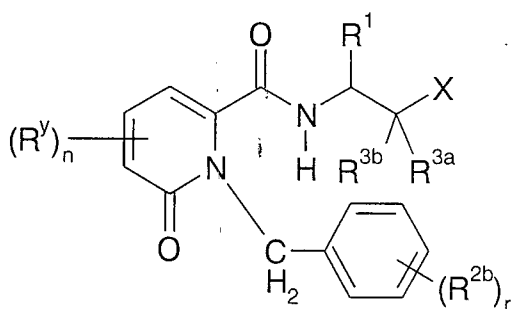
1,1-dióxido de N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-bencilisotiazolidin-3-carboxamida,

1,1-dióxido de (3R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-bencilisotiazolidin-3-carboxamida y

1,1-dióxido de (3S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-bencilisotiazolidin-3-carboxamida.

A su vez, entre los compuestos de carboxamida de la invención de la fórmula I-A se prefieren los compuestos que corresponden a las fórmulas generales Ia-A, Ia-B o Ia-C,

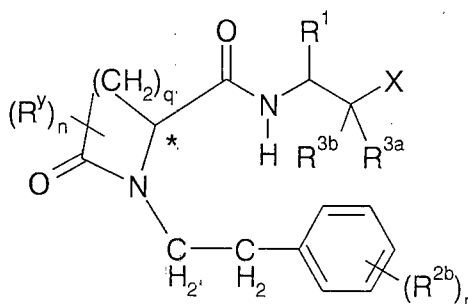




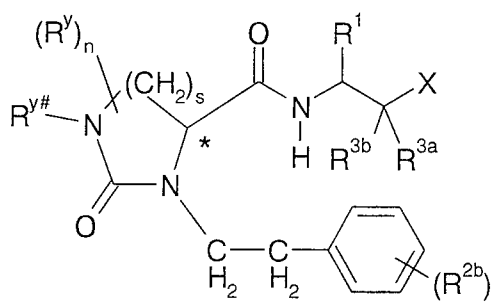
(Ia-C)

en donde n, q, s, r, R^y , $R^{y\#}$, R^{2b} , X, R^1 , R^{3a} y R^{3b} tienen los significados que se han mencionado, en particular los mencionados como preferidos.

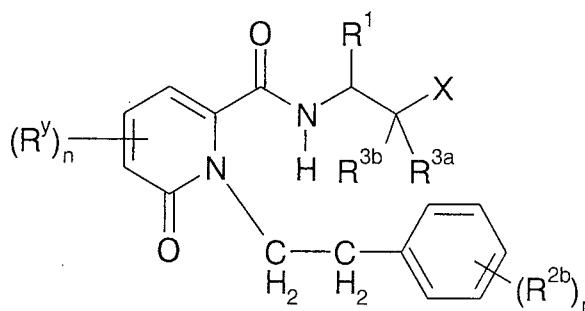
A su vez, entre los compuestos de carboxamida de la invención de la fórmula I-B se prefieren los compuestos que corresponden a las fórmulas generales Ib-A, Ib-B o Ib-C,



(Ib-A)



(Ib-B)

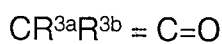
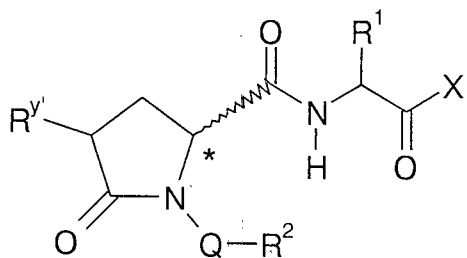


(Ib-C)

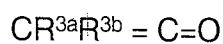
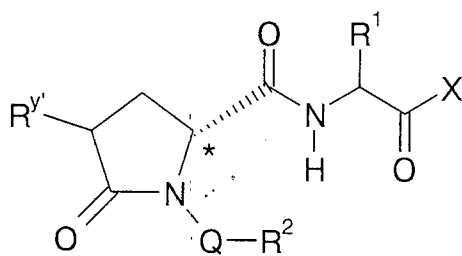
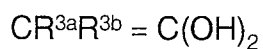
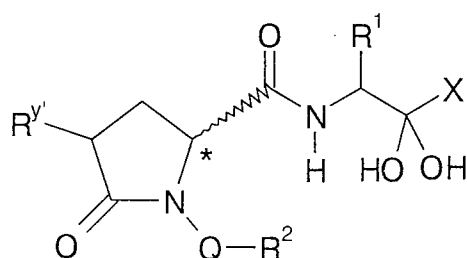
en donde n, q, r, s, R^y , $R^{y\#}$, R^{2b} , X, R^1 , R^{3a} y R^{3b} tienen los significados que se han mencionado, en particular los mencionados como preferidos.

Los compuestos de las fórmulas generales I-A'.rac, I-A'.R, I-A''.rac, I-A''.R, I-B'.rac, I-B'.R, I-B''.rac, I-B''.R y I-C', que se indican en las Tablas 1 a 228 más adelante y en donde $CR^{3a}R^{3b}$ es una función carbonilo o un grupo $C(OH)_2$, y sus tautómeros, prodrogas y sales farmacéuticamente aceptables, representan en sí mismos realizaciones preferidas de la presente invención. Las fórmulas I-A'.rac, I-A''.rac, I-B'.rac y I-B''.rac representan compuestos de carboxamida I-A y I-B que tienen predominantemente configuración R/S

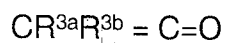
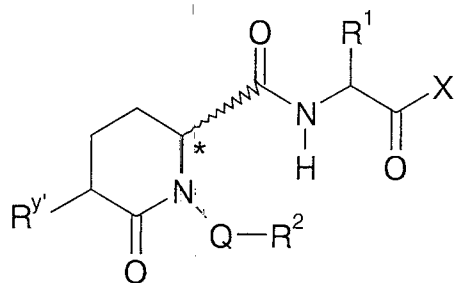
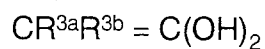
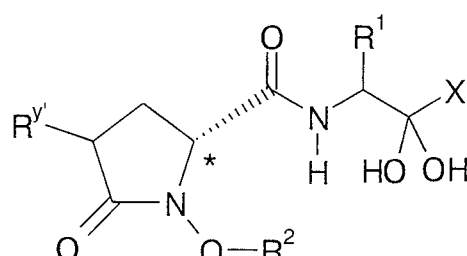
en el átomo de carbono indicado con un asterisco, como lo ilustran las líneas en zigzag. Las fórmulas I-A'.R, I-A''.R, I-B'.R y I-B''.R, por otra parte, representan compuestos de carboxamida I-A y I-B que tienen predominantemente configuración R sobre el átomo de carbono correspondiente, como lo ilustran las líneas punteadas en cuña. El asterisco indica el estereocentro. Los significados de R¹ y R² indicados en la Tabla A más adelante representan realizaciones de la invención que se prefieren de la misma manera en forma independiente entre sí y especialmente en combinación.



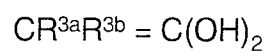
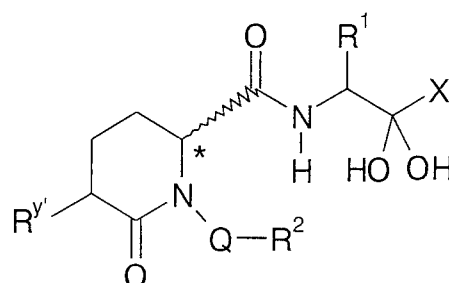
(I-A'.rac)

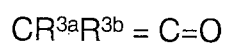
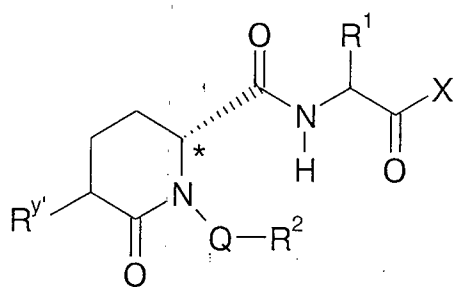


(I-A'.R)

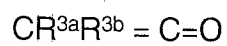
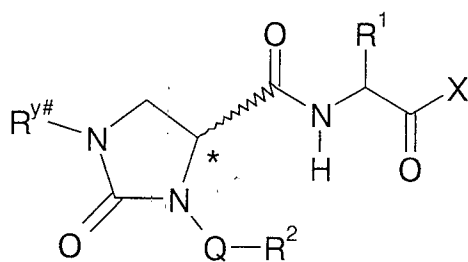
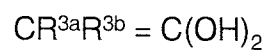
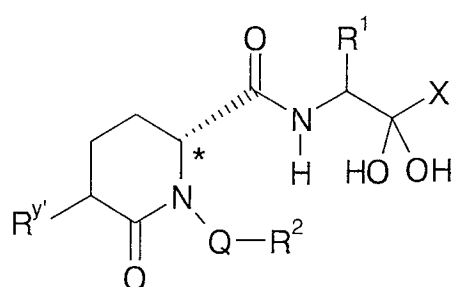


(I-A''.rac)

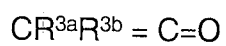
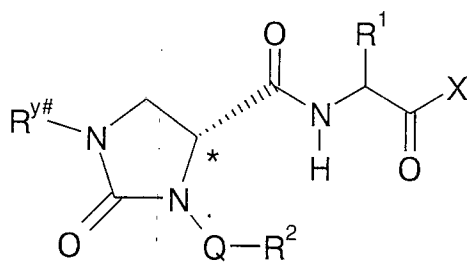
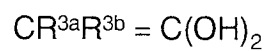
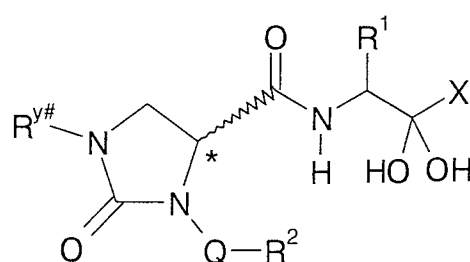




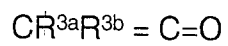
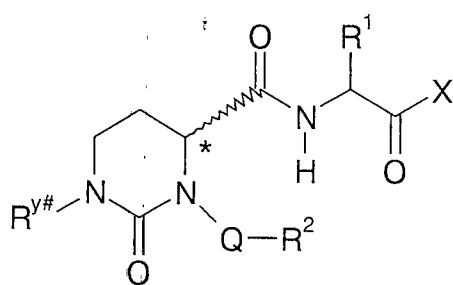
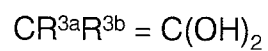
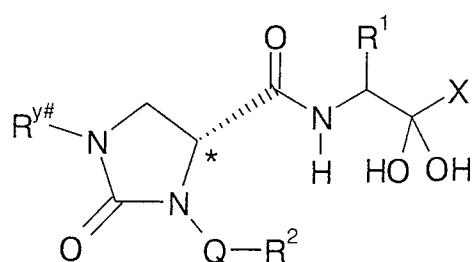
(I-A'').*R*



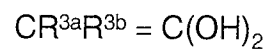
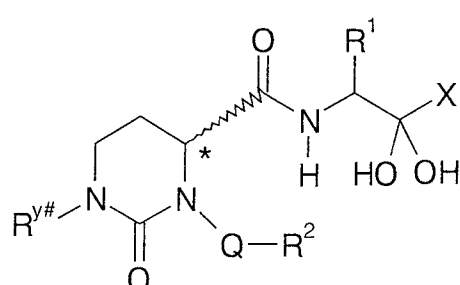
(I-B').*rac*

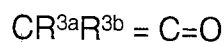
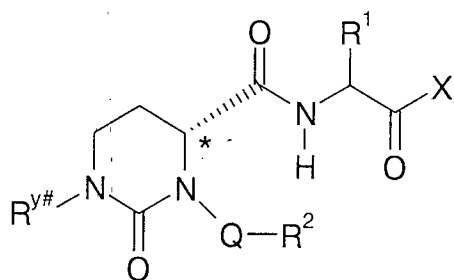


(I-B'').*R*

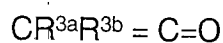
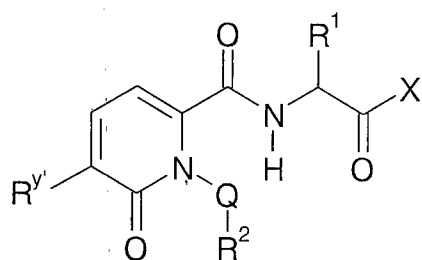
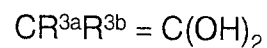
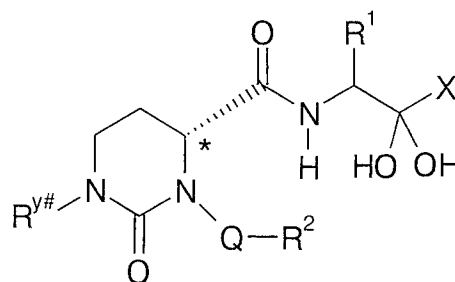


(I-B''').*rac*





(i-B'').R)



(I-C')

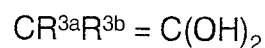
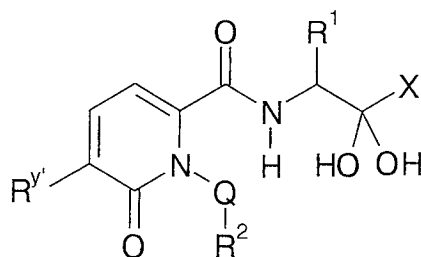


Tabla 1

Compuestos de las fórmulas I-A'.rac, I-A'.R, I-A''.rac, I-A''.R, I-B'.rac, I-B'.R, I-B''.rac, I-B''.R y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es carbamoilo, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son hidrógeno, Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 2

Compuestos de las fórmulas I-A'.rac, I-A'.R, I-A''.rac, I-A''.R, I-B'.rac, I-B'.R, I-B''.rac, I-B''.R y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es carbamoilo, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CH_3 , Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 3

Compuestos de las fórmulas I-A'.rac, I-A'.R, I-A''.rac, I-A''.R, I-B'.rac, I-B'.R, I-B''.rac, I-B''.R y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es carbamoilo, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CN, Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 4

Compuestos de las fórmulas I-A'.rac, I-A'.R, I-A''.rac, I-A''.R y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es carbamoilo, R^y es Cl, Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 5

Compuestos de las fórmulas $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$ y $I-C'$, en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es carbamoilo, R^y es F, Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 6

Compuestos de las fórmulas $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ y $I-C'$, en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $-C(O)NHCH_3$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son hidrógeno, Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 7

Compuestos de las fórmulas $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ y $I-C'$, en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $-C(O)NHCH_3$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CH_3 , Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 8

Compuestos de las fórmulas $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ y $I-C'$, en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $-C(O)NHCH_3$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CN, Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 9

Compuestos de las fórmulas $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$ y $I-C'$, en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $-C(O)NHCH_3$, R^y es Cl, Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 10

Compuestos de las fórmulas $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$ y $I-C'$, en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $-C(O)NHCH_3$, R^y es F, Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 11

Compuestos de las fórmulas $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ y $I-C'$, en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es carbamoilo, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son hidrógeno, Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 12

Compuestos de las fórmulas $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ y $I-C'$, en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es carbamoilo, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CH_3 , Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 13

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es carbamoilo, R^y y R^{y#}, respectivamente, son CN, Q es una unión simple, y la combinación de R¹ y R² para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 14

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R* y I-C', en donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es carbamoilo, R^y es Cl, Q es una unión simple, y la combinación de R¹ y R² para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 15

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R* y I-C', en donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es carbamoilo, R^y es F, Q es una unión simple, y la combinación de R¹ y R² para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 16

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es -C(O)NHCH₃, R^y y R^{y#}, respectivamente, son hidrógeno, Q es una unión simple, y la combinación de R¹ y R² para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 17

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es -C(O)NHCH₃, R^y y R^{y#}, respectivamente, son CH₃, Q es una unión simple, y la combinación de R¹ y R² para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 18

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es -C(O)NHCH₃, R^y y R^{y#}, respectivamente, son CN, Q es una unión simple, y la combinación de R¹ y R² para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 19

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R* y I-C', en donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es -C(O)NHCH₃, R^y es Cl, Q es una unión simple, y la combinación de R¹ y R² para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 20

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R* y I-C', en donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es -C(O)NHCH₃, R^y es F, Q es una unión simple, y la combinación de R¹ y R² para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 21

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es carbamoilo, R^y y R^{y#}, respectivamente, son hidrógeno, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 22

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es carbamoilo, R^y y R^{y#}, respectivamente, son CH₃, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 23

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es carbamoilo, R^y y R^{y#}, respectivamente, son CN, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 24

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R* y I-C', en donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es carbamoilo, R^y es Cl, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 25

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R* y I-C', en donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es carbamoilo, R^y es F, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 26

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es -C(O)NHCH₃, R^y y R^{y#}, respectivamente, son hidrógeno, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 27

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es -C(O)NHCH₃, R^y y R^{y#}, respectivamente, son CH₃, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 28

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es -C(O)NHCH₃, R^y y R^{y#}, respectivamente,

son CN, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 29

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R* y I-C', en donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es -C(O)NHCH₃, R^y es Cl, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 30

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R* y I-C', en donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es -C(O)NHCH₃, R^y es F, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 31

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es carbamoilo, R^y y R^{y#}, respectivamente, son hidrógeno, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 32

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es carbamoilo, R^y y R^{y#}, respectivamente, son CH₃, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 33

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es carbamoilo, R^y y R^{y#}, respectivamente, son CN, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 34

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R* y I-C', en donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es carbamoilo, R^y es Cl, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 35

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R* y I-C', en donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es carbamoilo, R^y es F, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 36

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es -C(O)NHCH₃, R^y y R^{y#},

respectivamente, son hidrógeno, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 37

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es -C(O)NHCH₃, R^y y R^{y#}, respectivamente, son CH₃, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 38

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es -C(O)NHCH₃, R^y y R^{y#}, respectivamente, son CN, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 39

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R* y I-C', en donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es -C(O)NHCH₃, R^y es Cl, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 40

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R* y I-C', en donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es -C(O)NHCH₃, R^y es F, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 41

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es carbamoilo, R^y y R^{y#}, respectivamente, son hidrógeno, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 42

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es carbamoilo, R^y y R^{y#}, respectivamente, son CH₃, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 43

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es carbamoilo, R^y y R^{y#}, respectivamente, son CN, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 44

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es C=O, X es carbamoilo, R^y es Cl, Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 45

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es C=O, X es carbamoilo, R^y es F, Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 46

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es C=O, X es $-C(O)NHCH_3$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son hidrógeno, Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 47

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es C=O, X es $-C(O)NHCH_3$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CH_3 , Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 48

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es C=O, X es $-C(O)NHCH_3$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CN, Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 49

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es C=O, X es $-C(O)NHCH_3$, R^y es Cl, Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 50

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es C=O, X es $-C(O)NHCH_3$, R^y es F, Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 51

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es carbamoilo, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son hidrógeno, Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 52

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es carbamoilo, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CH_3 , Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 53

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es carbamoilo, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CN, Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 54

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es carbamoilo, R^y es Cl, Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 55

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es carbamoilo, R^y es F, Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 56

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $-C(O)NHCH_3$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son hidrógeno, Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 57

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $-C(O)NHCH_3$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CH_3 , Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 58

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $-C(O)NHCH_3$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CN, Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 59

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $-C(O)NHCH_3$, R^y es Cl, Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 60

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $-C(O)NHCH_3$, R^y es F, Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 61

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $-C(O)NH$ ciclopropilo, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son hidrógeno, Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 62

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $-C(O)NH$ ciclopropilo, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CH_3 , Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 63

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $-C(O)NH$ ciclopropilo, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CN, Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 64

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $-C(O)NH$ ciclopropilo, R^y es Cl, Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 65

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $-C(O)NH$ ciclopropilo, R^y es F, Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 66

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $-C(O)NH$ ciclopropilo, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son hidrógeno, Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 67

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $-C(O)NH$ ciclopropilo, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CH_3 , Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada

compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 68

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $-C(O)NH$ ciclopropilo, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CN, Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 69

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $-C(O)NH$ ciclopropilo, R^y es Cl, Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 70

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $-C(O)NH$ ciclopropilo, R^y es F, Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 71

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $-C(O)NH$ ciclopropilo, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son hidrógeno, Q es CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 72

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $-C(O)NH$ ciclopropilo, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CH_3 , Q es CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 73

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $-C(O)NH$ ciclopropilo, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CN, Q es CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 74

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $-C(O)NH$ ciclopropilo, R^y es Cl, Q es CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 75

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $-C(O)NH$ ciclopropilo, R^y es F, Q es CH_2 , y la combinación de R^1 y

R² para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 76

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es -C(O)NHciclopropilo, R^y y R^{y#}, respectivamente, son hidrógeno, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 77

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es -C(O)NHciclopropilo, R^y y R^{y#}, respectivamente, son CH₃, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 78

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es -C(O)NHciclopropilo, R^y y R^{y#}, respectivamente, son CN, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 79

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R* y I-C', en donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es -C(O)NHciclopropilo, R^y es Cl, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 80

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R* y I-C', en donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es -C(O)NHciclopropilo, R^y es F, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 81

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es -C(O)NHciclopropilo, R^y y R^{y#}, respectivamente, son hidrógeno, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 82

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es -C(O)NHciclopropilo, R^y y R^{y#}, respectivamente, son CH₃, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 83

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R*

y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $-C(O)NH$ ciclopropilo, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CN, Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 84

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $-C(O)NH$ ciclopropilo, R^y es Cl, Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 85

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $-C(O)NH$ ciclopropilo, R^y es F, Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 86

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH$ ciclopropilo, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son hidrógeno, Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 87

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH$ ciclopropilo, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CH_3 , Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 88

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH$ ciclopropilo, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CN, Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 89

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH$ ciclopropilo, R^y es Cl, Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 90

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH$ ciclopropilo, R^y es F, Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 91

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R*

y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH(\text{bencilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son hidrógeno, Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 92

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH(\text{bencilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CH_3 , Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 93

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH(\text{bencilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CN, Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 94

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH(\text{bencilo})$, R^y es Cl, Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 95

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH(\text{bencilo})$, R^y es F, Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 96

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH(\text{bencilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son hidrógeno, Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 97

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH(\text{bencilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CH_3 , Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 98

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH(\text{bencilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CN, Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 99

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH(\text{bencilo})$, R^y es Cl, Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 100

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH(\text{bencilo})$, R^y es F, Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 101

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH(\text{bencilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son hidrógeno, Q es CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 102

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH(\text{bencilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CH_3 , Q es CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 103

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH(\text{bencilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CN, Q es CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 104

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH(\text{bencilo})$, R^y es Cl, Q es CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 105

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH(\text{bencilo})$, R^y es F, Q es CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 106

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH(\text{bencilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son hidrógeno, Q es CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 107

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH(\text{bencilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CH_3 , Q es CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 108

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH(\text{bencilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CN, Q es CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 109

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH(\text{bencilo})$, R^y es Cl, Q es CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 110

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH(\text{bencilo})$, R^y es F, Q es CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 111

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH(\text{bencilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son hidrógeno, Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 112

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH(\text{bencilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CH_3 , Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 113

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH(\text{bencilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CN, Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 114

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH(\text{bencilo})$, R^y es Cl, Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1

y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 115

Compuestos de las fórmulas $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$ y $I-C'$, en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH(\text{bencilo})$, R^y es F, Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 116

Compuestos de las fórmulas $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ y $I-C'$, en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH(\text{bencilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son hidrógeno, Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 117

Compuestos de las fórmulas $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ y $I-C'$, en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH(\text{bencilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CH_3 , Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 118

Compuestos de las fórmulas $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ y $I-C'$, en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH(\text{bencilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CN, Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 119

Compuestos de las fórmulas $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$ y $I-C'$, en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH(\text{bencilo})$, R^y es Cl, Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 120

Compuestos de las fórmulas $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$ y $I-C'$, en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH(\text{bencilo})$, R^y es F, Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 121

Compuestos de las fórmulas $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ y $I-C'$, en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH(4\text{-trifluorometilbencilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son hidrógeno, Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 122

Compuestos de las fórmulas $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ y $I-C'$, en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH(4\text{-trifluorometilbencilo})$, R^y y

$R^{y\#}$, respectivamente, son CH_3 , Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 123

Compuestos de las fórmulas $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ y $I-C'$, en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH(4\text{-trifluorometilbencilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CN, Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 124

Compuestos de las fórmulas $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$ y $I-C'$, en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH(4\text{-trifluorometilbencilo})$, R^y es Cl, Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 125

Compuestos de las fórmulas $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$ y $I-C'$, en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH(4\text{-trifluorometilbencilo})$, R^y es F, Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 126

Compuestos de las fórmulas $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ y $I-C'$, en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH(4\text{-trifluorometilbencilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son hidrógeno, Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 127

Compuestos de las fórmulas $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ y $I-C'$, en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH(4\text{-trifluorometilbencilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CH_3 , Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 128

Compuestos de las fórmulas $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ y $I-C'$, en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH(4\text{-trifluorometilbencilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CN, Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 129

Compuestos de las fórmulas $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$ y $I-C'$, en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH(4\text{-trifluorometilbencilo})$, R^y es Cl, Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 130

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH(4\text{-trifluorometilbencilo})$, R^y es F, Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 131

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH(4\text{-trifluorometilbencilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son hidrógeno, Q es CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 132

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH(4\text{-trifluorometilbencilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CH_3 , Q es CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 133

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH(4\text{-trifluorometilbencilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CN, Q es CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 134

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH(4\text{-trifluorometilbencilo})$, R^y es Cl, Q es CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 135

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH(4\text{-trifluorometilbencilo})$, R^y es F, Q es CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 136

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH(4\text{-trifluorometilbencilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son hidrógeno, Q es CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 137

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH(4\text{-trifluorometilbencilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CH_3 , Q es CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada

compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 138

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es C(O)NH(4-trifluorometilbencilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, son CN, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 139

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R* y I-C', en donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es C(O)NH(4-trifluorometilbencilo), R^y es Cl, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 140

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R* y I-C', en donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es C(O)NH(4-trifluorometilbencilo), R^y es F, Q es CH₂, y la combinación de R¹ y R² para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 141

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es C(O)NH(4-trifluorometilbencilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, son hidrógeno, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 142

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es C(O)NH(4-trifluorometilbencilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, son CH₃, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 143

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es C(O)NH(4-trifluorometilbencilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, son CN, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 144

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R* y I-C', en donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es C(O)NH(4-trifluorometilbencilo), R^y es Cl, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 145

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R* y I-C', en donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C=O, X es C(O)NH(4-trifluorometilbencilo), R^y es F, Q es CH₂-CH₂, y la

combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 146

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH(4\text{-trifluorometilbencilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son hidrógeno, Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 147

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH(4\text{-trifluorometilbencilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CH_3 , Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 148

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH(4\text{-trifluorometilbencilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CN, Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 149

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH(4\text{-trifluorometilbencilo})$, R^y es Cl, Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 150

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH(4\text{-trifluorometilbencilo})$, R^y es F, Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 151

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH(\text{piridin-4-ilmetilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son hidrógeno, Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 152

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH(\text{piridin-4-ilmetilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CH_3 , Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 153

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R*

y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH(\text{piridin-4-ilmetilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CN, Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 154

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH(\text{piridin-4-ilmetilo})$, R^y es Cl, Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 155

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH(\text{piridin-4-ilmetilo})$, R^y es F, Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 156

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH(\text{piridin-4-ilmetilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son hidrógeno, Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 157

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH(\text{piridin-4-ilmetilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CH_3 , Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 158

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH(\text{piridin-4-ilmetilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CN, Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 159

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH(\text{piridin-4-ilmetilo})$, R^y es Cl, Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 160

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH(\text{piridin-4-ilmetilo})$, R^y es F, Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 161

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R*

y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH(\text{piridin-4-ilmetilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son hidrógeno, Q es CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 162

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH(\text{piridin-4-ilmetilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CH_3 , Q es CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 163

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH(\text{piridin-4-ilmetilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CN, Q es CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 164

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH(\text{piridin-4-ilmetilo})$, R^y es Cl, Q es CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 165

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH(\text{piridin-4-ilmetilo})$, R^y es F, Q es CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 166

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH(\text{piridin-4-ilmetilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son hidrógeno, Q es CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 167

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH(\text{piridin-4-ilmetilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CH_3 , Q es CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 168

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH(\text{piridin-4-ilmetilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CN, Q es CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 169

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH$ (piridin-4-ilmetilo), R^y es Cl, Q es CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 170

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH$ (piridin-4-ilmetilo), R^y es F, Q es CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 171

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH$ (piridin-4-ilmetilo), R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son hidrógeno, Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 172

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH$ (piridin-4-ilmetilo), R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CH_3 , Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 173

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH$ (piridin-4-ilmetilo), R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CN, Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 174

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH$ (piridin-4-ilmetilo), R^y es Cl, Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 175

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH$ (piridin-4-ilmetilo), R^y es F, Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 176

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH$ (piridin-4-ilmetilo), R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son hidrógeno, Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 177

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH$ (piridin-4-ilmetilo), R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CH_3 , Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 178

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH$ (piridin-4-ilmetilo), R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CN, Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 179

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH$ (piridin-4-ilmetilo), R^y es Cl, Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 180

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH$ (piridin-4-ilmetilo), R^y es F, Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 181

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH$ (fenilpropilo), R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son H, Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 182

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH$ (fenilpropilo), R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son H, Q es CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 183

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH$ (fenilpropilo), R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son H, Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 184

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH$ (fenilpropilo), R^y y $R^{y\#}$,

respectivamente, son H, Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 185

Compuestos de las fórmulas $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ y $I-C'$, en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH$ (fenilpropilo), R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son H, Q es CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 186

Compuestos de las fórmulas $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ y $I-C'$, en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH$ (fenilpropilo), R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son H, Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 187

Compuestos de las fórmulas $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ y $I-C'$, en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH$ (fenilpropilo), R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CH_3 , Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 188

Compuestos de las fórmulas $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ y $I-C'$, en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH$ (fenilpropilo), R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CH_3 , Q es CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 189

Compuestos de las fórmulas $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ y $I-C'$, en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH$ (fenilpropilo), R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CH_3 , Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 190

Compuestos de las fórmulas $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ y $I-C'$, en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH$ (fenilpropilo), R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CH_3 , Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 191

Compuestos de las fórmulas $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ y $I-C'$, en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH$ (fenilpropilo), R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CH_3 , Q es CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto

corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 192

Compuestos de las fórmulas $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ y $I-C'$, en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH(\text{fenilpropilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CH_3 , Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 193

Compuestos de las fórmulas $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ y $I-C'$, en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH(\text{piridin-2-ilpropilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son H, Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 194

Compuestos de las fórmulas $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ y $I-C'$, en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH(\text{piridin-2-ilpropilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son H, Q es CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 195

Compuestos de las fórmulas $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ y $I-C'$, en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH(\text{piridin-2-ilpropilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son H, Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 196

Compuestos de las fórmulas $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ y $I-C'$, en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH(\text{piridin-2-ilpropilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son H, Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 197

Compuestos de las fórmulas $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ y $I-C'$, en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH(\text{piridin-2-ilpropilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son H, Q es CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 198

Compuestos de las fórmulas $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ y $I-C'$, en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH(\text{piridin-2-ilpropilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son H, Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 199

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH(\text{piridin-2-ilpropilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CH_3 , Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 200

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH(\text{piridin-2-ilpropilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CH_3 , Q es CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 201

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH(\text{piridin-2-ilpropilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CH_3 , Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 202

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH(\text{piridin-2-ilpropilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CH_3 , Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 203

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH(\text{piridin-2-ilpropilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CH_3 , Q es CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 204

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH(\text{piridin-2-ilpropilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CH_3 , Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 205

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH(\text{piridin-3-ilpropilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son H, Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 206

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH(\text{piridin-3-ilpropilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son H, Q es CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 207

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH(\text{piridin-3-ilpropilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son H, Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 208

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH(\text{piridin-3-ilpropilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son H, Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 209

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH(\text{piridin-3-ilpropilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son H, Q es CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 210

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH(\text{piridin-3-ilpropilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son H, Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 211

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH(\text{piridin-3-ilpropilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CH_3 , Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 212

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH(\text{piridin-3-ilpropilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CH_3 , Q es CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 213

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R*

y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH(\text{piridin-3-ilpropilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CH_3 , Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 214

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH(\text{piridin-3-ilpropilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CH_3 , Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 215

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH(\text{piridin-3-ilpropilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CH_3 , Q es CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 216

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH(\text{piridin-3-ilpropilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CH_3 , Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 217

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH(\text{piridin-4-ilpropilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son H, Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 218

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH(\text{piridin-4-ilpropilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son H, Q es CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 219

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH(\text{piridin-4-ilpropilo})$, R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son H, Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 220

Compuestos de las fórmulas I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A''.*rac*, I-A''.*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B''.*rac*, I-B''.*R* y I-C', en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH(\text{piridin-4-ilpropilo})$, R^y y $R^{y\#}$,

respectivamente, son H, Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 221

Compuestos de las fórmulas $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ y $I-C'$, en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH$ (piridin-4-ilpropilo), R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son H, Q es CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 222

Compuestos de las fórmulas $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ y $I-C'$, en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH$ (piridin-4-ilpropilo), R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son H, Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 223

Compuestos de las fórmulas $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ y $I-C'$, en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH$ (piridin-4-ilpropilo), R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CH_3 , Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 224

Compuestos de las fórmulas $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ y $I-C'$, en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH$ (piridin-4-ilpropilo), R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CH_3 , Q es CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 225

Compuestos de las fórmulas $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ y $I-C'$, en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C=O$, X es $C(O)NH$ (piridin-4-ilpropilo), R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CH_3 , Q es CH_2-CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 226

Compuestos de las fórmulas $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ y $I-C'$, en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH$ (piridin-4-ilpropilo), R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CH_3 , Q es una unión simple, y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 227

Compuestos de las fórmulas $I-A'.rac$, $I-A'.R$, $I-A''.rac$, $I-A''.R$, $I-B'.rac$, $I-B'.R$, $I-B''.rac$, $I-B''.R$ y $I-C'$, en donde el grupo $C(R^{3a}R^{3b})$ es $C(OH)_2$, X es $C(O)NH$ (piridin-4-ilpropilo), R^y y $R^{y\#}$, respectivamente, son CH_3 , Q es CH_2 , y la combinación de R^1 y R^2 para cada compuesto

corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 228

Compuestos de las fórmulas I-A'.rac, I-A'.R, I-A''.rac, I-A''.R, I-B'.rac, I-B'.R, I-B''.rac, I-B''.R y I-C', en donde el grupo C(R^{3a}R^{3b}) es C(OH)₂, X es C(O)NH(piridin-4-ilpropilo), R^y y R^{y#}, respectivamente, son CH₃, Q es CH₂-CH₂, y la combinación de R¹ y R² para cada compuesto corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla A

Nro.	R ¹	R ²
A-1	n-Butilo	Fenilo
A-2	n-Butilo	2-Metilfenilo
A-3	n-Butilo	2-Metoxifenilo
A-4	n-Butilo	2-Clorofenilo
A-5	n-Butilo	2-Fluorofenilo
A-6	n-Butilo	2-Trifluorometilfenilo
A-7	n-Butilo	2-Trifluorometoxifenilo
A-8	n-Butilo	3-Metilfenilo
A-9	n-Butilo	3-Metoxifenilo
A-10	n-Butilo	3-Clorofenilo
A-11	n-Butilo	3-Fluorofenilo
A-12	n-Butilo	3-Trifluorometilfenilo
A-13	n-Butilo	3-Trifluorometoxifenilo
A-14	n-Butilo	3-Cianofenilo
A-15	n-Butilo	3-[(Fenilmetil)oxi]fenilo
A-16	n-Butilo	3-Morfolin-4-ilfenilo
A-17	n-Butilo	3-Pirrolidin-1-ilfenilo
A-18	n-Butilo	4-Metilfenilo
A-19	n-Butilo	4-(1-Metiletil)fenilo
A-20	n-Butilo	4-Metoxifenilo
A-21	n-Butilo	4-Clorofenilo
A-22	n-Butilo	4-Fluorofenilo
A-23	n-Butilo	4-Trifluorometilfenilo
A-24	n-Butilo	4-Dietilaminofenilo
A-25	n-Butilo	4-[(Dietilamino)metil]fenilo
A-26	n-Butilo	4-Cianofenilo

Nro.	R ¹	R ²
A-27	n-Butilo	4-(Piperidin-1-il)fenilo
A-28	n-Butilo	4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenilo
A-29	n-Butilo	4-Pirrolidin-1-ilfenilo
A-30	n-Butilo	4-(1H-Imidazol-1-il)fenilo
A-31	n-Butilo	4-Morfolin-4-ilfenilo
A-32	n-Butilo	2,4-Difluorofenilo
A-33	n-Butilo	2,6-Difluorofenilo
A-34	n-Butilo	3,5-Difluorofenilo
A-35	n-Butilo	2,4-Diclorofenilo
A-36	n-Butilo	2,6-Diclorofenilo
A-37	n-Butilo	3,5-Diclorofenilo
A-38	n-Butilo	2,4-Dimetoxifenilo
A-39	n-Butilo	2,6-Dimetoxifenilo
A-40	n-Butilo	3,5-Dimetoxifenilo
A-41	n-Butilo	2-Cloro-4-fluorofenilo
A-42	n-Butilo	2-Cloro-4-morfolin-4-ilfenilo
A-43	n-Butilo	2-Fluoro-4-morfolin-4-ilfenilo
A-44	n-Butilo	Naft-1-ilo
A-45	n-Butilo	Naft-2-ilo
A-46	n-Butilo	Piridin-2-ilo
A-47	n-Butilo	Piridin-4-ilo
A-48	n-Butilo	Tien-2-ilo
A-49	n-Butilo	2,3-Dihidrobenczo[b]furan-5-ilo
A-50	Isobutilo	Fenilo
A-51	Isobutilo	2-Metilfenilo
A-52	Isobutilo	2-Metoxifenilo
A-53	Isobutilo	2-Clorofenilo
A-54	Isobutilo	2-Fluorofenilo
A-55	Isobutilo	2-Trifluorometilfenilo
A-56	Isobutilo	2-Trifluorometoxifenilo
A-57	Isobutilo	3-Metilfenilo
A-58	Isobutilo	3-Metoxifenilo
A-59	Isobutilo	3-Clorofenilo

Nro.	R ¹	R ²
A-60	Isobutilo	3-Fluorofenilo
A-61	Isobutilo	3-Trifluorometilfenilo
A-62	Isobutilo	3-Trifluorometoxifenilo
A-63	Isobutilo	3-Cianofenilo
A-64	Isobutilo	3-[(Fenilmetil)oxi]fenilo
A-65	Isobutilo	3-Morfolin-4-ilfenilo
A-66	Isobutilo	3-Pirrolidin-1-ilfenilo
A-67	Isobutilo	4-Metilfenilo
A-68	Isobutilo	4-(1-Metiletil)fenilo
A-69	Isobutilo	4-Metoxifenilo
A-70	Isobutilo	4-Clorofenilo
A-71	Isobutilo	4-Fluorofenilo
A-72	Isobutilo	4-Trifluorometilfenilo
A-73	Isobutilo	4-Dietilaminofenilo
A-74	Isobutilo	4-[(Dietilamino)metil]fenilo
A-75	Isobutilo	4-Cianofenilo
A-76	Isobutilo	4-(Piperidin-1-il)fenilo
A-77	Isobutilo	4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenilo
A-78	Isobutilo	4-Pirrolidin-1-ilfenilo
A-79	Isobutilo	4-(1H-Imidazol-1-il)fenilo
A-80	Isobutilo	4-Morfolin-4-ilfenilo
A-81	Isobutilo	2,4-Difluorofenilo
A-82	Isobutilo	2,6-Difluorofenilo
A-83	Isobutilo	3,5-Difluorofenilo
A-84	Isobutilo	2,4-Diclorofenilo
A-85	Isobutilo	2,6-Diclorofenilo
A-86	Isobutilo	3,5-Diclorofenilo
A-87	Isobutilo	2,4-Dimetoxifenilo
A-88	Isobutilo	2,6-Dimetoxifenilo
A-89	Isobutilo	3,5-Dimetoxifenilo
A-90	Isobutilo	2-Cloro-4-fluorofenilo
A-91	Isobutilo	2-Cloro-4-morfolin-4-ilfenilo
A-92	Isobutilo	2-Fluoro-4-morfolin-4-ilfenilo

Nro.	R ¹	R ²
A-93	Isobutilo	Naft-1-ilo
A-94	Isobutilo	Naft-2-ilo
A-95	Isobutilo	Piridin-2-ilo
A-96	Isobutilo	Piridin-4-ilo
A-97	Isobutilo	Tien-2-ilo
A-98	Isobutilo	2,3-Dihidrobenczo[b]furan-5-ilo
A-99	Bencilo	Fenilo
A-100	Bencilo	2-Metilfenilo
A-101	Bencilo	2-Metoxifenilo
A-102	Bencilo	2-Clorofenilo
A-103	Bencilo	2-Fluorofenilo
A-104	Bencilo	2-Trifluorometilfenilo
A-105	Bencilo	2-Trifluorometoxifenilo
A-106	Bencilo	3-Metilfenilo
A-107	Bencilo	3-Metoxifenilo
A-108	Bencilo	3-Clorofenilo
A-109	Bencilo	3-Fluorofenilo
A-110	Bencilo	3-Trifluorometilfenilo
A-111	Bencilo	3-Trifluorometoxifenilo
A-112	Bencilo	3-Cianofenilo
A-113	Bencilo	3-[(Fenilmetil)oxi]fenilo
A-114	Bencilo	3-Morfolin-4-ilfenilo
A-115	Bencilo	3-Pirrolidin-1-ilfenilo
A-116	Bencilo	4-Metilfenilo
A-117	Bencilo	4-(1-Metiletil)fenilo
A-118	Bencilo	4-Metoxifenilo
A-119	Bencilo	4-Clorofenilo
A-120	Bencilo	4-Fluorofenilo
A-121	Bencilo	4-Trifluorometilfenilo
A-122	Bencilo	4-Dietilaminofenilo
A-123	Bencilo	4-[(Dietilamino)metil]fenilo
A-124	Bencilo	4-Cianofenilo
A-125	Bencilo	4-(Piperidin-1-il)fenilo

Nro.	R ¹	R ²
A-126	Bencilo	4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenilo
A-127	Bencilo	4-Pirrolidin-1-ilfenilo
A-128	Bencilo	4-(1H-Imidazol-1-il)fenilo
A-129	Bencilo	4-Morfolin-4-ilfenilo
A-130	Bencilo	2,4-Difluorofenilo
A-131	Bencilo	2,6-Difluorofenilo
A-132	Bencilo	3,5-Difluorofenilo
A-133	Bencilo	2,4-Diclorofenilo
A-134	Bencilo	2,6-Diclorofenilo
A-135	Bencilo	3,5-Diclorofenilo
A-136	Bencilo	2,4-Dimetoxifenilo
A-137	Bencilo	2,6-Dimetoxifenilo
A-138	Bencilo	3,5-Dimetoxifenilo
A-139	Bencilo	2-Cloro-4-fluorofenilo
A-140	Bencilo	2-Cloro-4-morfolin-4-ilfenilo
A-141	Bencilo	2-Fluoro-4-morfolin-4-ilfenilo
A-142	Bencilo	Naft-1-ilo
A-143	Bencilo	Naft-2-ilo
A-144	Bencilo	Piridin-2-ilo
A-145	Bencilo	Piridin-4-ilo
A-146	Bencilo	Tien-2-ilo
A-147	Bencilo	2,3-Dihidrobenczo[b]furan-5-ilo
A-148	4-Clorobencilo	Fenilo
A-149	4-Clorobencilo	2-Metilfenilo
A-150	4-Clorobencilo	2-Metoxifenilo
A-151	4-Clorobencilo	2-Clorofenilo
A-152	4-Clorobencilo	2-Fluorofenilo
A-153	4-Clorobencilo	2-Trifluorometilfenilo
A-154	4-Clorobencilo	2-Trifluorometoxifenilo
A-155	4-Clorobencilo	3-Metilfenilo
A-156	4-Clorobencilo	3-Metoxifenilo
A-157	4-Clorobencilo	3-Clorofenilo
A-158	4-Clorobencilo	3-Fluorofenilo

Nro.	R ¹	R ²
A-159	4-Clorobencilo	3-Trifluorometilfenilo
A-160	4-Clorobencilo	3-Trifluorometoxifenilo
A-161	4-Clorobencilo	3-Cianofenilo
A-162	4-Clorobencilo	3-[(Fenilmetil)oxi]fenilo
A-163	4-Clorobencilo	3-Morfolin-4-ilfenilo
A-164	4-Clorobencilo	3-Pirrolidin-1-ilfenilo
A-165	4-Clorobencilo	4-Metilfenilo
A-166	4-Clorobencilo	4-(1-Metiletil)fenilo
A-167	4-Clorobencilo	4-Metoxifenilo
A-168	4-Clorobencilo	4-Clorofenilo
A-169	4-Clorobencilo	4-Fluorofenilo
A-170	4-Clorobencilo	4-Trifluorometilfenilo
A-171	4-Clorobencilo	4-Dietilaminofenilo
A-172	4-Clorobencilo	4-[(Dietilamino)metil]fenilo
A-173	4-Clorobencilo	4-Cianofenilo
A-174	4-Clorobencilo	4-(Piperidin-1-il)fenilo
A-175	4-Clorobencilo	4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenilo
A-176	4-Clorobencilo	4-Pirrolidin-1-ilfenilo
A-177	4-Clorobencilo	4-(1H-Imidazol-1-il)fenilo
A-178	4-Clorobencilo	4-Morfolin-4-ilfenilo
A-179	4-Clorobencilo	2,4-Difluorofenilo
A-180	4-Clorobencilo	2,6-Difluorofenilo
A-181	4-Clorobencilo	3,5-Difluorofenilo
A-182	4-Clorobencilo	2,4-Diclorofenilo
A-183	4-Clorobencilo	2,6-Diclorofenilo
A-184	4-Clorobencilo	3,5-Diclorofenilo
A-185	4-Clorobencilo	2,4-Dimetoxifenilo
A-186	4-Clorobencilo	2,6-Dimetoxifenilo
A-187	4-Clorobencilo	3,5-Dimetoxifenilo
A-188	4-Clorobencilo	2-Cloro-4-fluorofenilo
A-189	4-Clorobencilo	2-Cloro-4-morfolin-4-ilfenilo
A-190	4-Clorobencilo	2-Fluoro-4-morfolin-4-ilfenilo
A-191	4-Clorobencilo	Naft-1-ilo

Nro.	R ¹	R ²
A-192	4-Clorobencilo	Naft-2-ilo
A-193	4-Clorobencilo	Piridin-2-ilo
A-194	4-Clorobencilo	Piridin-4-ilo
A-195	4-Clorobencilo	Tien-2-ilo
A-196	4-Clorobencilo	2,3-Dihidrobenzo[b]furan-5-ilo
A-197	4-Metoxibencilo	Fenilo
A-198	4-Metoxibencilo	2-Metilfenilo
A-199	4-Metoxibencilo	2-Metoxifenilo
A-200	4-Metoxibencilo	2-Clorofenilo
A-201	4-Metoxibencilo	2-Fluorofenilo
A-202	4-Metoxibencilo	2-Trifluorometilfenilo
A-203	4-Metoxibencilo	2-Trifluorometoxifenilo
A-204	4-Metoxibencilo	3-Metilfenilo
A-205	4-Metoxibencilo	3-Metoxifenilo
A-206	4-Metoxibencilo	3-Clorofenilo
A-207	4-Metoxibencilo	3-Fluorofenilo
A-208	4-Metoxibencilo	3-Trifluorometilfenilo
A-209	4-Metoxibencilo	3-Trifluorometoxifenilo
A-210	4-Metoxibencilo	3-Cianofenilo
A-211	4-Metoxibencilo	3-[(Fenilmetil)oxi]fenilo
A-212	4-Metoxibencilo	3-Morfolin-4-ilfenilo
A-213	4-Metoxibencilo	3-Pirrolidin-1-ilfenilo
A-214	4-Metoxibencilo	4-Metilfenilo
A-215	4-Metoxibencilo	4-(1-Metiletil)fenilo
A-216	4-Metoxibencilo	4-Metoxifenilo
A-217	4-Metoxibencilo	4-Clorofenilo
A-218	4-Metoxibencilo	4-Fluorofenilo
A-219	4-Metoxibencilo	4-Trifluorometilfenilo
A-220	4-Metoxibencilo	4-Dietilaminofenilo
A-221	4-Metoxibencilo	4-[(Dietilamino)metil]fenilo
A-222	4-Metoxibencilo	4-Cianofenilo
A-223	4-Metoxibencilo	4-(Piperidin-1-il)fenilo
A-224	4-Metoxibencilo	4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenilo

Nro.	R ¹	R ²
A-225	4-Metoxibencilo	4-Pirrolidin-1-ilfenilo
A-226	4-Metoxibencilo	4-(1H-Imidazol-1-il)fenilo
A-227	4-Metoxibencilo	4-Morfolin-4-ilfenilo
A-228	4-Metoxibencilo	2,4-Difluorofenilo
A-229	4-Metoxibencilo	2,6-Difluorofenilo
A-230	4-Metoxibencilo	3,5-Difluorofenilo
A-231	4-Metoxibencilo	2,4-Diclorofenilo
A-232	4-Metoxibencilo	2,6-Diclorofenilo
A-233	4-Metoxibencilo	3,5-Diclorofenilo
A-234	4-Metoxibencilo	2,4-Dimetoxifenilo
A-235	4-Metoxibencilo	2,6-Dimetoxifenilo
A-236	4-Metoxibencilo	3,5-Dimetoxifenilo
A-237	4-Metoxibencilo	2-Cloro-4-fluorofenilo
A-238	4-Metoxibencilo	2-Cloro-4-morfolin-4-ilfenilo
A-239	4-Metoxibencilo	2-Fluoro-4-morfolin-4-ilfenilo
A-240	4-Metoxibencilo	Naft-1-ilo
A-241	4-Metoxibencilo	Naft-2-ilo
A-242	4-Metoxibencilo	Piridin-2-ilo
A-243	4-Metoxibencilo	Piridin-4-ilo
A-244	4-Metoxibencilo	Tien-2-ilo
A-245	4-Metoxibencilo	2,3-Dihidrobenczo[b]furan-5-ilo
A-246	Ciclohexilmetilo	Fenilo
A-247	Ciclohexilmetilo	2-Metilfenilo
A-248	Ciclohexilmetilo	2-Metoxifenilo
A-249	Ciclohexilmetilo	2-Clorofenilo
A-250	Ciclohexilmetilo	2-Fluorofenilo
A-251	Ciclohexilmetilo	2-Trifluorometilfenilo
A-252	Ciclohexilmetilo	2-Trifluorometoxifenilo
A-253	Ciclohexilmetilo	3-Metilfenilo
A-254	Ciclohexilmetilo	3-Metoxifenilo
A-255	Ciclohexilmetilo	3-Clorofenilo
A-256	Ciclohexilmetilo	3-Fluorofenilo
A-257	Ciclohexilmetilo	3-Trifluorometilfenilo

Nro.	R ¹	R ²
A-258	Ciclohexilmetilo	3-Trifluorometoxifenilo
A-259	Ciclohexilmetilo	3-Cianofenilo
A-260	Ciclohexilmetilo	3-[(Fenilmetil)oxi]fenilo
A-261	Ciclohexilmetilo	3-Morfolin-4-ilfenilo
A-262	Ciclohexilmetilo	3-Pirrolidin-1-ilfenilo
A-263	Ciclohexilmetilo	4-Metilfenilo
A-264	Ciclohexilmetilo	4-(1-Metiletil)fenilo
A-265	Ciclohexilmetilo	4-Metoxifenilo
A-266	Ciclohexilmetilo	4-Clorofenilo
A-267	Ciclohexilmetilo	4-Fluorofenilo
A-268	Ciclohexilmetilo	4-Trifluorometilfenilo
A-269	Ciclohexilmetilo	4-Dietilaminofenilo
A-270	Ciclohexilmetilo	4-[(Dietilamino)metil]fenilo
A-271	Ciclohexilmetilo	4-Cianofenilo
A-272	Ciclohexilmetilo	4-(Piperidin-1-il)fenilo
A-273	Ciclohexilmetilo	4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenilo
A-274	Ciclohexilmetilo	4-Pirrolidin-1-ilfenilo
A-275	Ciclohexilmetilo	4-(1H-Imidazol-1-il)fenilo
A-276	Ciclohexilmetilo	4-Morfolin-4-ilfenilo
A-277	Ciclohexilmetilo	2,4-Difluorofenilo
A-278	Ciclohexilmetilo	2,6-Difluorofenilo
A-279	Ciclohexilmetilo	3,5-Difluorofenilo
A-280	Ciclohexilmetilo	2,4-Diclorofenilo
A-281	Ciclohexilmetilo	2,6-Diclorofenilo
A-282	Ciclohexilmetilo	3,5-Diclorofenilo
A-283	Ciclohexilmetilo	2,4-Dimetoxifenilo
A-284	Ciclohexilmetilo	2,6-Dimetoxifenilo
A-285	Ciclohexilmetilo	3,5-Dimetoxifenilo
A-286	Ciclohexilmetilo	2-Cloro-4-fluorofenilo
A-287	Ciclohexilmetilo	2-Cloro-4-morfolin-4-ilfenilo
A-288	Ciclohexilmetilo	2-Fluoro-4-morfolin-4-ilfenilo
A-289	Ciclohexilmetilo	Naft-1-ilo
A-290	Ciclohexilmetilo	Naft-2-ilo

Nro.	R ¹	R ²
A-291	Ciclohexilmetilo	Piridin-2-ilo
A-292	Ciclohexilmetilo	Piridin-4-ilo
A-293	Ciclohexilmetilo	Tien-2-ilo
A-294	Ciclohexilmetilo	2,3-Dihidrobenczo[b]furan-5-ilo
A-295	2-Tienilmetilo	Fenilo
A-296	2-Tienilmetilo	2-Metilfenilo
A-297	2-Tienilmetilo	2-Metoxifenilo
A-298	2-Tienilmetilo	2-Clorofenilo
A-299	2-Tienilmetilo	2-Fluorofenilo
A-300	2-Tienilmetilo	2-Trifluorometilfenilo
A-301	2-Tienilmetilo	2-Trifluorometoxifenilo
A-302	2-Tienilmetilo	3-Metilfenilo
A-303	2-Tienilmetilo	3-Metoxifenilo
A-304	2-Tienilmetilo	3-Clorofenilo
A-305	2-Tienilmetilo	3-Fluorofenilo
A-306	2-Tienilmetilo	3-Trifluorometilfenilo
A-307	2-Tienilmetilo	3-Trifluorometoxifenilo
A-308	2-Tienilmetilo	3-Cianofenilo
A-309	2-Tienilmetilo	3-[(Fenilmetil)oxi]fenilo
A-310	2-Tienilmetilo	3-Morfolin-4-ilfenilo
A-311	2-Tienilmetilo	3-Pirrolidin-1-ilfenilo
A-312	2-Tienilmetilo	4-Metilfenilo
A-313	2-Tienilmetilo	4-(1-Metiletil)fenilo
A-314	2-Tienilmetilo	4-Metoxifenilo
A-315	2-Tienilmetilo	4-Clorofenilo
A-316	2-Tienilmetilo	4-Fluorofenilo
A-317	2-Tienilmetilo	4-Trifluorometilfenilo
A-318	2-Tienilmetilo	4-Dietilaminofenilo
A-319	2-Tienilmetilo	4-[(Dietilamino)metil]fenilo
A-320	2-Tienilmetilo	4-Cianofenilo
A-321	2-Tienilmetilo	4-(Piperidin-1-il)fenilo
A-322	2-Tienilmetilo	4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenilo
A-323	2-Tienilmetilo	4-Pirrolidin-1-ilfenilo

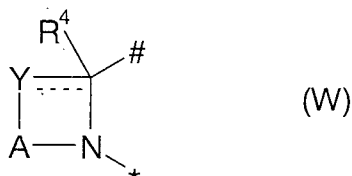
Nro.	R ¹	R ²
A-324	2-Tienilmetilo	4-(1H-Imidazol-1-il)fenilo
A-325	2-Tienilmetilo	4-Morfolin-4-ilfenilo
A-326	2-Tienilmetilo	2,4-Difluorofenilo
A-327	2-Tienilmetilo	2,6-Difluorofenilo
A-328	2-Tienilmetilo	3,5-Difluorofenilo
A-329	2-Tienilmetilo	2,4-Diclorofenilo
A-330	2-Tienilmetilo	2,6-Diclorofenilo
A-331	2-Tienilmetilo	3,5-Diclorofenilo
A-332	2-Tienilmetilo	2,4-Dimetoxifenilo
A-333	2-Tienilmetilo	2,6-Dimetoxifenilo
A-334	2-Tienilmetilo	3,5-Dimetoxifenilo
A-335	2-Tienilmetilo	2-Cloro-4-fluorofenilo
A-336	2-Tienilmetilo	2-Cloro-4-morfolin-4-ilfenilo
A-337	2-Tienilmetilo	2-Fluoro-4-morfolin-4-ilfenilo
A-338	2-Tienilmetilo	Naft-1-ilo
A-339	2-Tienilmetilo	Naft-2-ilo
A-340	2-Tienilmetilo	Piridin-2-ilo
A-341	2-Tienilmetilo	Piridin-4-ilo
A-342	2-Tienilmetilo	Tien-2-ilo
A-343	2-Tienilmetilo	2,3-Dihidrobenczo[b]furan-5-ilo
A-344	Piridin-3-ilmetilo	Fenilo
A-345	Piridin-3-ilmetilo	2-Metilfenilo
A-346	Piridin-3-ilmetilo	2-Metoxifenilo
A-347	Piridin-3-ilmetilo	2-Clorofenilo
A-348	Piridin-3-ilmetilo	2-Fluorofenilo
A-349	Piridin-3-ilmetilo	2-Trifluorometilfenilo
A-350	Piridin-3-ilmetilo	2-Trifluorometoxifenilo
A-351	Piridin-3-ilmetilo	3-Metilfenilo
A-352	Piridin-3-ilmetilo	3-Metoxifenilo
A-353	Piridin-3-ilmetilo	3-Clorofenilo
A-354	Piridin-3-ilmetilo	3-Fluorofenilo
A-355	Piridin-3-ilmetilo	3-Trifluorometilfenilo
A-356	Piridin-3-ilmetilo	3-Trifluorometoxifenilo

Nro.	R ¹	R ²
A-357	Piridin-3-ilmetilo	3-Cianofenilo
A-358	Piridin-3-ilmetilo	3-[(Fenilmetil)oxi]fenilo
A-359	Piridin-3-ilmetilo	3-Morfolin-4-ilfenilo
A-360	Piridin-3-ilmetilo	3-Pirrolidin-1-ilfenilo
A-361	Piridin-3-ilmetilo	4-Metilfenilo
A-362	Piridin-3-ilmetilo	4-(1-Metiletil)fenilo
A-363	Piridin-3-ilmetilo	4-Metoxifenilo
A-364	Piridin-3-ilmetilo	4-Clorofenilo
A-365	Piridin-3-ilmetilo	4-Fluorofenilo
A-366	Piridin-3-ilmetilo	4-Trifluorometilfenilo
A-367	Piridin-3-ilmetilo	4-Dietilaminofenilo
A-368	Piridin-3-ilmetilo	4-[(Dietilamino)metil]fenilo
A-369	Piridin-3-ilmetilo	4-Cianofenilo
A-370	Piridin-3-ilmetilo	4-(Piperidin-1-il)fenilo
A-371	Piridin-3-ilmetilo	4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenilo
A-372	Piridin-3-ilmetilo	4-Pirrolidin-1-ilfenilo
A-373	Piridin-3-ilmetilo	4-(1H-Imidazol-1-il)fenilo
A-374	Piridin-3-ilmetilo	4-Morfolin-4-ilfenilo
A-375	Piridin-3-ilmetilo	2,4-Difluorofenilo
A-376	Piridin-3-ilmetilo	2,6-Difluorofenilo
A-377	Piridin-3-ilmetilo	3,5-Difluorofenilo
A-378	Piridin-3-ilmetilo	2,4-Diclorofenilo
A-379	Piridin-3-ilmetilo	2,6-Diclorofenilo
A-380	Piridin-3-ilmetilo	3,5-Diclorofenilo
A-381	Piridin-3-ilmetilo	2,4-Dimetoxifenilo
A-382	Piridin-3-ilmetilo	2,6-Dimetoxifenilo
A-383	Piridin-3-ilmetilo	3,5-Dimetoxifenilo
A-384	Piridin-3-ilmetilo	2-Cloro-4-fluorofenilo
A-385	Piridin-3-ilmetilo	2-Cloro-4-morfolin-4-ilfenilo
A-386	Piridin-3-ilmetilo	2-Fluoro-4-morfolin-4-ilfenilo
A-387	Piridin-3-ilmetilo	Naft-1-ilo
A-388	Piridin-3-ilmetilo	Naft-2-ilo
A-389	Piridin-3-ilmetilo	Piridin-2-ilo

Nro.	R ¹	R ²
A-390	Piridin-3-ilmetilo	Piridin-4-ilo
A-391	Piridin-3-ilmetilo	Tien-2-ilo
A-392	Piridin-3-ilmetilo	2,3-Dihidrobenczo[b]furan-5-ilo

Los compuestos de la invención de la fórmula general I y las materias primas requeridas que se utilizan para prepararlos se pueden preparar de manera análoga a procesos conocidos de la química orgánica según se describen en trabajos estándar de química orgánica, por ejemplo Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie", Thieme-Verlag, Stuttgart, Jerry March "Advanced Organic Chemistry", 5ª edición, Wiley & Sons y la literatura que se cita en los mismos, y R. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", 2ª edición, Weinheim, 1999 y la literatura que se cita allí. Los compuestos de la invención de la fórmula general I se preparan con ventaja usando los métodos que se describen a continuación y/o en la sección sobre experimentos.

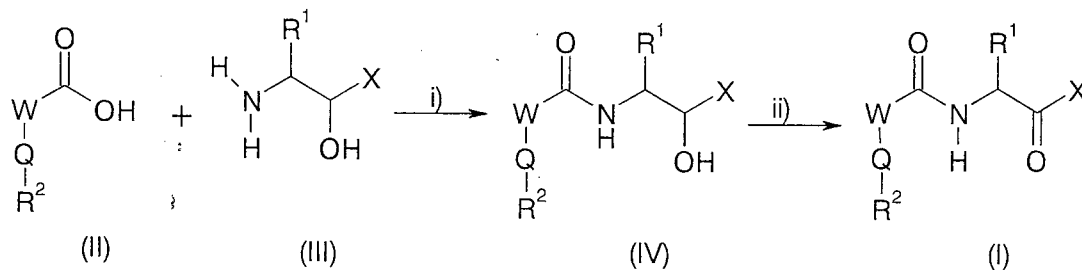
En lo siguiente, las variables R¹, R², Q, y X muestran los significados que se mencionan anteriormente y la variable W representa el di-radical:



en el cual R⁴, e Y A son según se los definió aquí y donde * indica el punto de unión a Q, mientras que # indica el punto de unión al grupo carbonilo.

Los compuestos con la fórmula I se pueden preparar de manera análoga a los esquemas y métodos descritos en WO 99/54305 y WO 2008/080969.

Esquema 1:



Como se muestra en el Esquema 1, en un primer paso i), se convierte un ácido carboxílico II en una correspondiente hidroxi amida IV por reacción con un alcohol amino III. Con respecto a esto, normalmente se utilizan métodos convencionales para acoplar de péptidos, según se describen por ejemplo en R.C. Larock, Comprehensive Organic

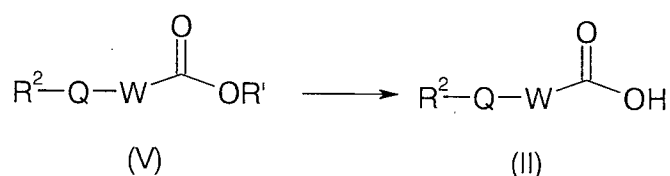
Transformations, VCH Publisher, 1989, páginas 972-976, o en Houben-Weil, Methoden der organischen Chemie, 4ª edición, E5, Cap. V. Puede ser ventajoso activar en primer lugar el ácido carboxílico II. Para este propósito, por ejemplo, el ácido carboxílico II se hace reaccionar con una carbodiimida tal como dicitclohexilcarbodiimida (DCC) o 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) en presencia de hidroxibenzotriazol (HOBt), nitrofenol, pentafluorofenol, 2,4,5-triclorofenol o N-hidroxisuccinimida, para obtener un éster activado IIa. Una alternativa al uso de dicitclohexilcarbodiimida (DCC) o 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) es el uso de hexafluorofosfato 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU). También puede ser ventajoso preparar el éster activado IIa en presencia de una base, por ejemplo una amina terciaria. El éster activado IIa a continuación se hace reaccionar con el alcohol amino de la fórmula III o su sal hidrohalogenuro para dar la hidroxí amida IV. La reacción normalmente sucede en solventes inertes anhidros tales como hidrocarburos clorados, por ejemplo diclorometano o dicloroetano, éteres, por ejemplo tetrahidrofurano o 1,4-dioxano o carboxamidas, por ejemplo N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metilpirrolidona. El Paso i) normalmente se lleva a cabo a temperaturas dentro del rango entre -20°C y +25°C.

A continuación, en un segundo paso ii), el compuesto hidroxí amida IV se oxida para dar el compuesto carboxamida I. Diversas reacciones de oxidación convencionales son apropiadas para esto (véase R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, página 604 y siguientes) tales como, por ejemplo, la oxidación de Swern y oxidaciones análogas a la de Swern (T.T. Tidwell, Synthesis 1990, pp. 857-870) o la oxidación de Pfitzner-Moffatt. Los agentes oxidantes apropiados son dimetil sulfóxido (DMSO) en combinación con dicitclohexilcarbodiimida o 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, dimetil sulfóxido en combinación con el complejo piridina-SO₃ o dimetil sulfóxido en combinación con cloruro de oxalilo, hipoclorito de sodio/TEMPO (S. L. Harbenson et al., J. Med. Chem. 1994, 37, 2918-2929), y reactivos de yodo con su valencia más alta como el ácido 2-yodoxibenzoico (IBX) (J. Org. Chem. **1995**, 60, 7272), el reactivo de Dess-Martin (J. Org. Chem. 1983, 48, 4155) o IBX soportado sobre un polímero (H.S Jang, Tetrahedron Lett. 2007, 48, 3731-3734). Dependiendo del agente oxidante que se use, la oxidación del compuesto hidroxí amida IV se lleva a cabo a temperaturas de entre -50 y +25°C.

Si no se pueden obtener comercialmente los amino alcoholes III se pueden preparar por procesos que se divulgan en la literatura (para derivados ácido amino hidroxí carboxílicos, véase, por ejemplo, S. L. Harbenson et al., J. Med. Chem. 1994, 37, 2918-2929 o J. P. Burkhardt et al., Tetrahedron Lett. 1988, 29, 3433-3436) o por los métodos y procedimientos descritos en WO 2008/08969.

El ácido carboxílico II se puede preparar de acuerdo con el Esquema 2 hidrolizando el éster carboxílico V con ácidos o bases en las condiciones que se acostumbra utilizar generalmente. La hidrólisis preferiblemente sucede con bases tales como hidróxidos de metal alcalino o metal alcalino térreo, por ejemplo hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio en un medio acuoso o en una mezcla de agua y solventes orgánicos, por ejemplo alcoholes tales como metanol o etanol, éteres tales como tetrahidrofurano o dioxano, a la temperatura ambiente o a una alta temperatura tal como 25-100°C.

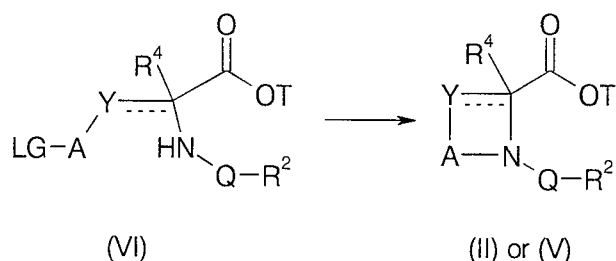
Esquema 2:



En el Esquema 2, R², Q y W tienen los significados que se mencionan anteriormente. En la fórmula V, R¹ es por ejemplo alquilo, arilo o arilalquilo, preferiblemente C₁-C₆-alquilo o bencilo.

En general, los ácidos carboxílicos de fórmula II o los ésteres de fórmula V se pueden obtener comercialmente o se pueden preparar usando reacciones estándar para el cierre del anillo o métodos generales para la alquilación o arilación empleando las materias primas apropiadas tal como se muestra en los Esquemas 3, 5 y 6.

Esquema 3:

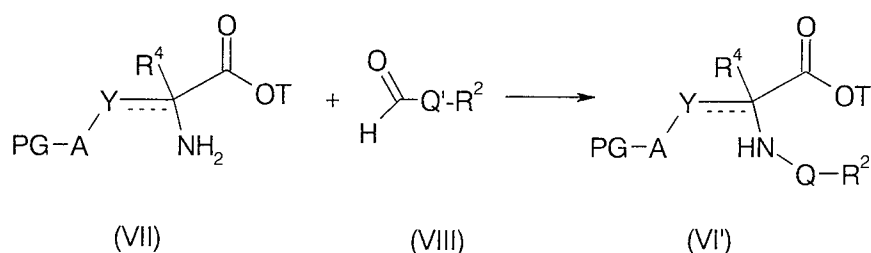


En el Esquema 3, T es hidrógeno o un R' variable según se lo definió antes y LG representa un grupo saliente tal como halógeno si A es CO, SO o SO₂, o, si A es CO, OH, OR'', O(C)OR''', halógeno o N-imidazol (R'' es por ejemplo un grupo activador de un éster activo según se describe más adelante y R''' es por ejemplo alquilo, arilo o arilalquilo). En el caso en que A-LG es CO-OH puede ser ventajoso activar primero el ácido carboxílico VI usando métodos estándar. Para este propósito, por ejemplo el ácido carboxílico VI se hace reaccionar con una carbodiimida tal como dicitclohexilcarbodiimida (DCC) o 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) en presencia de hidroxibenzotriazol (HOBt), nitrofenol, pentafluorofenol, 2,4,5-triclorofenol o N-hidroxisuccinimida, para obtener un éster activado VIa, que usualmente se cicliza para dar el compuesto V deseado. Algunas

reacciones de ciclización representativas se describen por ejemplo en H. McAlonan et al., *Tetrahedron Asymmetry* 1995, 6(1), 239-244; S. Marzolin et al., *Synthetic Communications* 1998, 28(19), 3619-3624; B. Debnath et al., *Internet Electronic Journal of Molecular Design* 2005, 4(6), 393-412; S. Samanta et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2004, 12(6), 1413-1423; K. Srikanth et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2002, 10(7), 2119-2131; y D. Goswami et al., *Pharmazie* 2001, 56(5), 366-371.

Los compuestos de la fórmula VI', en los cuales Q es una unidad Alk'-Z, según se lo definió antes, e Y es CH₂-CH₂, CH₂-CH₂-CH₂ o CH=CH-CH=, se puede preparar de acuerdo con la síntesis que se muestra en el Esquema 4.

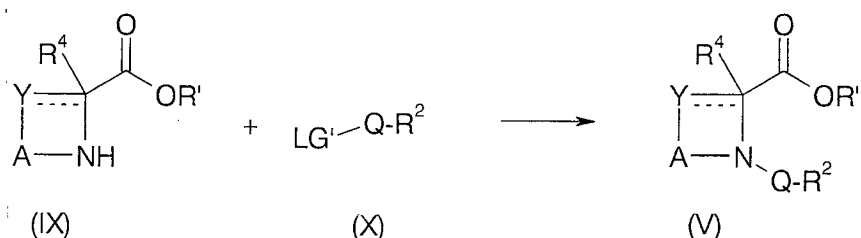
Esquema 4:



En el Esquema 4, PG es un grupo protector apropiado y Q' representa una unidad Alk'-Z donde Alk' es Alk menos un grupo metileno. Como se muestra en el Esquema 4 un derivado ácido 2-amino carboxílico VII se convierte en la amina secundaria VI' por aminación reductiva con un aldehído VIII usando un agente reductor tal como NaBH₄. La reacción se puede llevar a cabo en un proceso en un solo paso o, como alternativa, en dos pasos separados formando inicialmente los reactivos de la base Schiff VII y VIII seguido de reducción. Las materias primas de la fórmula VII que son apropiadas, como por ejemplo el ácido glutámico, se puede adquirir o bien se lo puede preparar por métodos generalmente conocidos.

Como alternativa, los ésteres carboxílicos de la fórmula V, en los cuales Q es una unidad Alk'-Z, según se la definió antes, se pueden preparar según se resume en el Esquema 5 alquilando el grupo amino de un precursor IX usando métodos estándar.

Esquema 5:

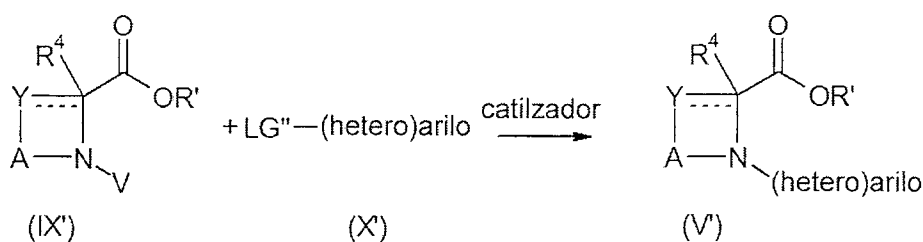


En el Esquema 5, la variable LG' representa un grupo saliente, como por ejemplo halógeno, tosilato o triflato. En general, es necesaria la presencia de una base orgánica o inorgánica tal como trietilamina, DIPEA, KOTBu, K₂CO₃, Cs₂CO₃ o NaH. Como un ejemplo,

se puede obtener un éster V donde el sustituyente $Q-R^2$ es bencilo haciendo reaccionar a la correspondiente amina secundaria IX con bromuro de bencilo X en presencia de carbonato de potasio en DMF a la temperatura ambiente. Algunos métodos representativos para la conversión de un precursor IX se describen por ejemplo en T. Simandan et al., *Synth Commun* 1996, 26(9), 1827; P. Cauliez et al., *J. Heterocyclic Chem.* 1991, 28(4), 1143-1146; R. F. Menezes et al., *Tetrahedron Lett.* 1989, 30(25), 3295-3298; T. Itoh et al., *Tetrahedron* 2003, 59(19), 3527-3536 y *Tetrahedron* 2001, 57(34), 7277-7289.

Los compuestos con la fórmula V donde Q es una unión simple y R^2 es arilo o heteroarilo, que de aquí en adelante se denominarán compuestos con la fórmula V', se pueden preparar usando una reacción de acoplamiento C-N catalizada por metal de transición, empleando el éster IX' y el compuesto (hetero)arilo X', tal como se muestra en el Esquema 6.

Esquema 6:



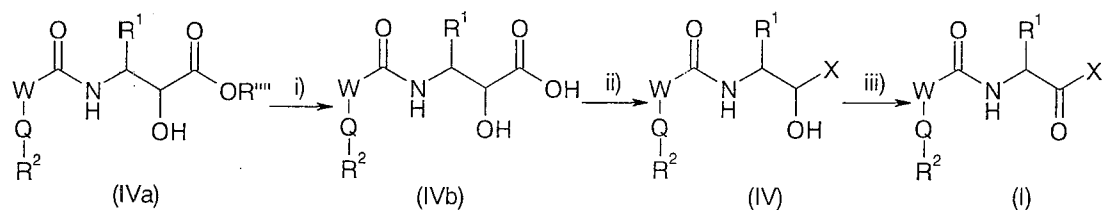
En el Esquema 6, LG^{''} representa un grupo saliente como halógeno o triflato que se sabe que puede ser desplazado en reacciones catalizadas por metales de transición. La variable V representa al grupo complementario necesario y es usualmente hidrógeno. Los catalizadores apropiados para dichas reacciones son por ejemplo los complejos de paladio que comprenden Pd(0) o Pd(II) y un ligando fosfina tal como 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos), según se describe por ejemplo en Guram et al., *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* 1995, 34, 1348. Como alternativa, también se pueden utilizar complejos de Cu(I) tales como Cu(1,10-fenantrolina)(PPh₃)Br para catalizar dichas reacciones, por ejemplo tal como se conocen de Gujadhur et al. *Org. Lett.* 2001, 2, 4315. Junto con el catalizador, las reacciones de acuerdo con el Esquema 3 generalmente también incluyen una base, como por ejemplo t-butoxido de potasio o carbonato de cesio, y usualmente se llevan a cabo a altas temperaturas.

Los compuestos de la fórmula I donde X es $-C(O)N(R^{x4})-(C_1-C_6\text{-alquileo})-NR^{x2}R^{x3}$ o es $-C(O)N(R^{x4})NR^{x2}R^{x3}$ donde R^{x2} , R^{x3} y R^{x4} tienen los significados que se mencionaron anteriormente también se pueden preparar haciendo reaccionar compuestos de la fórmula I donde X es COOH con compuestos hidrazina de la fórmula $NH(R^{x4})NR^{x2}R^{x3}$ o diaminas

de la fórmula $\text{NH}(\text{R}^{\text{x4}})-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{-alquileno})-\text{NR}^{\text{x2}}\text{R}^{\text{x3}}$. La reacción se puede llevar a cabo usando métodos análogos a aquellos descritos para la reacción de acoplamiento del paso i) en el Esquema 1.

Como alternativa, los compuestos de la fórmula I en los cuales X es $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{\text{x2}}\text{R}^{\text{x3}}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{\text{x4}})-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{-alquileno})-\text{NR}^{\text{x2}}\text{R}^{\text{x3}}$ o $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{\text{x4}})-\text{NR}^{\text{x2}}\text{R}^{\text{x3}}$, también se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 7.

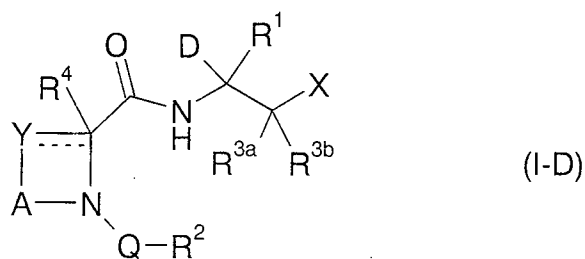
Esquema 7:



Tal como se muestra en el Esquema 7, en un primer paso i), un éster carboxílico de la fórmula IVa (R^{m} es por ejemplo alquilo, arilo o arilalquilo, preferiblemente C_1-C_6 -alquilo o bencilo) preparado de acuerdo con el Esquema 1 se hidroliza para dar el correspondiente ácido carboxílico IVb, que en el paso ii) se hace reaccionar con una amina $\text{HNR}^{\text{x2}}\text{R}^{\text{x3}}$, $\text{HN}(\text{R}^{\text{x4}})-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{-alquileno})-\text{NR}^{\text{x2}}\text{R}^{\text{x3}}$ o $\text{HN}(\text{R}^{\text{x4}})-\text{NR}^{\text{x2}}\text{R}^{\text{x3}}$ para dar amidas de la fórmula general IV usando métodos de acoplamiento convencionales según se describió anteriormente. La oxidación final (paso iii) se consigue según se resumió anteriormente.

Además, derivados imidazolidinona con las fórmulas V, IX o IX' en los cuales Y es una unidad $\text{N}(\text{R}^{\text{y#}})-\text{CH}_2$ o $\text{N}(\text{R}^{\text{y#}})-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ se pueden preparar por ejemplo haciendo reaccionar a los correspondientes precursores derivados de ácido 2,3-diamino propiónico o ácido 2,4-diamino butírico con fosgeno o un equivalente del mismo en presencia de una base, como por ejemplo trietilamina. Se puede introducir un sustituyente $\text{R}^{\text{y#}}$ diferente del hidrógeno ya sea antes o después de esta reacción de cierre del anillo usando procedimientos estándar bien establecidos. Las materias primas apropiadas para esta ruta de síntesis hacia los compuestos VI' y VI son, además de los precursores diamino ácidos mencionados, también sus derivados con dos grupos protectores de amino diferentes o solo uno.

De acuerdo con un aspecto de la invención, el átomo de hidrógeno unido al átomo de carbono donde está el radical R^1 de un compuesto I es reemplazado por un átomo de deuterio, como se muestra en la siguiente fórmula I-D. En la fórmula I-D R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^4 , A, Y, Q y X tienen los significados que se mencionaron anteriormente.



Los compuestos con la fórmula I-D se pueden preparar de manera análoga a los métodos descritos por F. Maltais et al., J. Med. Chem. **2009**, 52 (24), 7993-8001 (DOI 10.1021/jm901023f). El grado de deuteración en dicha posición usualmente supera al 80%, preferiblemente supera al 90% y en particular supera al 95%. Los compuestos deuterados con la fórmula I-D frecuentemente muestran una estabilidad mucho mayor contra la racemización que sus contrapartes de fórmula I, probablemente debido a un efecto isotópico cinético (véase F. Maltais et al., J. Med. Chem. **2009**, 52 (24), 7993-8001).

Las mezclas de reacción se recogen de una manera convencional, por ejemplo mezclándolas con agua, separando las fases y, donde sea apropiado, purificando los productos en bruto por cromatografía. Los intermediarios y productos finales en algunos casos se obtienen en la forma de aceites viscosos incoloros o de color amarillado pálido, que se liberan de volátiles o se purifican bajo presión reducida y a una temperatura moderadamente alta. Si los intermediarios y productos finales se obtienen como sólidos, la purificación también se puede realizar por recristalización o digestión.

Si los compuestos I individuales no se pueden obtener por las rutas descritas anteriormente, los mismos se pueden preparar por derivatización de otros compuestos I.

Los compuestos de la invención muestran valores K_i extremadamente bajos con respecto a la inhibición de calpaína y por lo tanto permiten una eficiente inhibición de la calpaína, especialmente calpaína I, a bajos niveles en suero. Los compuestos de la invención normalmente muestran valores K_i con relación a la inhibición *in vitro* de calpaína de < 600 nM, en particular < 100 nM y específicamente ≤ 50 nM. Por lo tanto, los compuestos de la invención son particularmente apropiados para el tratamiento de trastornos asociados con una alta actividad de calpaína.

Además, los compuestos de la invención son inhibidores selectivos de calpaína, es decir la inhibición de otras cisteína proteasas tales como cathepsina B, cathepsina K, cathepsina L o cathepsina S suceden solo a concentraciones que son notablemente mayores que las concentraciones necesarias para la inhibición de calpaína. Por lo tanto, los compuestos de la invención deberían mostrar notablemente menos efectos secundarios que los compuestos del arte anterior que son comparativamente no

selectivos con relación a la inhibición de calpaína y de la misma manera inhiben otras cisteína proteasas.

Por lo tanto, los compuestos preferidos de acuerdo con la invención tienen una selectividad con relación a la inhibición de catepsina B, expresada en la forma de una proporción entre la K_i para la inhibición de catepsina B y la K_i para la inhibición de calpaína de >5 , preferentemente > 10 y en particular >30 .

Por lo tanto, los compuestos preferidos de acuerdo con la invención tienen una selectividad con relación a la inhibición de catepsina K, expresada en la forma de una proporción entre la K_i para la inhibición de catepsina K y la K_i para la inhibición de calpaína de >5 , preferentemente > 10 y en particular >30 .

Por lo tanto, los compuestos preferidos de acuerdo con la invención tienen una selectividad con relación a la inhibición de catepsina L, expresada en la forma de una proporción entre la K_i para la inhibición de catepsina L y la K_i para la inhibición de calpaína de >5 , preferentemente > 10 y en particular >30 .

Por lo tanto, los compuestos preferidos de acuerdo con la invención tienen una selectividad con relación a la inhibición de catepsina S, expresada en la forma de una proporción entre la K_i para la inhibición de catepsina S y la K_i para la inhibición de calpaína de >10 , preferentemente > 30 y en particular >100 .

Además, los compuestos de la presente invención presentan una estabilidad mejorada en el citosol de las células humanas, que contribuye mucho a su buena estabilidad metabólica total. La estabilidad citosólica se puede medir por ejemplo incubando una solución de un compuesto de la invención con citosol del hígado de alguna especie en particular (por ejemplo rata, perro, mono o humano) y determinando la vida media del compuesto en dichas condiciones. De las vidas medias más largas, es posible concluir que mejora la estabilidad metabólica del compuesto. La estabilidad en presencia de citosol hepático humano es particularmente interesante porque hace posible predecir la degradación metabólica del compuesto en el hígado humano. Por lo tanto, es probable que los compuestos con mayor estabilidad citosólica sean degradados a menor velocidad en el hígado. Una degradación metabólica más lenta en el hígado puede causar a su vez concentraciones más altas y/o de una mayor duración (niveles efectivos) del compuesto en el cuerpo, de manera que aumenta la vida media de depuración de los compuestos de la invención. Los mayores niveles efectivos y/o de mayor duración pueden causar una mejor eficacia del compuesto en el tratamiento o la profilaxis de diversas enfermedades dependientes de calpaína. Una estabilidad metabólica mejorada también puede causar un aumento de la biodisponibilidad después de la administración oral, porque el compuesto se somete, después de ser absorbido en el intestino, a una menor degradación

metabólica en el hígado (denominado el efecto de primera pasada). Como se aumenta la concentración (nivel efectivo) del compuesto, una mayor biodisponibilidad oral puede conseguir una mejor eficacia del compuesto después de la administración oral.

Por lo tanto, debido a su mayor estabilidad citosólica los compuestos de la invención permanecen en el citosol durante largos períodos, es decir que tienen una menor depuración citosólica, y por lo tanto deberían mostrar una mejor farmacocinética en humanos.

Por lo tanto, los compuestos preferidos de acuerdo con la invención tienen una depuración citosólica en citosol hepático humano de $\leq 30 \mu\text{l}/\text{min}/\text{mg}$, en particular de $\leq 15 \mu\text{l}/\text{min}/\text{mg}$.

La mayor estabilidad citosólica de los compuestos de acuerdo con la presente invención probablemente se debe en principio a su menor susceptibilidad ante las aldolceto reductasas (AKRs) que median la degradación metabólica de compuestos con un grupo carbonilo en el citosol del hígado de los humanos y monos. Por lo tanto, la reducción de las cetoamidas de fórmula I catalizada por AKR debería ser menos pronunciada que la de las cetoamidas menos estables. De esta manera, la proporción entre la concentración del compuesto de origen, es decir la cetamida de fórmula I, y la concentración del metabolito, es decir la hidroxiamida proveniente de la cetoamida, es una medida de la estabilidad de los compuestos de la invención.

Por lo tanto, después de una incubación en hepatocitos humanos durante 4 horas, los compuestos preferidos de acuerdo con la invención tienen una proporción entre la concentración del metabolito hidroxiamida y su correspondiente compuesto de origen de fórmula I de ≤ 5 , en particular ≤ 2 y específicamente $\leq 0,5$.

Debido a su efecto inhibitor sobre la calpaína y a su selectividad por la calpaína en comparación con otras cisteína proteasas, los compuestos de la invención de la fórmula I, sus tautómeros y sus sales apropiadas para uso farmacéutico son particularmente apropiadas para el tratamiento de un trastorno o de una condición asociada con una alta actividad de calpaína según se describe por ejemplo en el arte anterior citado al principio.

Los trastornos asociados con una alta actividad de calpaína son en particular trastornos neurodegenerativos, especialmente aquellos trastornos neurodegenerativos que ocurren como resultado de un déficit de suministro crónico al cerebro, de una isquemia (accidente cerebrovascular) o de un traumatismo tal como traumatismo cerebral, y de los trastornos neurodegenerativos de la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica y enfermedad de Huntington, también esclerosis múltiple y el daño al sistema nervioso asociado con las mismas, especialmente daño al

nervio óptico (neuritis óptica) y los nervios que controlan el movimiento ocular. Por lo tanto, las formas de realización preferidas de la invención se relacionan con el tratamiento de trastornos neurodegenerativos, especialmente de los trastornos neurodegenerativos mencionados anteriormente en humanos, y al uso de los compuestos de la invención de la fórmula I, sus tautómeros y sus sales apropiadas para uso farmacéutico para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de dichos trastornos.

Los trastornos asociados con una alta actividad de calpaína también incluyen la epilepsia. Por lo tanto, las formas de realización preferidas de la invención se relacionan con el tratamiento de la epilepsia en humanos, y al uso de los compuestos de la invención de la fórmula I, sus tautómeros y sus sales apropiadas para uso farmacéutico para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la epilepsia.

Los trastornos o condiciones asociados con una alta actividad de calpaína también incluyen dolor y condiciones dolorosas. Por lo tanto, las formas de realización preferidas de la invención se relacionan con el tratamiento del dolor y condiciones dolorosas en mamíferos, especialmente en humanos, y al uso de los compuestos de la invención de la fórmula I, sus tautómeros y sus sales apropiadas para uso farmacéutico para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor y condiciones dolorosas.

Los trastornos o condiciones asociados con una alta actividad de calpaína también incluyen lesiones cardíacas posterior a isquemias cardíacas, lesiones renales después de isquemias renales, lesiones del músculo esquelético, distrofias musculares, daño que surge por proliferación de células de músculo liso, coronario vasoespasmos, vasoespasmos cerebrales, degeneración macular, cataratas en los ojos, o restenosis de vasos sanguíneos después de angioplastia. Por lo tanto, las formas de realización preferidas de la invención se relacionan con el tratamiento de enfermedades o condiciones asociadas con daño cardíaco posterior a isquemias cardíacas, daño renal posterior a isquemias renales, daño al músculo esquelético, distrofias musculares, daño que surge por proliferación de células del músculo liso, vasoespasmos coronarios, vasoespasmos cerebrales, degeneración macular, cataratas de los ojos, o restenosis de vasos sanguíneos posterior a angioplastia en mamíferos, especialmente en humanos, y al uso de los compuestos de la invención de la fórmula I, sus tautómeros, y sus sales apropiadas para uso farmacéutico para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de dichos trastornos.

También ha surgido que la inhibición de calpaína suscita efectos citotóxicos sobre las células tumorales. Por lo tanto, los compuestos de la invención son apropiadas para la quimioterapia de tumores y sus metástasis. Por lo tanto, las formas de realización preferidas de la invención se relacionan con el uso de los compuestos de la invención de

la fórmula I, sus tautómeros y sus sales apropiadas para uso farmacéutico en la terapia de tumores y metástasis, y a su uso para la fabricación de un medicamento para la terapia de tumores y metástasis.

También se descubrió que diversas discapacidades asociadas con un trastorno por VIH, especialmente daño a los nervios (neurotoxicidad inducida por VIH), son mediadas por calpaína y por lo tanto la inhibición de calpaína permite tratar o aliviar dichas discapacidades. Por lo tanto, los compuestos de la invención de la fórmula I, sus tautómeros, y sus sales apropiadas para uso farmacéutico son apropiados para el tratamiento de pacientes de VIH. Por lo tanto, las formas de realización preferidas de la invención se relacionan con el uso de los compuestos de la invención de la fórmula I, sus tautómeros y sus sales apropiadas para uso farmacéutico para el tratamiento de pacientes infectados con VIH, especialmente el tratamiento de aquellas discapacidades causadas por una neurotoxicidad inducida por VIH, y a su uso para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de pacientes de VIH.

También se descubrió que la liberación de interleuquina-I, TNF o péptidos beta-amiloides (péptidos Ab o Ab) se puede reducir o inhibir completamente por inhibidores de calpaína. Por lo tanto, se pueden tratar discapacidades o trastornos asociados con altos niveles de interleuquina-I, TNF o Ab usando los compuestos de la invención de la fórmula I, sus tautómeros y sus sales apropiadas para uso farmacéutico. Por lo tanto, las formas de realización preferidas de la invención se relacionan con el uso de los compuestos de la invención de la fórmula I, sus tautómeros, sus prodrogas y sus sales aceptables para uso farmacéutico para el tratamiento de discapacidades o trastornos asociados con altos niveles de interleuquina-I, TNF o Ab tales como el reumatismo, la artritis reumatoide y a su uso para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de dichas discapacidades o trastornos.

Los compuestos de la fórmula general (I) también se distinguen en particular por una buena estabilidad metabólica. La estabilidad metabólica de un compuesto se puede medir por ejemplo incubando una solución de dicho compuesto con microsomas de hígado provenientes de especies en particular (por ejemplo de rata, perro o humano) y determinando la vida media del compuesto en dichas condiciones (RS Obach, Curr Opin Drug Discov Devel. 2001, 4, 36-44). De las vidas medias más largas, es posible concluir que mejora la estabilidad metabólica del compuesto. La estabilidad en presencia de microsomas de hígado humano es particularmente interesante porque hace posible predecir la degradación metabólica del compuesto en el hígado humano. Por lo tanto, los compuestos con una mayor estabilidad metabólica probablemente también se degradan más lentamente en el hígado (medido en la prueba de microsomas hepáticos). Una

degradación metabólica más lenta en el hígado puede causar concentraciones más altas y/o de una mayor duración (niveles efectivos) del compuesto en el cuerpo, de manera que aumenta la vida media de depuración de los compuestos de la invención. Los mayores niveles efectivos y/o de mayor duración pueden causar una mejor eficacia del compuesto en el tratamiento o la profilaxis de diversas enfermedades dependientes de calpaína. Una estabilidad metabólica mejorada también puede causar un aumento de la biodisponibilidad después de la administración oral, porque el compuesto se somete, después de ser absorbido en el intestino, a una menor degradación metabólica en el hígado (denominado el efecto de primera pasada). Como se aumenta la concentración (nivel efectivo) del compuesto, una mayor biodisponibilidad oral puede conseguir una mejor eficacia del compuesto después de la administración oral.

Los compuestos de la invención de la fórmula I también se caracterizan por mostrar una actividad farmacológica mejorada, en comparación con los compuestos carboxamida de la fórmula I que se revela en el arte anterior, en pacientes o modelos animales relevantes, permitiendo indicaciones pronósticas para utilizar en tratamientos.

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas (es decir medicamentos) que comprenden por lo menos un compuesto de la invención de la fórmula I o un tautómero o una sal del mismo apropiados para uso farmacéutico y, donde sea apropiado, uno o más apropiada droga vehículos.

Los vehículos para la droga se seleccionan de acuerdo con la forma farmacéutica y el modo de administración deseado.

Los compuestos de la invención de la fórmula general I, sus tautómeros y las sales apropiadas para uso farmacéutico de dichos compuestos se pueden utilizar para fabricar composiciones farmacéuticas para administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, y se pueden administrar a animales o humanos en formas de dosis unitarias, mezcladas con vehículos farmacéuticos convencionales, para la profilaxis o el tratamiento de las anteriores discapacidades o enfermedades.

Las formas de dosis unitarias que son apropiadas incluyen formas para administración oral, como por ejemplo tabletas, cápsulas de gelatina, polvos, gránulos y soluciones o suspensiones para administración oral, formas para administración sublingual, bucal, intratraqueal o intranasal; aerosoles, implantes, formas de administración subcutánea, intramuscular o intravenosa y formas de administración rectal.

Los compuestos de la invención se pueden utilizar en cremas, ungüentos o lociones para administración tópica.

Para conseguir el efecto profiláctico o terapéutico deseado, las dosis del

ingrediente activo básico pueden variar entre 0,01 y 50 mg por kg de peso corporal y por día.

Cada dosis unitaria puede comprender entre 0,05 y 5000 mg, preferiblemente entre 1 y 1000 mg, del ingrediente activo en combinación con un vehículo farmacéutico. Esta dosis individual puede administrarse entre 1 y 5 veces por día, de modo que se administra una dosis diaria de entre 0,5 y 25000 mg, preferiblemente entre 1 y 5000 mg.

Si se prepara una composición sólida en la forma de tabletas, el ingrediente principal se mezcla con un vehículo farmacéutico tal como gelatina, almidón, lactosa, estearato de magnesio, talco, dióxido de silicio, etc.

Las tabletas se pueden recubrir con sacarosa, un derivado de celulosa u otra sustancia apropiada o se pueden tratar de otra manera para que muestren una actividad prolongada o retrasada y para liberar de manera continua una cantidad predeterminada del ingrediente activo básico.

Se obtiene una preparación en la forma de cápsulas de gelatina mezclando el ingrediente activo con un carga y recogiendo la mezcla resultante en cápsulas de gelatina blanda o dura.

Una preparación en la forma de un jarabe o elixir o para administrar en la forma de gotas puede comprender ingredientes activos junto con un endulzante, que preferiblemente es sin calorías; metilparabeno o propilparabeno como antisépticos, un saborizante y un colorante apropiado.

Los polvos o gránulos dispersables en agua pueden comprender a los ingredientes activos mezclados con dispersantes, agentes humectantes o agentes de suspensión tales como polivinilpirrolidonas, y endulzantes o mejoradores del sabor.

La administración rectal se consigue mediante el uso de supositorios que se preparan con aglutinantes que funden a la temperatura rectal, por ejemplo manteca de cacao o polietilenglicoles. La administración parenteral se realiza usando suspensiones acuosas, soluciones salinas isotónicas o soluciones estériles e inyectables que comprenden dispersantes y/o agentes humectantes apropiados para uso farmacológico, por ejemplo propilenglicol o polietilenglicol.

El ingrediente activo básico también se puede formular como microcápsulas o liposomas/centrosomas, de ser apropiado con uno o más vehículos o aditivos.

Además de los compuestos de la fórmula general I, sus tautómeros o sus sales apropiadas para uso farmacéutico, la composiciones de la invención pueden comprender otros ingredientes activos básicos que puedan ser benéficos para el tratamiento de las discapacidades o enfermedades que se indicaron antes.

Por lo tanto, la presente invención se refiere además a composiciones

farmacéuticas donde hay presentes varios ingredientes activos básicos juntos, donde por lo menos uno de los cuales es un compuesto de la invención.

Los compuestos de la invención también incluyen a aquellos compuestos en los cuales uno o más átomos han sido reemplazados por sus isótopos estables, no radioactivos, por ejemplo, un átomo de hidrógeno reemplazado por deuterio.

Los isótopos estables (por ejemplo, deuterio, ^{13}C , ^{15}N , ^{18}O) son isótopos no radioactivos que contienen un neutrón adicional respecto del isótopo normal más abundante del respectivo átomo. Los compuestos deuterados han sido utilizados en la investigación farmacéutica para investigar el destino metabólico *in vivo* de los compuestos por evaluación del mecanismo de acción y la vía metabólica del compuesto de origen no deuterado (Blake et al. *J. Pharm. Sci.* 64, 3, 367-391 (1975)). Dichos estudios metabólicos son importantes en el diseño de fármacos terapéuticos seguros y efectivos, ya sea porque el compuesto activo administrado *in vivo* al paciente o porque los metabolitos producidos a partir del compuesto progenitor han demostrado ser tóxicos o carcinogénicos (Foster et al., *Advances in Drug Research*, Vol. 14, 2-36, Academic press, Londres, 1985; Kato et al., *J. Labelled Comp. Radiopharmaceut.*, 36(10):927-932 (1995); Kushner et al., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 77, 79-88 (1999)).

La incorporación de un átomo pesado, en particular sustituyendo al hidrógeno por deuterio, puede originar a un efecto isotópico que podría alterar la farmacocinética de la droga. Este efecto usualmente es insignificante si el marcador está situado en una posición metabólicamente inerte de las moléculas.

Una marcación estable con isótopos de un fármaco altera sus propiedades fisicoquímicas tales como pKa y solubilidad de lípidos. Dichos cambios pueden influir sobre el destino de la droga en diferentes pasos durante su paso por el cuerpo. Su absorción, su distribución, su metabolismo o su excreción pueden cambiar. La absorción y distribución son procesos que en principio dependen del tamaño molecular y del carácter lipofílico de la sustancia. Estos efectos y alteraciones pueden afectar la respuesta farmacodinámica de la molécula del fármaco si la sustitución isotópica afecta una región comprometida en una interacción de ligando-receptor.

El metabolismo de la droga puede originar un gran efecto isotópico si la ruptura de una unión química con un átomo de deuterio es el paso limitante de la velocidad en el proceso. Mientras que algunas de las propiedades físicas de una molécula marcada con un isótopo estable son diferentes de las de aquellas no marcadas, las propiedades químicas y biológicas son las mismas, con una importante excepción: debido a la mayor masa del isótopo pesado, toda unión que involucre al isótopo pesado y otro átomo será más fuerte que la misma unión entre el isótopo liviano y dicho átomo. En cualquier

reacción en la cual la ruptura de dicha unión sea el paso limitante de la velocidad, la reacción procederá más lentamente para las moléculas con el isótopo pesado debido al "efecto isotópico cinético". Una reacción que incluye la ruptura de una unión C--D puede ser hasta un 700 % más lenta que una reacción similar que incluye la ruptura de una unión C--H. Si la unión C--D no está relacionada con ninguno de los pasos que llevan al metabolito, puede no haber ningún efecto que altere el comportamiento de la droga. Si se pone un deuterio en un sitio relacionado con el metabolismo de una droga, se observará un efecto isotópico solo si la ruptura de la unión C--D es el paso limitante de la velocidad. Existe evidencia que sugiere que siempre que ocurre la ruptura de una unión C--H alifática, usualmente por oxidación catalizada por una oxidasa de función mixta, el reemplazo del hidrógeno por deuterio hará que se obtenga un efecto isotópico observable. También es importante comprender que la incorporación de deuterio en el sitio del metabolismo hace más lenta su velocidad hasta el punto en que otro metabolito producido por ataque en un átomo de carbono no sustituido por deuterio pasa a ser la principal vía metabólica, en un proceso que se denomina "intercambio metabólico (switch metabólico)".

Los trazadores de deuterio, como por ejemplo drogas y dosificaciones marcadas con deuterio, en algunos casos repetidamente, de miles de miligramos de agua deuterada, también se utilizan en humanos saludables de todas las edades, incluyendo neonatos y mujeres embarazadas, sin que se hayan informado incidentes (por ejemplo Pons G y Rey E, *Pediatrics* 1999 104: 633; Coward W A et al., *Lancet* 1979 7: 13; Schwarcz H P, *Control. Clin. Trials* 1984 5(4 Suppl): 573; Rodewald L E et al., *J. Pediatr.* 1989 114: 885; Butte N F et al. *Br. J. Nutr.* 1991 65: 3; MacLennan A H et al. *Am. J. Obstet Gynecol.* 1981 139: 948). Por lo tanto, queda claro que cualquier cantidad de deuterio que se libere, por ejemplo, durante el metabolismo de los compuestos de la presente invención no presenta un riesgo para la salud.

El porcentaje en peso del hidrógeno en un mamífero (aproximadamente 9%) y la abundancia natural del deuterio (aproximadamente 0,015%) indican que un humano de 70 kg normalmente contiene casi un gramo de deuterio. Además, se ha efectuado y mantenido el reemplazo de hasta aproximadamente 15% del hidrógeno normal por deuterio durante un período de días a semanas en mamíferos, incluso en roedores y perros, observándose un mínimo de efectos adversos (Czajka D M y Finkel A J, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1960 84: 770; Thomson J F, *Ann. New York Acad. Sci.* 1960 84: 736; Czajka D M et al., *Am. J. Physiol.* 1961 201: 357). Mayores concentraciones de deuterio, usualmente mayores del 20%, pueden ser tóxicas en animales. Sin embargo, se descubrió que un reemplazo agudo de hasta un 15%-23% del hidrógeno por deuterio en los fluidos humanos no causó toxicidad (Blagojevic N et al. en "Dosimetry & Treatment

Planning for Neutron Capture Therapy”, Zamenhof R, Solares G y Harling O Eds. 1994. Advanced Medical Publishing, Madison Wis. Pp,125-134; Diabetes Metab. 23: 251 (1997)).

El aumento de la cantidad de deuterio presente en un compuesto por sobre su abundancia natural se denomina enriquecimiento o enriquecimiento en deuterio. Los ejemplos de cantidad de enriquecimiento incluyen entre aproximadamente 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 16, 21, 25, 29, 33, 37, 42, 46, 50, 54, 58, 63, 67, 71, 75, 79, 84, 88, 92, 96, hasta aproximadamente 100% mol.

Los hidrógenos presentes en un compuesto orgánico en particular tienen diferentes capacidades de ser intercambiados por deuterio. Ciertos átomos de hidrógeno se pueden intercambiar fácilmente en condiciones fisiológicas y, si son reemplazados por átomos de deuterio, se espera que los mismos se intercambien fácilmente por protones después de ser administrados a un paciente. Ciertos átomos de hidrógeno pueden ser intercambiados por átomos de deuterio por la acción de un ácido deutérico tal como D_2SO_4/D_2O . Como alternativa, los átomos de deuterio se pueden incorporar en diversas combinaciones durante la síntesis de los compuestos de la invención. Ciertos átomos de hidrógeno no se intercambian fácilmente por átomos de deuterio. Sin embargo, los átomos de deuterio en las posiciones restantes se pueden incorporar usando de materias primas o intermediarios deuterados durante la construcción de los compuestos de la invención.

Los compuestos deuterados y enriquecidos en deuterio de la invención se pueden preparar usando métodos conocidos descritos en la literatura. Dichos métodos se pueden llevar a cabo utilizando los correspondientes reactivos y/o intermediarios deuterados y opcionalmente, otros reactivos y/o intermediarios que contienen el isótopo para sintetizar los compuestos que se delinean aquí, o invocando protocolos de síntesis estándar conocidos en el arte para introducir átomos isotópicos a una estructura química. Por ejemplo, en Lizondo, J et al., *Drugs Fut*, 21(11), 1116 (1996); Brickner, S J et al., *J Med Chem*, 39(3), 673 (1996); Mallesham, B et al., *Org Lett*, 5(7), 963 (2003); publicaciones PCT WO1997010223, WO2005099353, WO1995007271, WO2006008754; Patentes de los EE.UU. Nos. 7538189; 7534814; 7531685; 7528131; 7521421; 7514068; 7511013; y Publicaciones de Solicitud de Patente de los EE.UU. Nos. 20090137457; 20090131485; 20090131363; 20090118238; 20090111840; 20090105338; 20090105307; 20090105147; 20090093422; 20090088416; 20090082471, se divulgan procedimientos e intermediarios relevantes, dichos métodos se incorporan aquí como referencia.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin restringirla. Dependiendo de cómo se gestione la reacción y de cómo se recojan, los compuestos de la fórmula general I dan

como resultado mezclas en forma de carbonilos y los correspondiente hidratos. La conversión a los compuestos carbonilo puros en general se realiza tratando las sustancias con HCl en un solvente inerte.

Ejemplos de Preparación

I. Preparación de porciones de la fórmula general II

Las siguientes porciones II están disponibles comercialmente:

ácido (R)-1-Bencil-5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico y ácido (S)-1-bencil-5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico.

Ejemplo A:

ácido (R)-1-(3-metoxi-bencil)-5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico

A una solución de ácido (R)-2-aminopentanodioico (99% de pureza; 1000 mg, 6,37 mmol) en 6,37 ml de NaOH 2N (13,46 mmol) se agregó 3-metoxibenzaldehído (0,827 ml; 925 mg, 6,37 mmol) en 1,8 ml etanol, y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente para permitir la formación de la imina. La adición consecutiva de NaBH₄ (309 mg; 8,07 mmol) resultó en una reacción levemente exotérmica (la temperatura se elevó a aproximadamente 40°C), y la reacción se completó agitando a temperatura ambiente. La mezcla luego se diluyó con agua y se extrajo dos veces con éter metil-tert-butílico (MTBE). La capa acuosa se acidificó a pH 3 utilizando HCl concentrado. El precipitado resultante luego se separó por filtración, se lavó dos veces con agua y se secó bajo presión reducida. El ácido (R)-2-(3-metoxibencilamino)pentanodioico resultante (1,075 g, 4,02 mmol; rendimiento: 60%), obtenido como un sólido blanco, se cicló calentando en etanol bajo reflujo durante 3 h. El solvente se evaporó bajo presión reducida dando el producto deseado ácido (R)-1-(3-metoxi-bencil)-5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico (1,06g; rendimiento: 100%) como un sólido blanco.

ESI-MS [M+H]⁺ = 250,1

Los compuestos de los Ejemplos B a Q pueden prepararse de manera análoga a la preparación que se ha descrito para el Ejemplo A.

Ejemplo B:

ácido (R)-1-(3-Cloro-bencil)-5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico

ESI-MS [M+H]⁺ = 254,1, 256,2.

Ejemplo C:

ácido (R)-1-(4-Fluoro-bencil)-5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico

ESI-MS [M+H]⁺ = 238,1.

Ejemplo D:

ácido (R)-1-(3,5-Difluoro-bencil)-5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico

ESI-MS $[M+H]^+ = 256,1$.

Ejemplo E:

ácido (R)-1-(3-Trifluorometil-bencil)-5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico

ESI-MS $[M+H]^+ = 288,1$.

Ejemplo F:

ácido (R)-1-(3-Fluoro-bencil)-5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico

ESI-MS $[M+H]^+ = 238,1$.

Ejemplo G:

ácido (R)-1-(2-Trifluorometoxi-bencil)-5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico

ESI-MS $[M+H]^+ = 304,1$.

Ejemplo H:

ácido (R)-1-(3-Trifluorometoxi-bencil)-5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico

ESI-MS $[M+H]^+ = 304,1$.

Ejemplo I:

ácido (R)-1-Naftalen-1-ilmetil-5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico

ESI-MS $[M+H]^+ = 270,1$.

Ejemplo J:

ácido (R)-1-Naftalen-2-ilmetil-5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico

ESI-MS $[M+H]^+ = 270,1$.

Ejemplo K:

ácido (R)-5-Oxo-1-piridin-4-ilmetil-pirrolidin-2-carboxílico

ESI-MS $[M+H]^+ = 221,1$.

Ejemplo L:

ácido (R)-1-(3,5-Dimetoxi-bencil)-5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico

ESI-MS $[M+H]^+ = 280,1$.

Ejemplo M:

ácido (R)-1-Bencil-6-oxo-piperidin-2-carboxílico

ESI-MS $[M+H]^+ = 234,1$.

Ejemplo N:

ácido (R)-5-Oxo-1-(2-(trifluorometoxi)bencil)pirrolidin-2-carboxílico

ESI-MS $[M+H]^+ = 304,1$.

Ejemplo O:

ácido (R)-1-(2-Clorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico

ESI-MS $[M+H]^+ = 254,1$.

Ejemplo P:

ácido (R)-1-(2-Metoxi-6-(trifluorometil)bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico

ESI-MS $[M+H]^+ = 318,1$.

Ejemplo Q:

ácido (R)-1-(2,6-Difluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico

ESI-MS $[M+H]^+ = 256,1$.

Ejemplo R:

ácido (R)-5-Oxo-1-(2-trifluorometil-bencil)-pirrolidin-2-carboxílico

A una solución de (R)- 5-oxo-pirrolidin-2-carboxilato de etilo (etiléster de ácido D-pirolglutámico; 99% de pureza; 1403 mg, 8,84 mmol) en 20 ml de DMF se agregaron 1-(bromometil)-2-(trifluorometil)benceno (96% de pureza; 2200 mg, 8,84 mmol), K_2CO_3 (3660 mg, 26,5 mmol) y una pequeña cantidad de KI y 18-crown-6, y la mezcla se calentó a 80°C durante 6h. Luego la mezcla se volcó sobre agua y se extrajo tres veces con MTBE. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y el solvente se eliminó bajo presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice utilizando diclorometano y diclorometano/MeOH (99:1) resultó en etiléster de ácido (R)-5-oxo-1-(2-trifluorometil-bencil)-pirrolidin-2-carboxílico (410 mg, ESI-MS $[M+H]^+ = 316,1$; rendimiento: 12 %), que se hidrolizó al carboxilato correspondiente agitando durante la noche a temperatura ambiente en una solución de 15 ml de etanol y 1,56 ml de NaOH 2N (aq). La evaporación del solvente, adición de agua al residuo, extracción con acetato de etilo, acidificación consecutiva de la capa acuosa hasta pH 3 utilizando HCl concentrado, extracción con diclorometano, secado de las capas orgánicas combinadas con $MgSO_4$ y eliminación del solvente bajo presión reducida dieron el producto deseado como una espuma blanca.

ESI-MS $[M+H]^+ = 288,1$.

Ejemplo S:

ácido (R)-1-(3-Clario-bencil)-5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la preparación que se ha descrito para el Ejemplo R.

ESI-MS $[M+H]^+ = 245,1$.

Ejemplo T:

ácido (R)-5-Oxo-1-fenil-pirrolidin-2-carboxílico

Una mezcla de (R)- 5-oxo-pirrolidin-2-carboxilato de etilo (2760 mg, 17,56 mmol), bromobenceno (2,034 ml, 3030 mg, 19,32 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (402 mg, 0,439 mmol), Cs_2CO_3 (8580 mg, 26,3 mmol), y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos, 254 mg, 0,439 mmol) en 70 ml de dioxano se agitó a 100°C durante 6h bajo una atmósfera de nitrógeno. Dado que la reacción había ocurrido sólo parcialmente durante este tiempo se agregaron más $Pd_2(dba)_3$ (402 mg, 0,439 mmol), Cs_2CO_3 (2860mg, 8,77 mmol) y

Xantphos (254 mg, 0,439 mmol) y se continuó la agitación a 100°C durante otras 6h. La mezcla de reacción luego se filtró a través de una columna corta de celite, el solvente se eliminó bajo presión reducida, y el residuo remanente se colocó en acetato de etilo, se lavó en forma sucesiva con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y una solución acuosa de ácido cítrico (cada una 3x), luego con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , el solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando diclorometano para dar (R)- 5-oxo-1-fenilpirrolidin-2-carboxilato de etilo como un aceite marrón (715 mg, 3,07 mmol; rendimiento: 17%; ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 234,1$). La saponificación al carboxilato correspondiente se logró agitando a temperatura ambiente durante la noche en una solución de 4 ml de etanol y 1,84 ml de NaOH 2N (aq). La evaporación consecutiva del solvente, adición de agua, extracción con MTBE (3x), acidificación de la capa acuosa hasta pH 3 utilizando HCl concentrado, extracción con diclorometano (3x), lavado de las capas orgánicas combinadas con salmuera, secado sobre MgSO_4 y eliminación del solvente bajo presión reducida dieron el compuesto del título como un polvo color marrón pálido (0,5 g; rendimiento: 79%).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 206,1$.

Ejemplo U:

ácido (R)-3-Bencil-1-metil-2-oxo-imidazolidin-4-carboxílico

A una solución de (R)- 1-metil-2-oxo-imidazolidin-4-carboxilato de bencilo (1000 mg, 4,27 mmol) en 11 ml de DMF se agregó hidruro de sodio (129 mg, 5,12 mmol), dando una reacción levemente exotérmica (la temperatura se elevó a aproximadamente 27°C) y formándose una solución turbia. Luego de agitar durante 1h a temperatura ambiente se agregó (bromometil)benceno (0,609 ml, 876 mg, 5,12 mmol) resultando nuevamente en una reacción levemente exotérmica (la temperatura se elevó a aproximadamente 29°C). Luego de agitar durante la noche la mezcla de reacción se volcó sobre agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron en forma sucesiva con una solución de ácido cítrico 10%, dos veces con solución saturada de NaHCO_3 y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y el solvente luego se eliminó bajo presión reducida. La cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando diclorometano y diclorometano/metanol 98/2 dio (R)- 3-bencil-1-metil-2-oxoimidazolidin-4-carboxilato de bencilo (425 mg, 1,38 mmol, rendimiento: 31 %, ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 325,1$), que se convirtió al carboxilato correspondiente agitando durante la noche a temperatura ambiente en una mezcla de 2,7 ml de THF y 1,44 ml de NaOH 2N. Se agregó agua a la mezcla de reacción y luego se extrajo con MTBE. La capa acuosa luego se acidificó a pH 3 utilizando HCl 2M, y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas luego se

lavarón con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro que solidificó al dejarse en reposo (245 mg, rendimiento: 75%).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 235,1$.

Ejemplo V:

ácido (2R,4S)-1-Bencil-4-metil-5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico

A una solución de ácido (R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxílico (1000 mg, 4,56 mmol) en 55 ml de THF se agregaron 10,03 ml de una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio 1M en THF (10,03 mmol) lentamente a -10°C , y se continuó la agitación a esta temperatura durante 1h. Luego se agregó yodometano (0,284 ml, 647 mg, 4,56 mmol) en 9 ml de THF (reacción levemente exotérmica), y la reacción se completó agitando durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción marrón se acidificó utilizando HCl 2M, se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas luego se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El compuesto del título se obtuvo como un aceite marrón, que se hizo reaccionar en el siguiente paso sin purificación adicional (890 mg de material crudo, rendimiento: 84%).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 234,1$.

Ejemplo W:

ácido 2-Bencil-1,1-dioxo-isotiazolidin-3-carboxílico

A una solución de ácido 1,1-dioxo-isotiazolidin-3-carboxílico (97% de pureza; 1040 mg, 6,11 mmol) en 15 ml de DMF se agregaron (bromometil)benceno (98% de pureza; 1,85 ml, 2660 mg, 15,27 mmol) y K_2CO_3 (2350 mg, 18,3 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego la mezcla de reacción se volcó sobre agua y se extrajo tres veces con MTBE. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y el solvente se eliminó bajo presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice utilizando diclorometano resultó en benciléster de ácido 2-Bencil-1,1-dioxo-isotiazolidin-3-carboxílico (1000 mg, 2,9 mmol; rendimiento: 47%; ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 346,1$). La saponificación al carboxilato correspondiente se logró agitando durante la noche a temperatura ambiente en una solución de 20 ml de etanol y 2,46 ml de NaOH 2N, y luego calentando a 50°C durante 2h. La evaporación del solvente, adición de agua, extracción con acetato de etilo, eliminación consecutiva de agua bajo presión reducida y tratamiento con isopropanol resultaron en la aislación de la sal de sodio del compuesto del título (880 mg; contenía algo de NaOH) como un polvo amorfo blanco.

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 256,0$.

Ejemplo X:

ácido 1-Bencil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-2-carboxílico

A una suspensión de ácido 6-hidroxipicolínico (2500 mg, 17,97 mmol) en 37,75 ml de DMF se agregaron (bromometil)benceno (6450 mg, 37,7 mmol) y Cs_2CO_3 (12300 mg, 37,7 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente (la cromatografía en capa delgada indicó una conversión casi completa con formación de dos productos, probablemente O- y N-alquilación). La mezcla de reacción se volcó sobre agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron en forma sucesiva con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (2x), agua, solución de ácido cítrico 10% (2x), y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y el solvente se eliminó bajo presión reducida. La cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando diclorometano/heptano (3:1) seguido por diclorometano y diclorometano/MeOH (99:1) resultó en benciléster de ácido 6-benciloxi-piridin-2-carboxílico (3030 mg, 9,41 mmol, rendimiento: 53%; ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 320,1$) y benciléster de ácido 1-bencil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-2-carboxílico (que contenía impurezas minoritarias; 1920 mg, 6,01 mmol, rendimiento: 34 %; ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 320,1$). El último compuesto se hidrolizó al carboxilato correspondiente agitando en una solución de 10,3 ml de etanol y 5,17 ml 2N de NaOH acuoso a temperatura ambiente durante 3h. Se agregó agua a la mezcla de reacción y luego se extrajo con acetato de etilo (3x). La capa acuosa se acidificó a pH 3 utilizando HCl 2M y luego se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . Luego el solvente se eliminó bajo presión reducida dando el producto del título como un polvo color marrón pálido (1230 mg, rendimiento: 89%).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 230,1$.

Los compuestos de los Ejemplos Y y Z pueden prepararse de manera análoga a la preparación que se ha descrito para el Ejemplo A.

Ejemplo Y:

ácido (R)-5-Oxo-1-(4-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxílico

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 493,2$.

Ejemplo Z:

ácido (R)-1-(2,6-Diclorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 493,2$.

II. Preparación de compuestos de la fórmula general I

Ejemplo 1:

(2R)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

1.1 (2R)-N-(4-Amino-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

A una solución de ácido (R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxílico (475 mg, 2,167 mmol) en una mezcla de 15 ml de THF y 0,5 ml de DMF a 5°C se agregaron en forma sucesiva 1-hidroxibenzotriazol (365 mg, 2,383 mmol), 3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanamida (421 mg, 2,167 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC; 457 mg, 2,383 mmol) y DIPEA (0,416 ml; 308 mg, 2,383 mmol). Luego de agitar durante la noche a temperatura ambiente el solvente se evaporó bajo presión reducida, se agregó agua al residuo remanente y luego de agitar durante 30 minutos a aproximadamente 5°C el precipitado se retiró por filtración. El secado bajo presión reducida dio el compuesto del título como un polvo blancuzco (786 mg; rendimiento: 92%) que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

ESI-MS $[M+H]^+ = 396,2$.

El análisis por HPLC reveló que el compuesto se aisló como mezcla de diasterómeros.

1.2 (2R)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamida
Se agregaron EDC (1543 mg, 8,05 mmol) y ácido 2,2-dicloroacético (0,446 ml; 696 mg, 5,4 mmol) a una solución de (2R)-N-(4-amino-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (400 mg, 1,012 mmol) en 8 ml de sulfóxido de dimetilo seco (DMSO), para dar una reacción levemente exotérmica (40°C). Luego de agitar durante la noche a temperatura ambiente se agregaron acetato de etilo y agua, el precipitado formado se separó por filtración y la fase orgánica restante se concentró a sequedad bajo presión reducida. El precipitado y el residuo obtenido se combinaron, y luego de la adición de agua y la agitación a aproximadamente 5°C durante 30 minutos el precipitado formado se retiró por filtración y se secó bajo presión reducida. El compuesto del título se obtuvo como un polvo blancuzco (243 mg, rendimiento: 61%).

ESI-MS $[M+H]^+ = 394,2$;

^1H -RMN (400 MHz DMSO), δ [ppm]: 8,62 (d, 1H), 8,09 y 8,11 (2s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,18-7,34 (m, 8H), 7,12 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 5,15-5,26 (m, 1H), 4,83 y 4,74 (2d, 1H), 3,84-3,88 (m, 1H), 3,48 y 3,34 (2d, 1H parcialmente superpuesto con agua), 3,15-3,21 (m, 1H), 2,71-2,78 (m, 1H), 2,18-2,32 (m, 2H), 1,98-2,15 (m, 1H), 1,67-1,74 y 1,48-1,55 (2m, 1H).

El análisis por ^1H -RMN indicó una relación diasteromérica de aproximadamente 1:1.

Los compuestos de los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1:

Ejemplo 2:

(2S)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido (S)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxílico con 3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanamida seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente.

^1H -RMN (400 MHz DMSO), $\square$ [ppm]: 8,61 (d, 1H), 8,08 y 8,10 (2s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,18-7,34 (m, 8H), 7,12 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 5,15-5,26 (m, 1H), 4,83 y 4,74 (2d, 1H), 3,84-3,88 (m, 1H), 3,48 y 3,35 (2d, 1H parcialmente superpuesto con agua), 3,15-3,21 (m, 1H), 2,71-2,78 (m, 1H), 2,18-2,32 (m, 2H), 1,98-2,15 (m, 1H), 1,67-1,74 y 1,48-1,55 (2m, 1H);
ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 394,2$.

Ejemplo 3:

(2R)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3-clorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido (R)-1-(3-cloro-bencil)-5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico con 3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanamida seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente.

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 428,2, 430,2$.

Ejemplo 4:

N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-bencil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido 1-bencil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-2-carboxílico con 3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanamida seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente.

^1H -RMN (400 MHz DMSO), $\square$ [ppm]: 9,32 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,16-7,28 (m, 10H), 6,50 (d, 1H), 6,17 (d, 1H), 5,32-5,36 (m, 1H), 5,08 y 4,98 (2d, 2H), 3,19 y 2,74 (2dd, 2H);

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 404,2$.

Ejemplo 5:

(2R)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(4-fluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido (R)-1-(4-fluoro-bencil)-5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico con 3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanamida seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente.

^1H -RMN (400 MHz DMSO), $\square$ [ppm]: 8,63 (d, 1H), 8,09 y 8,11 (2s, 1H), 7,84 y 7,85 (2s, 1H), 7,01-7,32 (m, 9H), 5,15-5,23 (m, 1H), 4,77 y 4,67 (2d, 1H), 3,87 y 3,83 (2d, 1H), 3,51 y 3,36 (2d, 1H parcialmente superpuesto con agua), 3,15-3,21 (m, 1H), 2,70-2,77 (m, 1H), 2,17-2,33 (m, 2H), 1,98-2,15 (m, 1H), 1,66-1,74 y 1,47-1,56 (2m, 1H);

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 412,2$.

Ejemplo 6:

(2R)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3-metoxibencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido (R)-1-(3-metoxi-bencil)-5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico con 3-

amino-2-hidroxi-4-fenilbutanamida seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente.

ESI-MS $[M+H]^+ = 424,2$.

Ejemplo 7:

(2R)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3-trifluorometil-bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido (R)-1-(3-trifluorometil-bencil)-5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico con 3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanamida seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente.

ESI-MS $[M+H]^+ = 462,2$.

Ejemplo 8:

(2R)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3-fluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido (R)-1-(3-fluoro-bencil)-5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico con 3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanamida seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente.

ESI-MS $[M+H]^+ = 412,1$.

Ejemplo 9:

(2R)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-[2-(trifluorometoxi)-bencil]pirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido (R)-1-(2-trifluorometoxi-bencil)-5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico con 3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanamida seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente.

ESI-MS $[M+H]^+ = 478,1$.

Ejemplo 10:

N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-bencilisotiazolidin-3-carboxamida 1,1-dióxido de

El acoplamiento de la sal de sodio de ácido 2-bencil-1,1-dioxo-isotiazolidin-3-carboxílico con 3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanamida seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente.

ESI-MS $[M+H]^+ = 430,1$.

Ejemplo 11:

(2R)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(naftalen-1-ilmetil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido (R)-1-naftalen-1-ilmetil-5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico con 3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanamida seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente.

ESI-MS $[M+H]^+ = 444,2$.

Ejemplo 12:

(2R)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(naftalen-2-ilmetil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido (R)-1-naftalen-2-ilmetil-5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico con 3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanamida seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente.

ESI-MS $[M+H]^+ = 444,2$.

Ejemplo 13:

(2R)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-[3-(trifluorometoxi)-bencil]-pirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido (R)-1-(3-trifluorometoxi-bencil)-5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico con 3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanamida seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente

ESI-MS $[M+H]^+ = 478,1$.

Ejemplo 14:

(2R)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-bencil-6-oxopiperidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido (R)-1-bencil-6-oxo-piperidin-2-carboxílico con 3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanamida seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente.

ESI-MS $[M+H]^+ = 468,2$.

Ejemplo 15:

(2R)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-fenilpirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido (R)-5-Oxo-1-fenil-pirrolidin-2-carboxílico con 3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanamida seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente.

ESI-MS $[M+H]^+ = 380,2$.

Ejemplo 16:

(2R)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3-cianobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido (R)-1-(3-ciano-bencil)-5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico con 3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanamida seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente.

ESI-MS $[M+H]^+ = 419,1$.

Ejemplo 17:

(2R)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-[2-(trifluorometil)bencil]-pirrolidin-2-

carboxamida

El acoplamiento de ácido (R)-5-Oxo-1-(2-trifluorometil-bencil)-pirrolidin-2-carboxílico con 3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanamida seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente.

ESI-MS $[M+H]^+ = 462,1$.

Ejemplo 18:

(4R)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-3-bencil-1-metil-2-oxoimidazolidin-4-carboxamida

El acoplamiento de ácido (R)-3-Bencil-1-metil-2-oxo-imidazolidin-4-carboxílico con 3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanamida seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente.

ESI-MS $[M+H]^+ = 409,2$.

Ejemplo 19:

(2R,4S)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-bencil-4-metil-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido (2R,4S)-1-Bencil-4-metil-5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico con 3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanamida seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente.

ESI-MS $[M+H]^+ = 408,1$.

Ejemplo 20:

(2R)-1-Bencil-N-{3,4-dioxo-1-fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)amino]butan-2-il}-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

20.1 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoato de etilo
A una solución de ácido (R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxílico (2440 mg, 11,13 mmol) en una mezcla de 24 ml de THF y 4 ml de DMF se agregaron en forma sucesiva a 5°C 1-hidroxibenzotriazol (1875 mg, 12,24 mmol), 3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanoato de etilo (2485 mg, 11,13 mmol; preparación descrita en WO 98/25883, ejemplo 8a página 24), EDC (2347 mg, 12,24 mmol) y DIPEA (6,41 ml; 4750 mg, 36,7 mmol). Luego de agitar durante la noche a temperatura ambiente la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se agregó agua y la mezcla obtenida se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con NaHCO_3 acuoso saturado (2x), solución acuosa de ácido cítrico 10% (3x) y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y el solvente luego se eliminó bajo presión reducida. El compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo (4550 mg, rendimiento: 96%), que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

ESI-MS $[M+H]^+ = 425,2$.

20.2 ácido 3-((R)-1-Bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico

Se trató 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoato de etilo (4550 mg de material crudo del paso anterior 22.1; max. 10,72 mmol) disuelto en 13 ml de etanol con 6,43 ml de NaOH ac. 2N durante la noche a temperatura ambiente. Para completar la reacción, la mezcla luego se calentó a 50°C durante 2h. Se agregó agua y luego se extrajo con MTBE (3x). La capa acuosa se acidificó a pH 3 utilizando HCl 2M y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases en diclorometano combinadas luego se lavaron en forma sucesiva con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El compuesto del título se obtuvo como un polvo color marrón pálido (2450 mg, rendimiento: 58%).

ESI-MS [M+H]⁺ = 397,2.

20.3 (2R)-1-Bencil-N-(3-hidroxi-4-oxo-1-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)-butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

Se disolvieron ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico (300 mg, 0,757 mmol) y piridin-2-ilmetanamina (94 µl, 98 mg, 0,908 mmol) en 13 ml de diclorometano y se enfrió a 5°C. A esta temperatura se agregaron hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (127 mg, 0,832 mmol), EDC (160 mg, 0,832 mmol) y trietilamina (1,58 ml, 127 mg, 1135 mmol) en forma sucesiva. Luego de agitar durante la noche a temperatura ambiente la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se agregó agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron en forma sucesiva con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y el solvente se eliminó bajo presión reducida. La cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando diclorometano/MeOH (97/3), seguido por diclorometano/MeOH (95/5), resultó en el compuesto del título (125 mg, rendimiento: 34 %) como un polvo blanco.

ESI-MS [M+H]⁺ = 487,2.

20.4 (2R)-1-Bencil-N-{3,4-dioxo-1-fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)amino]butan-2-il}-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

Se convirtió (2R)-1-Bencil-N-(3-hidroxi-4-oxo-1-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida a la cetoamida correspondiente como se describe en paso 1.2 del Ejemplo 1.

ESI-MS [M+H]⁺ = 485,2.

Ejemplo 21:

(2R)-1-Bencil-N-[4-(etilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il]-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con etilamina seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente.

ESI-MS $[M+H]^+ = 422,2$.

Ejemplo 22:

(2R)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3,5-dimetoxibencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido (R)-1-(3,5-dimetoxi-bencil)-5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico con 3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanamida seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente.

ESI-MS $[M+H]^+ = 454,2$;

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz DMSO), δ [ppm]: 8,60-8,57 (m, 1H), 8,03 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 7,12 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz), 7,29-7,18 (m, 5H), 6,39-6,22 (m, 3H), 5,22-5,17 (m, 1H), 4,75 (d, 0,5H, $J = 15,2$ Hz), 4,70 (d, 0,5H, $J = 14,8$ Hz), 3,94-3,89 (m, 1H), 3,40 (d, 0,5H, $J = 15,2$ Hz), 3,31-2,26 (d, 0,5 H, oculto bajo el pico de solvente), 3,19-3,14 (m, 1H), 3,81-2,66 (m, 1 H), 2,32-1,99 (m, 3H), 1,74-1,69 (m, 0,5 H), 1,55-1,50 (m, 0,5H).

El análisis por $^1\text{H-RMN}$ indicó una relación diastereomérica de aproximadamente 1:1.

Ejemplo 23:

(2R)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-(piridin-4-ilmetil)-pirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido (R)-5-oxo-1-piridin-4-ilmetil-pirrolidin-2-carboxílico con 3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanamida seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente utilizando reactivo de Dess Martin.

ESI-MS $[M+H]^+ = 395,1$.

Ejemplo 24:

(2R)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(3,5-difluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido (R)-1-(3,5-difluoro-bencil)-5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico con 3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanamida seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente.

ESI-MS $[M+H]^+ = 430,2$;

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz DMSO), δ [ppm]: 8,66-8,63 (m, 1H), 8,07 (d, 1H, $J = 5,0$ Hz), 7,82 (s, 1H), 7,28-7,11 (m, 6H), 6,87 (s, 0,5H), 6,86 (s, 0,5H), 6,79 (s, 0,5H), 6,78 (s, 0,5H), 5,22-5,19 (m, 1H), 4,77 (d, 0,5H, $J = 20,0$ Hz), 4,77 (d, 0,5H, $J = 20,0$ Hz), 3,99-3,96 (m, 1H), 3,62 (d, 0,5H, $J = 15,0$ Hz), 3,47 (d, 0,5H, $J = 15,0$ Hz), 3,20-3,16 (m, 1H), 2,78-2,75 (m, 1H), 2,31-2,11 (m, 3H), 1,76 (m, 0,5H), 1,56 (m, 0,5H).

El análisis por $^1\text{H-RMN}$ indicó una relación diastereomérica de aproximadamente 1:1.

Los siguientes compuestos de los Ejemplos 25 a 35 se prepararon de manera análoga a la síntesis de (2R)-1-bencil-N-(3-hidroxi-4-oxo-1-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)butan-2-il)-

5-oxopirrolidin-2-carboxamida (Ejemplo 20.3) y luego se oxidó para dar la cetoamida correspondiente como se describe en paso 1.2 del Ejemplo 1.

Ejemplo 25:

(2R)-1-Bencil-N-(4-(metilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con metilamina seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente.

ESI-MS $[M+H]^+ = 408,2$.

^1H -RMN (500 MHz, DMSO) mezcla de diasterómeros ~1,5:1: □ [ppm]: 8,71-8,68 (m, 1H), 8,65-8,63 (m, 1H), 7,36-7,03 (m, 10H), 5,26-5,19 (m, 1H), 4,86 (d, 0,6H), 4,76 (d, 0,4H), 3,92-3,88 (m, 1H), 3,52 (d, 0,6H), 3,37 (d, 0,4H), 3,24-3,15 (m, 1H), 2,80-2,75 (m, 1H), 2,72-2,70 (m, 3H), 2,31-2,22 (m, 2H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,75-1,72 (m, 0,4H), 1,58-1,53 (m, 0,6H).

Ejemplo 26:

(2R)-1-Bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(propilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con propilamina seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente.

ESI-MS $[M+H]^+ = 436,2$.

^1H -RMN (500 MHz, DMSO) mezcla de diasterómeros ~2:1: □ [ppm]: 8,83-8,81 (m, 1H), 8,69-8,67 (m, 1H), 7,37-7,04 (m, 10H), 5,29-5,22 (m, 1H), 4,86 (d, 0,7H), 4,77 (d, 0,3H), 3,93-3,91 (m, 1H), 3,53 (d, 1H), 3,23-3,13 (m, 3H), 2,82-2,77 (m, 1H), 2,29-2,23 (m, 2H), 2,12-2,06 (m, 1H), 1,57-1,49 (m, 3H), 0,98-0,86 (m, 3H).

Ejemplo 27:

(2R)-1-Bencil-N-(4-(ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con ciclopropilamina seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente.

ESI-MS $[M+H]^+ = 434,2$.

^1H -RMN (500 MHz, DMSO) mezcla de diasterómeros ~1:1: □ [ppm]: 8,86-8,83 (m, 1H), 8,69-8,67 (m, 1H), 7,36-7,04 (m, 10H), 5,26-5,18 (m, 1H), 4,86 (d, 0,5H), 4,77 (d, 0,5H), 3,91-3,89 (m, 1H), 3,52 (d, 0,5H), 3,39-3,35 (d, 0,5H, oculto bajo señal de solvente), 3,23-3,19 (m, 1H), 2,84-2,74 (m, 2H), 2,33-2,21 (m, 2H), 2,17-2,01 (m, 1H), 1,76-1,70 (m,

0,5H), 1,59-1,52 (m, 0,5H), 0,72-0,59 (m, 4H).

Ejemplo 28:

(2R)-1-Bencil-N-(4-(isobutilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con isobutilamina seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente.

ESI-MS $[M+H]^+ = 450,2$.

^1H -RMN (500 MHz, DMSO) mezcla de diasterómeros ~1:1: $\square$ [ppm]: 8,81-8,78 (m, 1H), 8,68-8,67 (m, 1H), 7,33-7,03 (m, 10H), 5,30-5,22 (m, 1H), 4,86 (d, 0,5H), 4,76 (d, 0,5H), 3,92-3,91 (m, 1H), 3,26-3,16 (m, 1H), 3,08-2,94 (m, 2H), 2,86-2,74 (m, 1H), 2,36-2,05 (m, 3,5H), 1,88-1,70 (m, 2H), 1,52-1,61 (m, 0,5H), 0,95-0,83 (m, 6H).

Ejemplo 29:

(2R)-1-Bencil-N-(4-(ciclobutilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con ciclobutilamina seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente.

ESI-MS $[M+H]^+ = 448,2$.

^1H -RMN (500 MHz, DMSO) mezcla de diasterómeros ~2:1: $\square$ [ppm]: 9,05-9,03 (m, 1H), 8,70-8,68 (m, 1H), 7,36-7,03 (m, 10H), 5,21-5,15 (m, 1H), 4,85 (d, 0,7H), 4,75 (d, 0,3H), 4,31-4,25 (m, 1H), 3,91-3,88 (m, 1H), 3,50 (d, 0,7H), 3,38-3,33 (d, 0,3H, oculto bajo señal de solvente), 3,21-3,17 (m, 1H), 2,79-2,74 (m, 1H), 2,29-2,04 (m, 6H), 1,72-1,53 (m, 4H)

Ejemplo 30:

(2R)-1-Bencil-N-(4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con O-metilhidroxilamina seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente utilizando ácido 2-yodoxibenzoico (IBX):

Se agregó IBX (293 mg, 0,472 mmol) a una solución de (2R)-1-bencil-N-(3-hidroxi-4-(metoxiamino)-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (143 mg, 0,337 mmol) en DMSO (5 ml). Luego de agitar durante 2h se agregó más IBX (105 mg, 0,169 mmol) y se continuó la agitación durante la noche. Se agregó solución acuosa saturada de NaHCO_3 y la mezcla de reacción se diluyó con agua y DCM. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se

lavarón con agua y se secó (MgSO_4). El producto crudo obtenido se disolvió en una cantidad mínima de DCM y se agregó éter dietílico. El precipitado formado se aisló y se secó al vacío. El compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (12 mg, 8%)

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 424,2$.

^1H -RMN (500 MHz, DMSO) diastereómeros puros, configuración absoluta no determinada:

□ [ppm]: 8,24-8,22 (m, 1H), 7,31-7,22 (m, 9H), 7,02-7,00 (m, 2H), 5,52-5,47 (m, 1H), 4,74-4,70 (m, 1H), 3,95-3,93 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,70-2,44 (m, 2H, oculto bajo señal de solvente), 2,36-2,09 (m, 4H), 1,79-1,72 (m, 1H).

Ejemplo 31:

(2R)-1-Bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(2-(piridin-2-il)etilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con 2-(piridin-2-il)etanamina seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente.

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 499,2$.

^1H -RMN (500 MHz, DMSO) mezcla de diastereómeros ~1:1: □ [ppm]: 8,84-8,79 (m, 1H), 8,59-8,56 (m, 1H), 8,47-8,46 (m, 1H), 7,69-7,65 (m, 1H), 7,31-7,19 (m, 10H), 7,12-7,10 (m, 1H), 7,01-6,99 (m, 1H), 5,27-5,18 (m, 1H), 4,82 (d, 0,5H), 4,73 (d, 0,5H), 3,89-3,86 (m, 1H), 3,56-3,47 (m, 3H), 3,15-3,11 (m, 1H), 2,96-2,92 (m, 2H), 2,74-2,69 (m, 1H), 2,30-2,19 (m, 2H), 2,11-2,01 (m, 1H), 1,72-1,70 (m, 0,5H), 1,55-1,51 (m, 0,5H).

Ejemplo 32:

(2R)-1-Bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(3-(piridin-2-il)propilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con 3-(piridin-2-il)propan-1-amina seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente.

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 513,2$.

^1H -RMN (500 MHz, DMSO) mezcla de diastereómeros ~4:3: □ [ppm]: 8,84-8,79 (m, 1H), 8,61-8,59 (m, 1H), 8,45-8,43 (m, 1H), 7,67-7,63 (m, 1H), 7,31-7,14 (m, 10H), 7,11 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 5,27-5,18 (m, 1H), 4,82 (d, 0,6H), 4,73 (d, 0,4H), 3,89-3,86 (m, 1H), 3,50 (d, 0,6H), 3,35 (d, 0,4H), 3,21-3,16 (m, 3H), 2,78-2,70 (m, 3H), 2,29-1,99 (m, 3H), 1,91-1,84 (m, 2H), 1,73-1,68 (m, 0,4H), 1,55-1,49 (m, 0,6H).

Ejemplo 33:

(2R)-1-Bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(3-fenilpropilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-

fenilbutanoico con 3-fenilpropan-1-amina seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente.

ESI-MS $[M+H]^+ = 512,3$.

^1H -RMN (500 MHz, DMSO) mezcla de diasterómeros ~4:3: □ [ppm]: 8,89-8,85 (m, 1H), 8,70-8,67 (m, 1H), 7,36-6,98 (m, 15H), 5,30-5,21 (m, 1H), 4,86 (d, 0,6H), 4,76 (d, 0,4H), 3,89-3,86 (m, 1H), 3,53 (d, 0,6H), 3,24-3,05 (m, 3H), 2,82-2,67 (m, 1H), 2,64-1,53 (m, 2H), 2,33-2,05 (m, 3H), 1,84-1,71 (m, 2,4H), 1,59-1,54 (m, 0,6H).

Ejemplo 34:

(2R)-1-Bencil-N-(4-(etil(metil)amino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con N-metiletanamina seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente.

ESI-MS $[M+H]^+ = 436,2$.

^1H -RMN (500 MHz, DMSO) mezcla de diasterómeros ~2:1: □ [ppm]: 8,82-8,79 (m, 1H), 7,35-7,22 (m, 8H), 7,10-7,08 (m, 1,5 H), 7,01-7,00 (m, 0,5H), 4,90-4,87 (m, 1H), 4,82-4,75 (m, 1H), 3,86-3,84 (m, 1H), 3,44-3,19 (m, 4H), 2,99-2,87 (m, 4H), 2,37-2,17 (m, 2H), 2,14-2,04 (m, 1H), 1,67-1,60 (m, 0,3H), 1,53-1,43 (m, 0,6H), 1,16-1,05 (m, 3H).

Ejemplo 35:

(2R)-1-Bencil-N-(4-(2-clorobencilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con (2-clorofenil)metanamina seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente.

ESI-MS $[M+H]^+ = 518,2$.

^1H -RMN (500 MHz, DMSO) mezcla de diasterómeros ~1:1: □ [ppm]: 9,36 (brs, 1H), 8,76-8,75 (m, 1H), 7,47-7,05 (m, 14H), 5,29-5,19 (m, 1H), 4,89-4,86 (m, 0,5H), 4,78-4,75 (m, 0,5H), 3,92 (brs, 1H), 3,57-3,52 (d, 0,5H), 3,38-3,32 (0,5H oculto bajo señal de solvente), 3,25-3,23 (m, 1H), 2,87-2,83 (m, 1H), 2,53-2,51 (m, 1H), 2,35-2,05 (m, 4H), 1,76-1,71 (m, 0,5H), 1,58-1,55 (m, 0,5H).

Ejemplo 36:

(2R)-N-(4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-(2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamida

36.1 ácido 2-Hidroxi-3-((R)-5-oxo-1-(2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamido)-4-fenilbutanoico

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la síntesis de 3-((R)-1-bencil-5-

oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoato de etilo seguida por saponificación dando ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico como se describe en los pasos 20.1 y 20.2 del Ejemplo 20.

ESI-MS $[M+H]^+ = 465,1$.

36,2 (2R)-N-(4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-(2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido 2-hidroxi-3-((R)-5-oxo-1-(2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamido)-4-fenilbutanoico con ciclopropilamina seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente.

ESI-MS $[M+H]^+ = 502,2$.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, $^1\text{DMSO}$) mezcla de diasterómeros ~3:1: $\square$ [ppm]: 8,78-8,77 (m, 1H), 8,60-8,57 (m, 1H), 7,76-7,50 (m, 4H), 7,35-7,18 (m, 5H), 5,27-5,22 (m, 1H), 4,99-4,90 (m, 1H), 4,00-3,98 (m, 1H), 3,90-3,81 (m, 1H), 3,20-3,16 (m, 1H), 2,82-2,69 (m, 2H), 2,35-2,15 (m, 3H), 1,84-1,80 (m, 0,3H), 1,62-1,55 (m, 0,7H), 0,70-0,61 (m, 4H).

Ejemplo 37:

(2R)-N-(4-(Etilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-(2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido 2-hidroxi-3-((R)-5-oxo-1-(2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamido)-4-fenilbutanoico con etilamina seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente.

ESI-MS $[M+H]^+ = 490,2$.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO) mezcla de diasterómeros ~2:1: $\square$ [ppm]: 8,74-8,72 (m, 1H), 8,60-8,57 (m, 1H), 7,75-7,50 (m, 4H), 7,34-7,17 (m, 5H), 5,28-5,24 (m, 1H), 4,98-4,90 (m, 1H), 4,00-3,99 (m, 1H), 3,88 (d, 0,7H), 3,83 (d, 0,3H), 3,20-3,16 (m, 3H), 2,79-2,70 (m, 1H), 2,34-2,13 (m, 3H), 1,84-1,80 (0,3H), 1,60-1,56 (m, 0,7H), 1,10-1,06 (m, 3H).

Ejemplo 38:

(2R)-N-(4-(Bencilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-(2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido 2-hidroxi-3-((R)-5-oxo-1-(2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamido)-4-fenilbutanoico con fenilmetanamina seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente.

ESI-MS $[M+H]^+ = 552,2$.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO) mezcla de diasterómeros ~3:2: $\square$ [ppm]: 9,26-9,25 (m, 1H), 8,64-8,60 (m, 1H), 7,75-7,48 (m, 3H), 7,35-7,16 (m, 11H), 5,27-5,21 (m, 1H), 4,94 (t, 1H), 4,37-4,34 (m, 2H), 4,01-4,00 (m, 1H), 3,89-3,81 (m, 1H), 3,21-3,14 (m, 1H), 2,83-2,72 (m, 1H), 2,36-2,13 (m, 3H), 1,81-1,77 (0,4H), 1,61-1,54 (m, 0,6H).

Ejemplo 39:

(2R)-N-(4-(Isopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-(2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido 2-hidroxi-3-((R)-5-oxo-1-(2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamido)-4-fenilbutanoico con propan-2-amina seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente.

ESI-MS $[M+H]^+ = 504,2$.

^1H -RMN (500 MHz, DMSO) mezcla de diasterómeros ~1:1: □ [ppm]: 8,64-8,60 (m, 2H), 7,77-7,49 (m, 3H), 7,35-7,18 (m, 6H), 5,30-5,23 (m, 1H), 4,99-4,91 (m, 1H), 4,02-3,80 (m, 3H), 3,19-3,16 (m, 1H), 3,79-3,70 (m, 1H), 2,35-2,26 (m, 3H), 1,85-1,81 (0,5H), 1,59-1,55 (m, 0,5H), 1,15-1,12 (m, 6H).

Ejemplo 40:

(2R)-N-(3,4-Dioxo-1-fenil-4-(2-(piridin-2-il)etilamino)butan-2-il)-5-oxo-1-(2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido 2-hidroxi-3-((R)-5-oxo-1-(2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamido)-4-fenilbutanoico con 2-(piridin-2-il)etanamina seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente.

ESI-MS $[M+H]^+ = 567,2$.

^1H -RMN (500 MHz, DMSO) mezcla de diasterómeros ~1:1: □ [ppm]: 8,84-8,81 (m, 1H), 8,58-8,54 (m, 1H), 8,51-8,50 (m, 1H), 7,74-7,59 (m, 3H), 7,53-7,48 (m, 1H), 7,34-7,15 (m, 8H), 5,28-5,24 (m, 1H), 4,97-4,90 (m, 1H), 4,00-3,97 (m, 1H), 3,89 (d, 0,7H), 3,83 (d, 0,3H), 3,60-3,46 (m, 2H), 3,15-3,09 (m, 1H), 2,98-2,95 (m, 2H), 2,76-2,65 (m, 1H), 2,34-2,13 (m, 3H), 1,84-1,80 (m, 0,3H), 1,60-1,55 (m, 0,7H).

Ejemplo 41:

(2R)-N-(3,4-Dioxo-1-fenil-4-(3-(piridin-2-il)propilamino)butan-2-il)-5-oxo-1-(2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido 2-hidroxi-3-((R)-5-oxo-1-(2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamido)-4-fenilbutanoico con 3-(piridin-2-il)propan-1-amina seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente. ESI-MS $[M+H]^+ = 581,2$.

^1H -RMN (500 MHz, DMSO) mezcla de diasterómeros ~1:1: □ [ppm]: 8,84-8,83 (m, 1H), 8,61-8,58 (m, 1H), 8,48-8,47 (m, 1H), 7,74-7,58 (m, 3H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,34-7,17 (m, 8H), 5,28-5,25 (m, 1H), 4,98-4,90 (m, 1H), 4,01-3,99 (m, 1H), 3,90 (d, 0,6H), 3,83 (d, 0,4H), 3,23-3,13 (m, 2H), 2,80-2,70 (m, 3H), 2,54-2,52 (m, 1H), 2,33-2,15 (m, 3H), 1,93-1,80 (m, 2,4H), 1,60-1,56 (m, 0,6H).

Ejemplo 42:

(2R)-N-(4-(Etilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(2-metoxi-6-(trifluorometil)bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

42.1 ácido 2-Hidroxi-3-((R)-1-(2-metoxi-6-(trifluorometil)bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-4-fenilbutanoico

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la síntesis de 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoato de etilo seguida por saponificación dando ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico como se describe en los pasos 20.1 y 20.2 del Ejemplo 20.

ESI-MS $[M+H]^+ = 495,2$

42.2 (2R)-N-(4-(Etilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(2-metoxi-6-(trifluorometil)bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido 2-hidroxi-3-((R)-1-(2-metoxi-6-(trifluorometil)bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-4-fenilbutanoico con etilamina seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente.

ESI-MS $[M+H]^+ = 520,2$.

^1H -RMN (500 MHz, DMSO) mezcla de diastereómeros ~1:1: □ [ppm]: 8,79-8,70 (m, 1H), 8,32-8,31 (m, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,33-7,16 (m, 7H), 5,45-5,41 (m, 0,5H), 5,20-5,17 (m, 0,5H), 4,93-4,86 (m, 1H), 3,99-3,95 (m, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,23-3,13 (m, 2H), 2,76-2,70 (m, 1H), 2,15-2,11 (m, 1H), 2,04-1,96 (m, 1,5H), 1,89-1,80 (m, 1H), 1,41-1,37 (m, 0,5H), 1,11-1,04 (m, 3H).

Ejemplo 43:

(2R)-N-(3,4-Dioxo-1-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)butan-2-il)-1-(2-metoxi-6-(trifluorometil)bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido 2-hidroxi-3-((R)-1-(2-metoxi-6-(trifluorometil)bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-4-fenilbutanoico con piridin-2-ilmetanamina seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente.

ESI-MS $[M+H]^+ = 583,2$.

^1H -RMN (500 MHz, DMSO) mezcla de diastereómeros ~3:4: □ [ppm]: 9,32-9,22 (m, 1H), 8,53-8,51 (m, 1H), 8,37-8,33 (m, 1H), 7,80-7,74 (m, 1H), 7,53-7,47 (m, 1H), 7,35-7,19 (m, 9H), 5,47-5,41 (m, 0,5H), 5,24-5,19 (m, 0,5H), 4,95-4,87 (m, 1H), 4,50-4,45 (m, 2H), 3,99 (d, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,26-3,15 (m, 1H), 2,82-2,61 (m, 1H), 2,18-1,91 (m, 3H), 1,90-1,77 (m, 1H), 1,45-1,39 (m, 1H).

Ejemplo 44:

(2R)-N-(4-(Bencilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(2-metoxi-6-(trifluorometil)bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido 2-hidroxi-3-((R)-1-(2-metoxi-6-(trifluorometil)bencil)-5-

oxopirrolidin-2-carboxamido)-4-fenilbutanoico con fenilmetanamina seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente.

ESI-MS $[M+H]^+ = 582,3$.

^1H -RMN (500 MHz, DMSO) mezcla de diastereómeros ~1:1: □ [ppm]: 9,39-9,31 (m, 1H), 8,40-8,36 (m, 1H), 7,53-7,48 (m, 1H), 7,37-7,19 (m, 12H), 5,46-5,43 (m, 0,5H), 5,22-5,18 (m, 0,5H), 4,95-4,88 (m, 1H), 4,39-4,35 (m, 2H), 4,99 (d, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,41-3,38 (m, 1H, oculto bajo señal de solvente), 3,22-3,16 (m, 1H), 2,81-2,76 (m, 1H), 2,14-2,11 (m, 1H), 2,04-1,96 (m, 1,5H), 1,87-1,77 (m, 1H), 1,41-1,40 (m, 0,5H).

Ejemplo 45:

(2R)-N-(3,4-Dioxo-1-fenil-4-(2-(piridin-2-il)etilamino)butan-2-il)-5-oxo-1-(2-(trifluorometoxi)bencil)pirrolidin-2-carboxamida

45.1 ácido 2-Hidroxi-3-((R)-5-oxo-1-(2-(trifluorometoxi)bencil)pirrolidin-2-carboxamido)-4-fenilbutanoico

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la síntesis de 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoato de etilo seguida por saponificación dando ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico como se describe en los pasos 20.1 y 20.2 del Ejemplo 20.

ESI-MS $[M+H]^+ = 481,1$

45.2 (2R)-N-(3,4-Dioxo-1-fenil-4-(2-(piridin-2-il)etilamino)butan-2-il)-5-oxo-1-(2-(trifluorometoxi)bencil)pirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido 2-hidroxi-3-((R)-5-oxo-1-(2-(trifluorometoxi)bencil)pirrolidin-2-carboxamido)-4-fenilbutanoico con 2-(piridin-2-il)etanamina seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente; ESI-MS $[M+H]^+ = 583,2$.

^1H -RMN (500 MHz, DMSO) mezcla de diastereómeros ~3:2: □ [ppm]: 8,86-8,84 (m, 1H), 8,59-8,57 (m, 1H), 8,50-8,49 (m, 1H), 7,72-7,69 (m, 1H), 7,46-7,12 (m, 11H), 5,29-5,25 (m, 1H), 4,89-4,82 (m, 1H), 3,93-3,86 (m, 1H), 3,72 (d, 0,6H), 3,65 (d, 0,4H), 3,60-3,49 (m, 2H), 3,17-3,12 (m, 1H), 3,01-2,91 (m, 2H), 2,76-2,70 (m, 1H), 2,33-2,07 (m, 3H), 1,79-1,74 (m, 0,4H), 1,59-1,53 (m, 0,6H).

Ejemplo 46:

(2R)-1-(2-Clorobencil)-N-(4-(ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

46.1 ácido 3-((R)-1-(2-Clorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la síntesis de 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoato de etilo seguida por saponificación

dando ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico como se describe en los pasos 20.1 y 20.2 del Ejemplo 20.

ESI-MS $[M+H]^+ = 431,1$.

46.2 (2R)-1-(2-Clorobencil)-N-(4-(ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido 3-((R)-1-(2-clorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con ciclopropilamina seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente.

ESI-MS $[M+H]^+ = 468,2$.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO) mezcla de diastereómeros ~3:2: □ [ppm]: 8,85-8,84 (m, 1H), 8,67-8,66 (m, 1H), 7,48-7,11 (m, 9H), 5,27-5,21 (m, 1H), 4,86-4,78 (m, 1H), 3,99-3,96 (m, 1H), 3,79 (d, 0,6H), 3,70 (d, 0,4H), 3,22-3,19 (m, 1H), 2,82-2,74 (m, 2H), 2,33-2,12 (m, 3H), 1,80-1,76 (m, 0,4H), 1,60-1,56 (m, 0,6H), 0,71-0,55 (m, 4H).

Ejemplo 47:

(2R)-1-(2-Clorobencil)-N-(4-(etilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido 3-((R)-1-(2-clorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con etilamina seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente.

ESI-MS $[M+H]^+ = 456,2$.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO) mezcla de diastereómeros ~1:1: □ [ppm]: 8,81-8,79 (m, 1H), 8,67-8,64 (m, 1H), 7,49-7,09 (m, 9H), 5,26-5,24 (m, 1H), 4,83 (d, 0,5H), 4,78 (d, 0,5H), 4,02-3,98 (m, 1H), 3,81-3,35 (m, 2H, oculto bajo señal de solvente), 3,23-3,17 (m, 2H), 2,79-2,73 (m, 1H), 2,32-2,11 (m, 3H), 1,79-1,76 (m, 0,5H), 1,59-1,55 (m, 0,5H), 1,10-1,07 (m, 3H).

Ejemplo 48:

(2R)-N-(4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(2,6-difluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

48.1 ácido 3-((R)-1-(2,6-Difluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la síntesis de 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoato de etilo seguida por saponificación dando ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico como se describe en los pasos 20.1 y 20.2 del Ejemplo 20.

ESI-MS $[M+H]^+ = 433,1$.

48.2 (2R)-N-(4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(2,6-difluorobencil)-5-

oxopirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido 3-((R)-1-(2,6-difluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con ciclopropilamina seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente.

ESI-MS $[M+H]^+ = 470,2$.

^1H -RMN (500 MHz, DMSO) mezcla de diasterómeros ~3:2: $\square$ [ppm]: 8,85-8,81 (m, 1H), 8,64-8,60 (m, 1H), 7,43-6,98 (m, 8H), 5,28-5,19 (m, 1H), 4,86-4,76 (m, 1H), 3,97-3,80 (m, 2H), 3,24-3,16 (m, 1H), 2,81-2,72 (m, 2H), 2,25-2,00 (m, 3H), 1,77-1,73 (m, 0,6H), 1,50-1,46 (m, 0,4H), 0,70-0,55 (m, 4H).

Ejemplo 49:

(2R)-1-(2,6-Difluorobencil)-N-(4-(etilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido 3-((R)-1-(2,6-difluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con etilamina seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente.

ESI-MS $[M+H]^+ = 458,2$.

^1H -RMN (500 MHz, DMSO) mezcla de diasterómeros ~1:1: $\square$ [ppm]: 8,82-8,77 (m, 1H), 8,64-8,60 (m, 1H), 7,42-6,99 (m, 8H), 5,30-5,19 (m, 1H), 4,84 (d, 0,5H), 4,78 (d, 0,5H), 3,97-3,92 (m, 1H), 3,84-3,81 (m, 1H), 3,23-3,15 (m, 3H), 2,82-2,73 (m, 1H), 2,24-2,00 (m, 3H), 1,77-1,35 (m, 0,5H), 1,49-1,46 (m, 0,5H), 1,14-1,04 (m, 3H).

Ejemplo 50:

(2R)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-[2-metoxi-6-(trifluorometil)bencil]pirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido (R)-5-oxo-1-(2-metoxi-6-trifluorometil-bencil)-pirrolidin-2-carboxílico con 3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanamida seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente.

ESI-MS $[M+H]^+ = 492,1$

Ejemplo 51:

(2R)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-(2,6-difluorobencil)-pirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido (R)-5-oxo-1-(2,6-difluorobencil)-pirrolidin-2-carboxílico con 3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanamida seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente.

ESI-MS $[M+H]^+ = 430,1$

Ejemplo 52:

(2R)-1-Bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(tiazol-5-ilmetilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-

carboxamida

El acoplamiento de ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con C-tiazol-5-il-metilamina (5- tiazolmetilamina) seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente como se ha descrito.

ESI-MS $[M+H]^+ = 491,1$.

^1H -RMN (500 MHz DMSO) mezcla de diasterómeros ~5:3: □ [ppm]: 9,47-9,46 (m, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,71-8,70 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,34-7,04 (m, 10H), 5,30-5,21 (m, 1H), 5,87-5,75 (m, 1H), 5,65-4,48 (m, 2H), 3,91-3,90 (m, 1H), 3,54-3,20 (m, 2H), 2,83-2,79 (m, 1H), 2,33-2,01 (m, 3H), 1,74-1,69 (m, 0,3H), 1,57-1,51 (m, 0,5H).

Ejemplo 53:

(2R)-N-(4-(Benzo[d]tiazol-2-ilmetilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con clorhidrato de benzo[d]tiazol-2-ilmetanamina seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente como se ha descrito.

ESI-MS $[M+H]^+ = 541,2$.

^1H -RMN (500 MHz DMSO), un diasterómero: □ [ppm]: 9,77-9,74 (m, 1H), 8,74-8,73 (m, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,55-7,08 (m, 12H), 5,27-5,22 (m, 1H), 4,88-4,79 (m, 2H), 3,93 (m, 1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,32-3,22 (m, 1H), 2,88-2,83 (m, 1H), 2,28-2,05 (m, 3H), 1,59-1,56 (m, 1H).

Ejemplo 54:

(2R)-1-Bencil-N-(4-morfolino-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con morfolina seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente como se ha descrito.

ESI-MS $[M+H]^+ = 464,2$.

^1H -RMN (500 MHz DMSO) mezcla de diasterómeros ~1:2: □ [ppm]: 8,89-8,88 (m, 1H), 7,34-7,03 (m, 10H), 4,92-4,79 (m, 2H), 3,87-3,86 (m, 1H), 3,63-3,26 (m, 10H), 2,98-2,93 (m, 1H), 2,33-2,11 (m, 3H), 1,72-1,60 (m, 0,3H), 1,57-1,50 (m, 0,6H).

Ejemplo 55:

(2R)-N-(4-(etilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamida

55.1 ácido 2-Hidroxi-3-((R)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamido)-4-fenilbutanoico

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la preparación de 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoato de etilo, descrita en el ejemplo 20.1, seguida por saponificación dando ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico como se describe en el ejemplo 20.2.

ESI-MS $[M+H]^+ = 504,2$

55.2 (2R)-N-(4-(etilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido 2-hidroxi-3-((R)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamido)-4-fenilbutanoico con etilamina seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente como se ha descrito.

ESI-MS $[M+H]^+ = 490,2$.

^1H -RMN (500 MHz DMSO) mezcla de diasterómeros ~1:1: □ [ppm]: 8,80-8,79 (m, 1H), 8,68-8,67 (m, 1H), 7,72-7,65 (m, 2H), 7,40-7,25 (m, 7H), 5,28-5,23 (m, 1H), 4,91-4,88 (m, 0,5H), 4,79-4,76 (m, 0,5H), 3,95-3,94 (m, 1H), 3,71-3,68 (m, 1H), 3,55-3,52 (m, 1H), 3,25-3,14 (m, 2H), 2,79-2,74 (m, 1H), 2,38-2,05 (m, 3H), 1,83-1,72 (m, 0,5H), 1,65-1,56 (m, 0,5H), 1,14-1,05 (m, 3H).

Ejemplo 56:

(2R)-1-Bencil-N-(4-(ciclohexilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con ciclohexilamina seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente como se ha descrito.

ESI-MS $[M+H]^+ = 473,2$.

^1H -RMN (400 MHz DMSO), mezcla de diasterómeros ~4:3: □ [ppm]: 8,64-8,57 (m, 2H), 7,36-7,05 (m, 8H), 7,16-7,14 (m, 1H), 7,05-7,03 (m, 1H), 5,31-5,21 (m, 1H), 4,86 (d, 0,6H), 4,77 (d, 0,4H), 3,93-3,89 (m, 1H), 3,63-3,51 (m, 1,5H), 3,40-3,32 (m, 0,5H), 3,23-3,17 (m, 1H), 2,82-2,76 (m, 1H), 2,36-2,02 (m, 3H), 1,74-1,59 (m, 6H), 1,37-1,27 (m, 5H).

Ejemplo 57:

(2R)-N-(4-(2-Benzoilhidrazinil)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con benzoilhidrazina seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente como se ha descrito.

ESI-MS $[M+H]^+ = 513,2$.

^1H -RMN (500 MHz DMSO), mezcla de diasterómeros ~1:1: □ [ppm]: 10,86 (d, 1H), 10,59 (d, 1H), 8,70-8,67 (m, 1H), 7,92-7,91 (m, 2H), 7,1-7,09 (m, 13H), 5,34-5,24 (m, 1H), 4,87

(d, 0,5H), 4,78 (d, 0,5H), 3,94-3,93 (m, 1H), 3,58 (d, 1H), 3,44-3,28 (d, 1H, oculto bajo señal de solvente), 2,87-2,82 (m, 1H), 2,40-2,33 (m, 3H), 1,83-1,77 (m, 0,5H), 1,66-1,59 (m, 0,5H).

Ejemplo 58:

(2R)-N-(4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido 2-hidroxi-3-((R)-5-oxo-1-(4-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamido)-4-fenilbutanoico con ciclopropanamina seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente como se ha descrito.

ESI-MS $[M+H]^+ = 502,2$.

^1H -RMN (500 MHz DMSO), mezcla de diasterómeros ~2:1: □ [ppm]: 8,84-8,83 (m, 1H), 8,69-8,67 (m, 1H), 7,71-7,65 (m, 2H), 7,40-7,23 (m, 7H), 5,23-5,20 (m, 1H), 4,89 (d, 0,6H), 4,77 (d, 0,3H), 3,95-3,92 (m, 1H), 3,70-3,52 (m, 1H), 3,22-3,19 (m, 1H), 2,82-2,74 (m, 2H), 2,34-2,09 (m, 3H), 1,79-1,74 (m, 0,3H), 1,60-1,56 (m, 0,6H), 0,70-0,62 (m, 4H).

Ejemplo 59:

(2R)-1-Bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(tiazol-2-ilmetilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con 2-aminometiltiazol seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente como se ha descrito.

ESI-MS $[M+H]^+ = 491,2$.

^1H -RMN (500 MHz DMSO), mezcla de diasterómeros ~5:3: □ [ppm]: 9,64-9,64 (m, 1H), 8,73-8,72 (m, 1H), 7,76-7,66 (m, 2H), 7,3-7,05 (m, 10H), 5,31-5,24 (m, 1H), 4,89-4,57 (m, 3H), 3,93-3,92 (m, 1H), 3,55 (d, 1H), 3,24 (d, 1H), 2,86-2,82 (m, 1H), 2,33-1,98 (m, 3H), 1,77-1,72 (m, 0,4H), 1,58-1,57 (m, 0,7H).

Ejemplo 60:

(2R)-1-Bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(tiofen-2-ilmetilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con 2-tiofenemetilamina seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente como se ha descrito.

ESI-MS $[M+H]^+ = 493,2$.

^1H -RMN (500 MHz DMSO), mezcla de diasterómeros ~2:1: □ [ppm]: 9,44-9,42 (m, 1H), 8,72-8,69 (m, 1H), 7,44-6,98 (m, 13H), 5,32-5,22 (m, 1H), 4,91-4,75 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,94-3,92 (m, 1H), 3,57-3,41 (m, 1H), 3,27-3,21 (m, 1H), 2,85-2,79 (m, 1H), 2,36-2,02 (m,

3H), 1,81-1,69 (m, 0,3H), 1,63-1,49 (m, 0,6H).

Ejemplo 61:

(2R)-N-(4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(2,6-diclorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

61.1 ácido 3-((R)-1-(2,6-Diclorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la preparación de 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoato de etilo, descrita en el ejemplo 20.1, seguida por saponificación dando ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico como se describe en el ejemplo 20.2.

ESI-MS $[M+H]^+ = 492,1$

61.2 (2R)-N-(4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(2,6-diclorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido 3-((R)-1-(2,6-diclorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con ciclopropanamina seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente como se ha descrito.

ESI-MS $[M+H]^+ = 502,1$.

^1H -RMN (500 MHz DMSO), mezcla de diasterómeros ~1:1: □ [ppm]: 8,85-8,81 (m, 1H), 8,53-8,49 (m, 1H), 7,47-7,23 (m, 8H), 5,38-5,33 (m, 0,5H), 5,23-5,21 (m, 0,5H), 5,00-4,92 (m, 1H), 4,11-4,08 (m, 1H), 3,80-3,75 (m, 1H), 3,22-3,16 (m, 1H), 2,82-2,72 (m, 2H), 2,22-1,92 (m, 3H), 1,81-1,78 (m, 0,5H), 1,47-1,43 (m, 0,5H), 0,73-0,63 (m, 4H).

Ejemplo 62:

(2R)-1-(2,6-Diclorobencil)-N-(4-(etilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido 3-((R)-1-(2,6-diclorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con etilamina seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente como se ha descrito.

ESI-MS $[M+H]^+ = 490,1$.

^1H -RMN (500 MHz DMSO), mezcla de diasterómeros ~1:1: □ [ppm]: 8,82-8,79 (m, 1H), 8,54-8,49 (m, 1H), 7,47-7,24 (m, 8H), 5,38 (ψs, 0,5H), 5,23 (ψs, 0,5H), 5,01-4,92 (m, 1H), 4,11-4,05 (m, 1H), 3,81-3,76 (m, 1H), 3,22-3,17 (m, 3H), 2,75 (ψs, 1H), 2,21-1,93 (m, 3H), 1,81-1,79 (m, 0,5H), 1,44-1,43 (m, 0,5H), 1,22-1,09 (m, 3H).

Ejemplo 63:

(2R)-1-Bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(piridin-4-ilmetilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-

fenilbutanoico con 4-(aminometil)piridina seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente como se ha descrito.

ESI-MS $[M+H]^+ = 485,2$.

^1H -RMN (500 MHz DMSO), mezcla de diasterómeros ~4:1: □ [ppm]: 9,41-9,40 (m, 1H), 8,75-8,74 (m, 1H), 8,52-8,51 (m, 2H), 7,33-7,04 (m, 12H), 5,28-5,21 (m, 1H), 4,86 (d, 0,2H), 4,76 (d, 0,8H), 4,40 (s, 2H), 3,92-3,90 (m, 1H), 3,55-3,52 (m, 1H), 2,23-3,21 (m, 1H), 2,87-2,82 (m, 1H), 2,31-2,02 (m, 3H), 1,74-1,69 (m, 0,2H), 1,56-1,55 (m, 0,8H).

Ejemplo 64:

(2R)-1-Bencil-N-(4-(oxazol-2-ilmetilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con oxazol-2-il-metilamina seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente como se ha descrito.

ESI-MS $[M+H]^+ = 475,2$.

Ejemplo 65:

(2R)-1-Bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(fenilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con anilina seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente como se ha descrito.

ESI-MS $[M+H]^+ = 470,2$.

^1H -RMN (500 MHz DMSO), mezcla de diasterómeros ~1:1: □ [ppm]: 10,70 (s, 1H), 8,83 (d, 1H), 7,84 (s, 2H), 7,40-6,99 (m, 13H), 5,28-5,27 (m, 1H), 4,87 (s, 0,5H), 4,75 (d, 0,5H), 3,92-3,90 (m, 1H), 3,55-3,29 (m, 2H), 2,92-2,87 (m, 1H), 2,33-2,02 (m, 3H), 1,76-1,71 (m, 0,5H), 1,58-1,55 (m, 0,5H).

Ejemplo 66:

(2R)-N-(4-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con 3,4-metilenedioxibencilamina seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente como se ha descrito.

ESI-MS $[M+H]^+ = 528,3$.

^1H -RMN (500 MHz DMSO), mezcla de diasterómeros ~1:1: □ [ppm]: 9,27 (d, 1H), 8,72 - 8,6 (m, 1H), 7,32-6,78 (m, 13H), 6,00 (2xs, 2H), 5,29-2,18 (m, 1H), 4,85 (d, 0,5H), 4,75 (d, 0,5H), 4,33-4,31 (m, 2H), 3,91-3,89 (m, 1H), 3,56 (d, 0,5H), 3,38-3,35 (m, 0,5 H, oculto bajo señal de solvente), 3,23-3,20 (m, 1H), 2,84 -2,79 (m, 1H), 2,29-2,04 (m, 3H), 1,73-

1,68 (m, 0,5H), 1,55-1,51 (m, 0,5H).

Ejemplo 67:

(2R)-1-Bencil-N-(4-(4-fluorobencilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con 4-fluorobencilamina seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente como se ha descrito.

ESI-MS $[M+H]^+ = 502,2$.

^1H -RMN (500 MHz DMSO), mezcla de diastereómeros ~3:2: □ [ppm]: 9,36-9,35 (m, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,34-7,04 (m, 14H), 5,29-5,22 (m, 1H), 4,86 (d, 0,6H), 4,76 (d, 0,4H), 4,36 (s, 2H), 3,92-3,90 (m, 1H), 3,55-3,52 (m, 1H), 3,24-3,21 (m, 1H), 2,85-2,80 (m, 1H), 2,33-2,05 (m, 3H), 1,74-1,69 (m, 0,4H), 1,55-1,53 (m, 0,6H).

Ejemplo 68:

(2R)-1-Bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(4-(trifluorometil)bencilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con 4-(trifluorometil)bencilamina seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente como se ha descrito.

ESI-MS $[M+H]^+ = 552,3$.

^1H -RMN (500 MHz DMSO), mezcla de diastereómeros ~1:1: □ [ppm]: 9,44-9,42 (m, 1H), 8,74-8,72 (m, 1H), 7,72-7,71 (m, 2H), 7,53-7,50 (2H), 7,33-7,03 (m, 10H), 5,28-5,18 (m, 1H), 4,86 (d, 0,5H), 4,75 (d, 0,5H), 4,46-4,45 (m, 2H), 3,91-3,89 (m, 1H), 3,54-3,51 (m, 1H), 3,24-3,21 (m, 1H), 2,85-2,81 (m, 1H), 2,29-2,02 (m, 3H), 1,72-1,67 (m, 0,5H), 1,57-1,48 (m, 0,5H).

Ejemplo 69:

(2R)-1-Bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(((R)-tetrahidrofurano-2-il)metilamino)-butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con (R)-(-)-tetrahidrofurfurilamina utilizando hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) y *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente como se ha descrito.

ESI-MS $[M+H]^+ = 478,2$.

^1H -RMN (500 MHz DMSO), mezcla de diastereómeros ~1:1: □ [ppm]: 8,77-8,65 (m, 2H), 7,37-7,04 (m, 10H), 5,33-5,23 (m, 1H), 4,86 (d, 0,5H), 4,77 (d, 0,5H), 3,97-3,90 (m, 2H), 3,80-3,75 (m, 1H), 3,66-3,60 (m, 1H), 3,54 (d, 0,5H), 3,36-3,35 (m, 0,5H, oculto bajo señal

de solvente), 3,27-3,18 (m, 3H), 2,82-2,76 (m, 1H), 2,34-2,16 (m, 2H), 2,18-2,04 (m, 1H), 1,92-1,72 (m, 3H), 1,61-1,56 (m, 2H).

Ejemplo 70:

(2R)-1-Bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(((S)-tetrahydrofurano-2-il)metilamino)-butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con (S)-(+)-tetrahydrofurfurilamina utilizando HATU y DIPEA seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente como se ha descrito.

ESI-MS $[M+H]^+ = 478,2$.

^1H -RMN (500 MHz DMSO), único diastereómero: $\square$ [ppm]: 8,75-8,66 (m, 2H), 7,37-7,15 (m, 10H), 5,26-5,22 (m, 1H), 4,86 (d, 1H), 3,98-3,90 (m, 2H), 3,80-3,76 (m, 1H), 3,66-3,62 (m, 1H), 3,53 (d, 1H), 3,33-3,16 (m, 3H), 2,81-2,76 (m, 1H), 2,27-2,23 (m, 2H), 2,12-2,02 (m, 1H), 1,93-1,78 (m, 3H), 1,61-1,52 (m, 2H).

Ejemplo 71:

(2R)-1-Bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(2-(tiofen-3-il)etilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con clorhidrato de 2-(tiofen-3-il)etanamina utilizando HATU y DIPEA seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente como se ha descrito.

ESI-MS $[M+H]^+ = 504,2$.

^1H -RMN (500 MHz DMSO), único diastereómero (configuración absoluta no determinada): $\square$ [ppm]: 8,90 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,47-7,04 (m, 13H), 5,27 (m, 1H), 4,89,4,86 (m, 1H), 3,94-3,93 (m, 1H), 3,56-3,42 (m, 3H, oculto bajo señal de solvente), 3,19-3,17 (m, 1H), 2,86-2,75 (m, 3H), 2,31-2,06 (m, 3H), 1,58-1,57 (m, 1H).

Ejemplo 72:

(2R)-1-Bencil-N-(4-(furan-2-ilmetilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con furan-2-ilmetanamina utilizando HATU y DIPEA seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente como se ha descrito.

ESI-MS $[M+H]^+ = 474,2$.

^1H -RMN (500 MHz DMSO), mezcla de diastereómeros ~3:1: $\square$ [ppm]: 9,26 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,35-7,04 (m, 10H), 6,41 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,27-5,21 (m, 1H),

4,86 (d, 0,7H), 4,76 (d, 0,3H), 4,42-4,32 (m, 2H), 3,91-3,89 (m, 1H), 3,53 (d, 1H), 3,23-3,20 (m, 1H), 2,83-2,78 (m, 1H), 2,31-2,01 (m, 3H), 1,74-1,69 (m, 0,3H), 1,55-1,54 (m, 0,7H).

Ejemplo 73:

trifluoroacetato de (2R)-1-Bencil-N-(4-(2-bencilhidrazinil)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

73.1 (2R)-1-bencil-N-(4-(2-bencilhidrazinil)-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con diclorhidrato de bencilhidrazina de manera análoga al paso 1.1 del Ejemplo 1 dio la hidroxiamida correspondiente.

ESI-MS $[M+H]^+ = 501,3$.

73.2 1-bencil-2-(3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoil)hidrazincaboxilato de tert-Butilo

Se agregaron NaOH (1 M en agua, 2 ml, 2 mmol) y dicarbonato de di-tert-butilo (Boc_2O) (144 mg, 0,659 mmol) a una mezcla de (2R)-1-bencil-N-(4-(2-bencilhidrazinil)-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (300 mg, 0,599 mmol) en *t*-BuOH (6 ml). Luego de agitar durante la noche se agregó agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, agua y se secó ($MgSO_4$). La purificación mediante cromatografía flash en columna (gradiente 1-MeOH al 10% en DCM) dio el compuesto del título (130 mg, 36%).

ESI-MS $[M+Na]^+ = 623,3$, $[M-Boc+H]^+ = 501,2$.

73.3 1-Bencil-2-(3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-oxo-4-fenilbutanoil)hidrazincaboxilato de tert-butilo

Se agregó IBX (189 mg, 0,303 mmol, 45 % en peso) una solución de 1-bencil-2-(3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoil)-hidrazincaboxilato de tert-butilo (130 mg, 0,216 mmol) en DMSO (3 ml). Luego de agitar durante la noche se agregaron solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (15 ml) y agua (15 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, agua y se secó ($MgSO_4$). La purificación mediante cromatografía flash en columna (gradiente 1-MeOH al 10% en DCM) dio el compuesto del título (110 mg, 85%).

ESI-MS $[M+Na]^+ = 621,3$, $[M-Boc+H]^+ = 499,2$.

73.4 trifluoroacetato de (2R)-1-Bencil-N-(4-(2-bencilhidrazinil)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

Se agregó ácido trifluoroacético (TFA) (0,2 ml, 2,60 mmol) a una solución de 1-bencil-2-(3-

((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-oxo-4-fenilbutanoil)hidrazincarboxilato de tert-butilo (110 mg, 0,184 mmol) en DCM (2 ml). Luego de agitar durante 4 h el solvente se eliminó al vacío y el residuo obtenido se trituro con éter dietílico dando el compuesto del título (48 mg, 43%).

ESI-MS $[M+H]^+ = 499,2$.

Ejemplo 74:

(2R)-N-(4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(2-metoxi-6-(trifluorometil)bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

74.1 3-(tert-butoxicarbonilamino)-2-hidroxi-4-fenilbutanoato de etilo

Se agregó Et_3N (6 ml, 43,00 mmol) a una suspensión de cloruro de 4-etoxi-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-aminio (4,7 g, 18,10 mmol) en THF (50 ml) a 10°C. Una solución de dicarbonato de di-tert-butilo (4,2 g, 19,24 mmol) en THF (30 ml) se agregó a lo largo de 10 min a 10°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El solvente se redujo al vacío y el residuo se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de NaCl y se secó sobre $MgSO_4$. La purificación mediante cromatografía flash en columna (DCM/MeOH) dio el compuesto del título (4,5 g, 77%).

ESI-MS $[M+H]^+ = 224,1$.

74.2 4-(ciclopropilamino)-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-ilcarbamato de tert-butilo

Se agregaron EDC (8,3 g, 43,3 mmol), HOBT (6,6 g, 43,1 mmol) y Et_3N (7 ml, 50,2 mmol) a una mezcla de ácido 3-(tert-butoxicarbonilamino)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico (10,6 g, 35,9 mmol) y ciclopropilamina (3,3 ml, 47,6 mmol) en DCM (300 ml) a 5°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Luego de enfriar a 5°C se agregaron más ciclopropilamina (2 ml, 28,5 mmol), EDC (5 g, 26,1 mmol), HOBT (4 g, 26,1 mmol) y Et_3N (3,5 ml, 25,1 mmol), la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se continuó la agitación durante la noche. Se agregó DCM (300 ml), luego se lavó con solución acuosa de HCl 0,5 M, salmuera y se secó con $MgSO_4$. El producto crudo se recristalizó desde metil-tert-butiléter, los cristales obtenidos se lavaron con n-pentano y se secó para dar el compuesto del título (10,2 g, 85%).

ESI-MS $[M-Boc+H]^+ = 231,1$.

74.3 clorhidrato de 3-Amino-N-ciclopropil-2-hidroxi-4-fenilbutanamida

Se agregó HCl (4 M en dioxano, 16 ml, 64,00 mmol) por goteo a una solución de 4-(ciclopropilamino)-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-ilcarbamato de tert-butilo (7,5 g, 22,43 mmol) en DCM (130 ml). Luego de agitar durante 5 h se agregó más HCl (4 M en dioxano, 5 ml, 20,00 mmol) y se continuó la agitación durante la noche. El solvente se redujo al vacío y se agregó metil-tert-butiléter (200 ml). El precipitado obtenido se filtró, se lavó con

metil-tert-butiléter y n-pentano y se secó para dar el compuesto del título (5,8 g, 96%).

ESI-MS $[M+H]^+ = 236,1$.

74.4 (2R)-N-(4-(Ciclopropilamino)-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(2-metoxi-6-(trifluorometil)bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

Se agregó DIPEA (0,8 ml, 4,58 mmol) a una mezcla de ácido (R)-1-(2-metoxi-6-(trifluorometil)bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico (234 mg, 0,74 mmol) y clorhidrato de 3-amino-N-ciclopropil-2-hidroxi-4-fenilbutanamida (200 mg, 0,74 mmol) en DCM (50 ml). Luego de agitar durante 10 min se agregó HATU (337 mg, 0,89 mmol) y se continuó la agitación durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se agregó agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de NaHCO_3 , solución acuosa saturada de NaCl y se secó sobre MgSO_4 . La eliminación del solvente al vacío dio el compuesto del título (498 mg, 95%, aproximadamente 75% de pureza).

ESI-MS $[M+H]^+ = 534,3$.

74.5 (2R)-N-(4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(2-metoxi-6-(trifluorometil)bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

Se oxidó (2R)-N-(4-(ciclopropilamino)-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(2-metoxi-6-(trifluorometil)bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (498 mg, 95%, aproximadamente 75% de pureza) para dar la cetoamida correspondiente como se describe en paso 1.2 del Ejemplo 1.

ESI-MS $[M+H]^+ = 532,2$.

^1H -RMN (500 MHz DMSO), mezcla de diastéromeros ~1:1: □ [ppm]: 8,87-8,80 (m, 1H), 8,35-8,32 (m, 1H), 7,53-7,48 (m, 1H), 7,35-7,18 (m, 7H), 5,46-5,42 (m, 0,5H), 5,20-5,16 (m, 0,5H), 4,96-4,88 (m, 1H), 4,01-3,96 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,22-3,16 (m, 1H), 2,84-2,71 (m, 2H), 2,16-1,81 (m, 4H), 1,42-1,19 (m, 1H), 0,72-0,62 (m, 4H).

Ejemplo 75:

(2R)-1-Bencil-N-(3,4-dioxo-1-fenil-4-(2-feniletilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

El acoplamiento de ácido 3-((R)-1-bencil-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con 2-feniletil-1-amina seguido por la oxidación del intermediario hidroxiamida resultante dio la cetoamida correspondiente.

Investigación biológica de inhibición de calpaína y catepsinas

Se emplearon las siguientes soluciones y soluciones amortiguadoras de pH:

- HBS (para 40 ml): 800 μl HEPES 1M; 2,16 ml KCl 100 mM; 4,8 ml NaCl 1M; 3,59 ml glucosa al 5%; 60 μl MgSO_4 1M; 400 μl Piruvato de Na 100 mM, 28,19 ml agua; pH 7,2-7,5.

- buffer de Lisis (para 20 ml): solución amortiguadora de pH de lisis (para 20 ml): 400 μ l Tris 1M pH 8,2; 2,74 ml NaCl 1M; 520 μ l EDTA 0,5M; 2 ml triton X-100 al 10%; 0,8 ml (= 1:25) CompletePlus (1 tableta/2 ml H₂O); 200 μ l Pefabloc 100 mM; 13,34 ml agua, pH 8,2.

- TBST (10x) (para 1l): Tris 100 mM (12,1 g); NaCl 1,5M (87 g); Tween 20 1% (10 g), ajustado a pH 8.

I. Inhibición in vitro de la enzima:

Se llevaron a cabo pruebas de bloqueo de las correspondientes actividades enzimáticas por medio de ensayos de cinética por fluorescencia (excitación 390 nm, emisión 460 nm).

Se calcularon los valores K_i aparentes a partir de los valores IC_{50} determinados experimentalmente por la relación de Cheng-Prusoff suponiendo una inhibición reversible competitiva de la enzima. Los valores K_m de los sustratos que se utilizaron en las condiciones de ensayo que se indicaron antes fueron: 90 μ M (Z-Fe-Arg-AMC, catepsina B), 10 μ M (Z-Gli-Pro-Arg-AMC, catepsina K), 2 μ M (Z-Fe-Arg-AMC, catepsina L), y 30 μ M (Z-Val-Val-Arg-AMC, catepsina S).

Los valores K_i que se indican son promedios de las constantes de inhibición calculadas en base a entre 2 y 4 gráficas dosis-efecto independientes.

Se utilizaron los siguientes ensayos:

1. Calpaína I:

Calpaína-I 20 nM – aislada de eritrocitos humanos (Calbiochem #208713), Suc-Leu-Tyr-AMC 100 μ M (Bachem #I-1355) como sustrato en solución amortiguadora de pH con imidazol 62 mM, CaCl₂ 0,3 mM, CHAPS 0,10%, BSA 0,05%, DTT 1 mM a pH 7,3 y a temperatura ambiente.

2. Catepsina B:

Catepsina B 0,25 nM – aislada de hígado humano (Calbiochem #219362), Z-Fe-Arg-AMC 100 μ M (Bachem #I-1160) como sustrato en MES 50 mM, EDTA 2 mM, Brij 35 0,05%, L-cisteína 2,5 mM, pH 6,0, a temperatura ambiente.

3. Catepsina K:

Catepsina K 3 nM – activada de procatepsina K humana recombinante de E. Coli (Calbiochem #342001), Z-Gli-Pro-Arg-AMC 10 μ M (Biomol #P-142) como sustrato en MES 50 mM, EDTA 2 mM, Brij 35 0,05%, L-cisteína 2,5 mM, pH 6,0, a temperatura ambiente.

4. Catepsina L:

Catepsina L 1 nM – aislada de hígado humano (Calbiochem #219402), Z-Fe-

Arg-AMC 2 µM (Bachem #I-1160) como sustrato en MES 50 mM, EDTA 2 mM, Brij 35 0,05%, L-cisteína 2,5 mM, pH 6,0, a temperatura ambiente.

5. Catepsina S:

Catepsina S humana recombinante de E. Coli 0,5 nM (Calbiochem #219343), Z-Val-Val-Arg-AMC 20 µM (Bachem #I-1540) como sustrato en MES 50 mM, EDTA 2 mM, Brij 35 0,05%, L-cisteína 2,5 mM, pH 6,0, a temperatura ambiente.

Los resultados de la determinación *in vitro* se indican en la tabla 1. En la tabla 1 se utilizan las siguientes abreviaturas:

En la columna "actividad de calpaína", +++ significa una Ki para la calpaína (Ki(calpaína)) de < 50 nM, ++ significa 50 nM ≤ Ki(Calpaína) < 100 nM y + significa 100 nM ≤ Ki(Calpaína) < 600 nM.

La columna "Sel. Cat. B" indica la proporción Ki(catepsina B)/Ki(calpaína). Con respecto a esto, +++ significa una proporción Ki(catepsina B)/Ki(calpaína) de > 30, ++ significa 10 < Ki(catepsina B)/Ki(calpaína) ≤ 30 y + significa 5 < Ki(catepsina B)/Ki(calpaína) ≤ 10.

La columna "Sel. Cat. K" indica la proporción Ki(catepsina K)/Ki(calpaína). Con respecto a esto, +++ significa una proporción Ki(catepsina K)/Ki(calpaína) de > 30, ++ significa 10 < Ki(catepsina B)/Ki(calpaína) ≤ 30 y + significa 5 < Ki(catepsina K)/Ki(calpaína) ≤ 10.

La columna "Sel. Cat. L" indica la proporción Ki(catepsina L)/Ki(calpaína). Con respecto a esto, +++ significa una proporción Ki(catepsina L)/Ki(calpaína) de > 30, ++ significa 10 < Ki(catepsina B)/Ki(calpaína) ≤ 30 y + significa 5 < Ki(catepsina L)/Ki(calpaína) ≤ 10.

La columna "Sel. Cat S" indica la proporción Ki(catepsina S)/Ki(calpaína). Con respecto a esto, +++ significa una proporción Ki(catepsina S)/Ki(calpaína) de > 100, ++ significa 30 < Ki(catepsina B)/Ki(calpaína) ≤ 100 y + significa 10 < Ki(catepsina S)/Ki(calpaína) ≤ 30.

Tabla 1:

Ejemplo	Actividad de calpaína	Sel cat. B	Sel cat. K	Sel cat. L	Sel cat. S	cytCL humanas	cytCL cyno
1	+++	++	++	++	+++		
2	+		++	+			
3	+++	++	+++	++	+++		
4	++	++			+		

Ejemplo	Actividad de calpaína	Sel cat. B	Sel cat. K	Sel cat. L	Sel cat. S	cytCL humanas	cytCL cyno
5	++	++	++	++	++		
6	+++	+	+++		++		
8	++	+++	++	++	+++		
9	++		+++	+++	+++		
10	+++	+++		++			
11	+++	++	+++		++		
12	+++		+		+		
13	+	+	+++		++		
14	++	++		++	++		
15		++	+	+	+		
16	+	++	+++	++	+		
17	++	++	+++	+++	+++		
18	+	+++					
19	+++	++		++			
20	++	+++	+++	++	+++	++	++
21	+	+++	+++	+++	++	++	++
25	+	+++	+++	+++	++	++	++
26	+	+++	+++	++			
27	+	+++	+++	+++	++	++	++
28	+	+++	+++	+++	++	++	++
31	+		++		++		
32	++	++	+		++		
33	++	++	++		++		
36	++	++	+++	+++	+++	++	++
37	+	++	++	+++	+	++	++
42		++	++	++		++	++
43	+	+++	+++	+++	++	++	++
46	++	++	+++	+++	+++		
47	+	+++	+++	+++	++		
48	+	+++		++			
49	+	+++		++			

Ejemplo	Actividad de calpaína	Sel cat. B	Sel cat. K	Sel cat. L	Sel cat. S	cytCL humanas	cytCL cyno
50	+++	+++	+++	+++	+++	+	+
51	++	++	+++	++	+++		
52	+						
53	++						
54	+						
55	+						
56	++	++	+		++		
57	++	+	++		+++		
58	+	+	+		++		
59	+	+++	+++	++	+++		
60	++	+++	+++	++	+++		
61	+	+	+++	+++	+++		
62	+	++	++	++	++		
63	++	+++	+++	+++	+++		
64	+	++	+++	++	+++		
65	++	+++	+++	+++	+++		
66	++	+++	++	++	+++		
67	+++	+++	+++	+++	+++		
68	+	+++	+++	++	+++		++
69	+						
70	++						
71	+++						
72	++						
74	+						

II. Ensayo de Espectrina en molt-4 para determinar la inhibición de la calpaína celular :

El diseño y procedimiento del ensayo fueron según revela Chatterjee; BMC 1998, 6, pp. 509-522; los valores EC⁵⁰ se calcularon a partir de la degradación porcentual de espectrina como una función de la dosis.

Condiciones del cultivo celular: las células molt-4 se mantienen en medio RPMI 1640 + GlutamaxTM I (Gibco) con FCS al 10% y gentamicina 50 µg/ml a 37°C, CO₂

al 5% y repicado 1:15 dos veces por semana.

Preparación de las células molt-4: las células se lavan, se cuentan y se toman en una concentración de 2×10^7 células/ml en solución amortiguadora de pH HBS.

Dilución de las sustancias inhibidoras: todos los inhibidores se disuelven en una concentración de 10^{-2} M en DMSO. Luego, la solución madre se diluye a 1:15 en DMSO ($= 6,67 \times 10^{-4}$ M). De allí en adelante, la solución madre diluida 1:15 se diluye 1:4 en DMSO en dos pasos ($= 1,67 \times 10^{-4}$ M y $4,17 \times 10^{-5}$ M). De allí en adelante, dichas tres soluciones se siguen diluyendo 1:50 en solución amortiguadora de pH de HBS para dar soluciones con una concentración de $1,33 \times 10^{-5}$ M, $3,36 \times 10^{-6}$ M y $8,34 \times 10^{-7}$ M.

Mezcla de prueba: para cada mezcla, se introducen 10^6 células (véase lo anterior) en un tubo Eppendorf de 1,5 ml. A esto se agrega en cada caso 150 μ l de las sustancias diluidas (conc. final 10^{-5} M; $2,5 \times 10^{-6}$ M y $6,25 \times 10^{-7}$ M) y mezclado íntimamente. Como controles se utilizan un control negativo y a control positivo. En este caso, inicialmente se pipetea solo 150 μ l de solución amortiguadora de pH de HBS sobre las células. Todas las mezclas se incuban a 37°C, 5% de CO₂ en una incubadora durante 10 min. De allí en adelante, excepto para el control negativo, en cada caso se agrega CaCl₂ (conc. final 5 mM) e ionomicina (conc. final 5 μ M), se mezclan íntimamente y se incuban a 37°C, 5% de CO₂ en una incubadora durante 30 min. Luego se centrifuga a 700 g durante 5 min. Los sobrenadantes se descartan y los pellets se recogen en 20 μ l de solución amortiguadora de pH para lisis. Luego las mezclas se ponen sobre hielo durante 30-60 min y luego se centrifugan a 15000 g durante 15 min. Los sobrenadantes se retiran y se ponen en nuevos tubos Eppendorf. Luego se lleva a cabo la determinación de proteínas sobre las mismas, por ejemplo con un ensayo MicroBCA (Pierce).

Electroforesis SDS-PAGE : se ponen 10 μ g de proteína total de cada mezcla dentro de un nuevo tubo Eppendorf y, después de pipetear en el mismo volumen de 2 $\times$ de solución amortiguadora de pH de muestra de Tris-glicina SDS (Invitrogen) y 1/10 volumen de DTT 1M, se mezclan íntimamente y se calienta a 95°C durante 15 min. Las soluciones se centrifugan brevemente y se cargan sobre un gel de SDS al 6% (Invitrogen). El gel se corre a 100V con 1 $\times$ de solución amortiguadora de pH de Tris-glicina Laemmli (Biomol) hasta que la banda inferior del marcador haya alcanzado la base del gel.

Transferencia Western: el gel se saca del aparato y se transfiere sobre nitrocelulosa en 1 $\times$ de solución amortiguadora de pH de transferencia de Tris-glicina (Invitrogen) + metanol al 20% con 1,5 A/cm² en una cámara FastBlot (Biometra) durante 30 min. El filtro de nitrocelulosa se saca, se lava brevemente en solución amortiguadora de pH de TBST y se bloquea en TBST/5% de leche en polvo durante 1 h a temperatura

ambiente. La nitrocelulosa bloqueada se incubó luego con una anti-espectrina Ab (Chemicon) (1:10000 en TBST/5% de leche en polvo) a temperatura ambiente durante 3 h o a 4°C durante toda la noche. La nitrocelulosa se lava 3× en solución amortiguadora de pH de TBST. Esto se incubó luego con anticuerpo IgG anti-ratón (POD) (Sigma) (1:10000 en TBST/5% de leche en polvo) a temperatura ambiente durante 1 h.

Luego se lava la nitrocelulosa 5× en solución amortiguadora de pH de TBST. En el próximo paso, se ponen sobre el filtro 5 ml de solución preparada del sustrato para quimioluminiscencia SuperSignal® West Pico (Pierce) y se incubó durante 5 min. Luego se recoge la nitrocelulosa de la solución, se seca suavemente y se inserta dentro de un pliego de película para revelado (Tropix). Se utiliza un sistema digital para análisis de imágenes (VersaDoc, Biorad) para registrar y cuantificar la ECL (QuantityOne), y a partir de los datos se calcula la degradación porcentual de espectrina. Se utiliza un prisma Graph-pad para ajustar el espectro de degradación como una función de las dosis a una grafica sigmoidea de dosis-efecto (fijada a un máximo del 100% y mínimo del 0%), y se calculan las EC 50%.

III Ensayo para determinar la depuración citosólica de compuestos con la fórmula I:

Para propósitos de comparación, los datos que se midieron con citosol hepático humano se compararon con aquellos que se obtuvieron con citosol hepático de mono Cynomolgus.

Se incubaron 0,5µM de un compuesto para probar con 1mg/ml de citosol hepático humano así como con el citosol hepático de mono a 37°C en 0,5 M de solución amortiguadora de pH al fosfato a pH 7,5 mientras se sacudía (fuentes comerciales: citosol hepático de Cynomolgus hembra de Tebu bio, citosol hepático humano de BDgentest).

En cada caso se tomaron alícuotas de 65 µl después de 0, 5, 10 y 15 min y se transfirieron a cavidades de una placa con cavidades que se llenaron inmediatamente con 130 µl de etanol para detener la reacción. Las muestras se mantuvieron congeladas hasta el análisis en un sistema LC/MS/MS (Applied Biosystems SCIEX 4000).

Los parámetros de lectura fueron la desaparición de los compuestos de origen, a partir de la cual se calcularon los períodos de vida media ($T_{1/2}$). En base a dichos datos, se calcularon los parámetros de depuración citosólica (cytCL), depuración a escala (CLs) y depuración predicha (CLp) usando las siguientes ecuaciones:

- 1) $\text{cytCL} = (\ln 2/T_{1/2}) \times [\text{proteína citosólica}] \times 1000$
- 2) $\text{CLs} = \text{cytCL} \times [\text{rendimiento citosólico}] / 1.000.000 \times 60$
- 3) $\text{CLp} = (\text{CLs} + \text{flujo hepático de plasma}) / \text{flujo hepático de plasma} / \text{CLs}$

Para estimar la estabilidad de los compuestos que se probaron, se ajustaron los

rangos de depuración al flujo hepático de plasma de las diferentes especies de acuerdo con el siguiente esquema:

estable = from 0 hasta aproximadamente 1/3 del flujo hepático de plasma;

moderadamente estable = entre aproximadamente 1/3 y aproximadamente 2/3 del flujo hepático de plasma;

inestable = más de los 2/3 del flujo hepático de plasma.

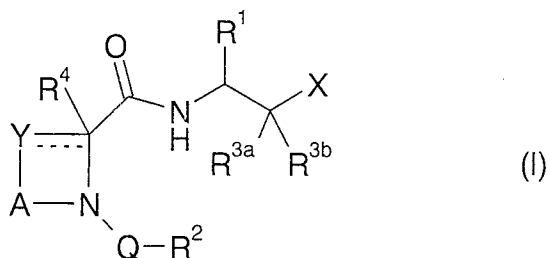
En base a este ajuste, se asignaron los siguientes calificadores para evaluar las estabilidades citosólicas de los compuestos que se probaron:

cytCL	símbolo	humano	Mono Cynomolgus (cyno)
estable	++	0-14 µl/min/mg	0-18 µl/min/mg
moderadamente estable	+	14-70 µl/min/mg	18-90 µl/min/mg
inestable	-	> 70 µl/min/mg	> 90 µl/min/mg

Los datos de cytCL que se obtuvieron de esta manera para los compuestos de la invención se muestran en la anterior tabla 1.

REIVINDICACIONES SOLICITUD DIVISIONAL

1. Un compuesto de carboxamida CARACTERIZADO PORQUE es de la fórmula I



en donde --- indica una unión simple o, si R^4 se encuentra ausente, indica una unión doble;

R^1 es hidrógeno, C_1 - C_{10} -alquilo, C_2 - C_{10} -alquenilo, C_2 - C_{10} -alquinilo, donde los últimos 3 radicales mencionados pueden estar parcial o totalmente halogenados y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} ,

C_3 - C_7 -cicloalquilo, C_3 - C_7 -cicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo, donde un grupo CH_2 en la porción cicloalquilo de los últimos dos radicales mencionados puede reemplazarse por O, NH, o S, o dos átomos de C adyacentes pueden formar una unión doble, donde la porción cicloalquilo además puede tener 1, 2, 3 o 4 radicales R^{1b} ,

arilo, hetarilo, aril- C_1 - C_6 -alquilo, aril- C_2 - C_6 -alquenilo, hetaril- C_1 - C_4 -alquilo o hetaril- C_2 - C_6 -alquenilo, donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 6 radicales mencionados pueden no estar sustituidos o llevar 1, 2, 3 o 4 radicales R^{1c} idénticos o diferentes; donde

R^{1a} se selecciona en forma independiente entre sí entre OH, SH, COOH, CN, OCH_2COOH , C_1 - C_6 -alcoxi, C_1 - C_6 -haloalcoxi, C_3 - C_7 -cicloalquiloxi, C_1 - C_6 -alquiltio, C_1 - C_6 -haloalquiltio, $COOR^{a1}$, $CONR^{a2}R^{a3}$, $SO_2NR^{a2}R^{a3}$, $NR^{a2}-SO_2-R^{a4}$, $NR^{a2}-CO-R^{a5}$, SO_2-R^{a4} y $NR^{a6}R^{a7}$;

R^{1b} se selecciona en forma independiente entre sí entre OH, SH, COOH, CN, OCH_2COOH , halógeno, fenilo que tiene opcionalmente 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d} ,

C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi, C_1 - C_6 -alquiltio, donde las porciones alquilo en los últimos 3 sustituyentes mencionados pueden estar parcial o totalmente halogenadas y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} ,

$COOR^{b1}$, $CONR^{b2}R^{b3}$, $SO_2NR^{b2}R^{b3}$, $NR^{b2}-SO_2-R^{b4}$, $NR^{b2}-CO-R^{b5}$, SO_2-R^{b4} y $NR^{b6}R^{b7}$,

además los radicales R^{1b} pueden formar juntos un grupo C_1 - C_4 -alquileno, o 2 radicales R^{1b} unidos a átomos de C de cicloalquilo adyacentes

también pueden formar junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos un anillo benceno;

R^{1c} se selecciona en forma independiente entre sí entre OH, SH, halógeno, NO_2 , NH_2 , CN, COOH, OCH_2COOH , C_1-C_6 -alquilo, C_1-C_6 -alcoxi, C_1-C_6 -alcoxi- C_1-C_4 -alquilo, C_1-C_6 -alquiltio, donde las porciones alquilo en los últimos 4 sustituyentes mencionados pueden estar parcial o totalmente halogenadas y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} ,

C_3-C_7 -cicloalquilo, C_3-C_7 -cicloalquil- C_1-C_4 -alquilo, C_3-C_7 -cicloalquiloxi, donde la porción cicloalquilo de los últimos tres radicales mencionados puede tener 1, 2, 3 o 4 radicales R^{1b} , y donde 1 o 2 grupos CH_2 en la porción cicloalquilo pueden reemplazarse por O, NH o S,

arilo, hetarilo, O-arilo, O- CH_2 -arilo, donde los últimos tres radicales mencionados no están sustituidos en la porción arilo o pueden llevar 1, 2, 3 o 4 radicales R^{1d} ,

$COOR^{c1}$, $CONR^{c2}R^{c3}$, $SO_2NR^{c2}R^{c3}$, $NR^{c2}-SO_2-R^{c4}$, $NR^{c2}-CO-R^{c5}$, SO_2-R^{c4} , $-(CH_2)_p-NR^{c6}R^{c7}$ con $p = 0, 1, 2, 3, 4, 5$ o 6 y

$O-(CH_2)_q-NR^{c6}R^{c7}$ con $q = 2, 3, 4, 5$ o 6; donde

R^{a1} , R^{b1} y R^{c1} son en forma independiente entre sí H, C_1-C_6 -alquilo, C_1-C_6 -haloalquilo, C_1-C_6 -alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} , o C_2-C_6 -alquenilo, C_2-C_6 -alquinilo, C_3-C_7 -cicloalquilo, C_3-C_7 -cicloalquil- C_1-C_4 -alquilo, C_3-C_7 -heterocicloalquil- C_1-C_4 -alquilo, C_1-C_6 -alcoxi- C_1-C_4 -alquilo, arilo, aril- C_1-C_4 -alquilo, hetarilo o hetaril- C_1-C_4 -alquilo, donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d} ,

R^{a2} , R^{b2} y R^{c2} son en forma independiente entre sí H, C_1-C_6 -alquilo, C_1-C_6 -haloalquilo, C_1-C_6 -alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} , o C_2-C_6 -alquenilo, C_2-C_6 -alquinilo, C_3-C_7 -cicloalquilo, C_3-C_7 -cicloalquil- C_1-C_4 -alquilo, C_3-C_7 -heterocicloalquil- C_1-C_4 -alquilo, C_1-C_6 -alcoxi- C_1-C_4 -alquilo, arilo, aril- C_1-C_4 -alquilo, hetarilo o hetaril- C_1-C_4 -alquilo, donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d} , y

R^{a3} , R^{b3} y R^{c3} son en forma independiente entre sí H, C_1-C_6 -alquilo, C_1-C_6 -haloalquilo, C_1-C_6 -alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} , o C_2-C_6 -alquenilo, C_2-C_6 -alquinilo, C_3-C_7 -cicloalquilo, C_3-C_7 -

cicloalquil-C₁-C₄-alquilo, C₃-C₇-heterocicloalquil-C₁-C₄-alquilo, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₄-alquilo, arilo, aril-C₁-C₄-alquilo, hetarilo o hetaril-C₁-C₄-alquilo, donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d}, o

los dos radicales R^{a2} y R^{a3}, o R^{b2} y R^{b3} o R^{c2} y R^{c3} forman junto con el átomo de N un heterociclo con nitrógeno opcionalmente sustituido de entre 3 y 7 miembros que puede tener opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales iguales o diferentes seleccionados entre O, N, S como miembros del anillo,

R^{a4}, R^{b4} y R^{c4} son en forma independiente entre sí C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a}, o C₂-C₆-alquenilo, C₂-C₆-alquinilo, C₃-C₇-cicloalquilo, C₃-C₇-cicloalquil-C₁-C₄-alquilo, C₃-C₇-heterocicloalquil-C₁-C₄-alquilo, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₄-alquilo, arilo, aril-C₁-C₄-alquilo, hetarilo o hetaril-C₁-C₄-alquilo, donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d}, y

R^{a5}, R^{b5} y R^{c5} tienen en forma independiente entre sí uno de los significados mencionados para R^{a1}, R^{b1} y R^{c1},

R^{a6}, R^{b6} y R^{c6} son en forma independiente entre sí H, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a}, o C₂-C₆-alquenilo, C₂-C₆-alquinilo, C₃-C₇-cicloalquilo, C₃-C₇-cicloalquil-C₁-C₄-alquilo, C₃-C₇-heterocicloalquil-C₁-C₄-alquilo, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₄-alquilo, CO-C₁-C₆-alquilo, CO-O-C₁-C₆-alquilo, SO₂-C₁-C₆-alquilo, arilo, hetarilo, O-arilo, OCH₂-arilo, aril-C₁-C₄-alquilo, hetaril-C₁-C₄-alquilo, CO-arilo, CO-hetarilo, CO-(aril-C₁-C₄-alquilo), CO-(hetaril-C₁-C₄-alquilo), CO-O-arilo, CO-O-hetarilo, CO-O-(aril-C₁-C₄-alquilo), CO-O-(hetaril-C₁-C₄-alquilo), SO₂-arilo, SO₂-hetarilo, SO₂-(aril-C₁-C₄-alquilo) o SO₂-(hetaril-C₁-C₄-alquilo), donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 18 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d}, y

R^{a7}, R^{b7} y R^{c7} son en forma independiente entre sí H, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a}, o C₂-C₆-alquenilo, C₂-C₆-alquinilo, C₃-C₇-cicloalquilo, C₃-C₇-

cicloalquil-C₁-C₄-alquilo, C₃-C₇-heterocicloalquil-C₁-C₄-alquilo, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₄-alquilo, arilo, aril-C₁-C₄-alquilo, hetarilo o hetaril-C₁-C₄-alquilo, donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d}, o los dos radicales R^{a6} y R^{a7}, o R^{b6} y R^{b7} o R^{c6} y R^{c7} forman junto con el átomo de N un heterociclo con nitrógeno opcionalmente sustituido de entre 3 y 7 miembros que puede tener opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales iguales o diferentes seleccionados entre O, N y S como miembros del anillo, o dos radicales R^{1b} o R^{1c} unidos a átomos de C adyacentes forman junto con los átomos de C a los cuales están unidos un carbociclo opcionalmente sustituido de 4, 5, 6 o 7 miembros o un heterociclo opcionalmente sustituido que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados entre O, N y S como miembros del anillo;

R^{1d} se selecciona entre halógeno, OH, SH, NO₂, COOH, C(O)NH₂, CHO, CN, NH₂, OCH₂COOH, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-haloalcoxi, C₁-C₆-alquiltio, C₁-C₆-haloalquiltio, CO-C₁-C₆-alquilo, CO-O-C₁-C₆-alquilo, NH-C₁-C₆-alquilo, NHCHO, NH-C(O)C₁-C₆-alquilo, y SO₂-C₁-C₆-alquilo o dos radicales R^{1d} unidos a átomos de carbono adyacentes pueden formar juntos una porción -O-Alk"-O-, donde Alk" es C₁-C₂-alcandiilo lineal, que no está sustituido o donde 1 o 2 átomos de hidrógeno pueden reemplazarse por flúor, cloro o metilo;

R² es hetarilo, el cual no está sustituido o lleva 1, 2, 3 o 4 radicales R^{2b} iguales o diferentes, donde

R^{2b} tiene uno de los significados indicados para R^{1c};

R^{3a} y R^{3b} son en forma independiente entre sí hidroxilo o C₁-C₄-alcoxi, o junto con el átomo de carbono al cual están unidos son C=O o C=NR³; o

R^{3a} y R^{3b} juntos forman una porción S-Alk-S, O-Alk-S o O-Alk-O, donde Alk es C₂-C₅-alcandiilo lineal, que puede no estar sustituido o estar sustituido con 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre C₁-C₄-alquilo o halógeno;

R³ es H, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi, C₂-C₆-alquenilo, C₃-C₆-cicloalquilo, C₃-C₆-cicloalquil-C₁-C₄-alquilo, C₂-C₆-alqueniloxi, C₃-C₆-cicloalquiloxi o C₃-C₆-cicloalquil-C₁-C₄-alquiloxi;

R⁴ se encuentra ausente o indica hidrógeno;

A es C=O, S(=O) o S(=O)₂;

Q es una unión simple o una porción Alk'-Z, donde

- Z está unido a R^2 y se selecciona entre una unión simple, O, S, S(=O), S(=O)₂ y NR^q, donde R^q se selecciona entre hidrógeno, C₁-C₄-alquilo y C₁-C₄-haloalquilo;
- Alkⁱ es C₁-C₃-alcandiilo lineal, donde 1, 2 o 3 átomos de hidrógeno pueden reemplazarse por C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-haloalquilo o halógeno;
- X es hidrógeno o un radical de las fórmulas C(=O)-O-R^{x1}, C(=O)-NR^{x2}R^{x3}, C(=O)-N(R^{x4})-(C₁-C₆-alquilen)-NR^{x2}R^{x3} o C(=O)-N(R^{x4})NR^{x2}R^{x3}, en donde
- R^{x1} es hidrógeno, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa}, o C₂-C₆-alquenilo, C₂-C₆-alquinilo, C₃-C₇-cicloalquilo, C₃-C₇-cicloalquil-C₁-C₄-alquilo, C₃-C₇-heterocicloalquil-C₁-C₄-alquilo, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₄-alquilo, donde los grupos alquilo, alquenilo, alcoxi, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo en los últimos 6 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa}, o arilo, aril-C₁-C₄-alquilo, hetarilo o hetaril-C₁-C₄-alquilo, donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xd},
- R^{x2} es H, OH, CN, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa}, o C₂-C₆-alquenilo, C₂-C₆-alquinilo, C₃-C₇-cicloalquilo, C₃-C₇-cicloalquil-C₁-C₄-alquilo, C₃-C₇-heterocicloalquil-C₁-C₄-alquilo, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₄-alquilo, CO-C₁-C₆-alquilo, CO-O-C₁-C₆-alquilo, SO₂-C₁-C₆-alquilo, O-C₁-C₆-alquilo, donde los grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo en los últimos 10 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa},
arilo, O-arilo, O-CH₂-arilo, hetarilo, O-CH₂-hetarilo, aril-C₁-C₄-alquilo, hetaril-C₁-C₄-alquilo, CO-arilo, CO-hetarilo, CO-(aril-C₁-C₄-alquilo), CO-(hetaril-C₁-C₄-alquilo), CO-O-arilo, CO-O-hetarilo, CO-O-(aril-C₁-C₄-alquilo), CO-O-(hetaril-C₁-C₄-alquilo), SO₂-arilo, SO₂-hetarilo, SO₂-(aril-C₁-C₄-alquilo) o SO₂-(hetaril-C₁-C₄-alquilo), donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 19 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xd}, y
- R^{x3} es H, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa}, o C₂-C₆-alquenilo, C₂-C₆-alquinilo, C₃-C₇-cicloalquilo, C₃-C₇-cicloalquil-C₁-C₄-alquilo, C₃-C₇-heterocicloalquil-C₁-C₄-alquilo, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₄-alquilo, donde los grupos alquilo, alquenilo, alcoxi, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo en los últimos 6 radicales

mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa} , arilo, aril- C_1-C_4 -alquilo, hetarilo o hetaril- C_1-C_4 -alquilo, donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xd} , o los dos radicales R^{x2} y R^{x3} forman junto con el átomo de N un heterociclo con nitrógeno de entre 3 y 7 miembros que puede tener opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales iguales o diferentes seleccionados entre O, N, S como miembros del anillo, y que puede tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xb} ,

R^{x4} es H, OH, CN, C_1-C_6 -alquilo, C_1-C_6 -haloalquilo, C_1-C_6 -alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa} , o C_2-C_6 -alquenilo, C_2-C_6 -alquinilo, C_3-C_7 -cicloalquilo, C_3-C_7 -cicloalquil- C_1-C_4 -alquilo, C_3-C_7 -heterocicloalquil- C_1-C_4 -alquilo, C_1-C_6 -alcoxi- C_1-C_4 -alquilo, CO- C_1-C_6 -alquilo, CO-O- C_1-C_6 -alquilo, SO₂- C_1-C_6 -alquilo, donde los grupos alquilo, alquenilo, alcoxi, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo en los últimos 9 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa} , arilo, O-arilo, O-CH₂-arilo, hetarilo, aril- C_1-C_4 -alquilo, hetaril- C_1-C_4 -alquilo, CO-arilo, CO-hetarilo, CO-(aril- C_1-C_4 -alquilo), CO-(hetaril- C_1-C_4 -alquilo), CO-O-arilo, CO-O-hetarilo, CO-O-(aril- C_1-C_4 -alquilo), CO-O-(hetaril- C_1-C_4 -alquilo), SO₂-arilo, SO₂-hetarilo, SO₂-(aril- C_1-C_4 -alquilo) o SO₂-(hetaril- C_1-C_4 -alquilo), donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 18 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xd} , y

donde R^{xa} tiene uno de los significados indicados para R^{1a} , R^{xb} tiene uno de los significados indicados para R^{1b} , y R^{xd} tiene uno de los significados indicados para R^{1d} ;

Y es CH₂, CH₂-CH₂, CH₂CH₂CH₂, N($R^{y#}$)-CH₂ o N($R^{y#}$)-CH₂-CH₂ o, si R^4 se encuentra ausente, una porción CH=CH-CH=, donde en las últimas 6 porciones mencionadas, 1 o 2 átomos de hidrógeno pueden reemplazarse por un radical R^y ,

R^y se selecciona en forma independiente entre sí entre hidrógeno, OH, SH, halógeno, NO₂, NH₂, CN, CF₃, CHF₂, CH₂F, O-CF₃, O-CHF₂, O-CH₂F, COOH, OCH₂COOH, C_1-C_6 -alquilo, C_1-C_6 -alcoxi, C_1-C_6 -alcoxi- C_1-C_4 -alquilo, C_1-C_6 -alquiltio, donde los últimos 4 radicales mencionados pueden estar parcial o totalmente halogenados y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{ya} ,

C_3 - C_7 -cicloalquilo, C_3 - C_7 -cicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo, C_3 - C_7 -cicloalquil-O, donde la porción cicloalquilo en los últimos tres radicales mencionados puede tener 1, 2, 3 o 4 radicales R^{yb} , y donde 1 o 2 grupos CH_2 en la porción cicloalquilo pueden reemplazarse por O, NH o S,

arilo, hetarilo, O-arilo, CH_2 -arilo, O- CH_2 -arilo, donde los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos en la porción arilo o pueden llevar 1, 2, 3 o 4 radicales R^{yd} ,

$COOR^{y1}$, $CONR^{y2}R^{y3}$, $SO_2NR^{y2}R^{y3}$, $-NH-SO_2-R^{y4}$,

$NH-CO-R^{y5}$, SO_2-R^{y4} ,

$-(CH_2)_p-NR^{y6}R^{y7}$ con $p = 0, 1, 2, 3, 4, 5$ o 6 y

$O-(CH_2)_q-NR^{y6}R^{y7}$ con $q = 2, 3, 4, 5$ o 6 ;

donde

R^{ya} tiene uno de los significados indicados para R^{1a} ,

R^{yb} tiene uno de los significados indicados para R^{1b} ,

R^{yd} tiene uno de los significados indicados para R^{1d} ,

R^{y1} tiene uno de los significados indicados para R^{c1} ,

R^{y2} tiene uno de los significados indicados para R^{c2} ,

R^{y3} tiene uno de los significados indicados para R^{c3} ,

R^{y4} tiene uno de los significados indicados para R^{c4} ,

R^{y5} tiene uno de los significados indicados para R^{c5} ,

R^{y6} tiene uno de los significados indicados para R^{c6} , y

R^{y7} tiene uno de los significados indicados para R^{c7} ;

$R^{y\#}$ se selecciona en forma independiente entre sí entre hidrógeno, NH_2 , CN, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , $O-CF_3$, $O-CHF_2$, $O-CH_2F$, OCH_2COOH , C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi, C_1 - C_6 -alcoxi- C_1 - C_4 -alquilo, C_1 - C_6 -alquiltio, donde los últimos 4 radicales mencionados pueden estar parcial o totalmente halogenados y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{ya} ,

C_3 - C_7 -cicloalquilo, C_3 - C_7 -cicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo, C_3 - C_7 -cicloalquil-O, donde la porción cicloalquilo en los últimos tres radicales mencionados puede tener 1, 2, 3 o 4 radicales R^{yb} , y donde 1 o 2 grupos CH_2 en la porción cicloalquilo pueden reemplazarse por O, NH o S,

arilo, hetarilo, O-arilo, CH_2 -arilo, O- CH_2 -arilo, donde los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos en la porción arilo o pueden llevar 1, 2, 3 o 4 radicales R^{yd} ,

$COOR^{y1}$, $CONR^{y2}R^{y3}$, $SO_2NR^{y2}R^{y3}$, $-NH-SO_2-R^{y4}$,

$NH-CO-R^{y5}$, SO_2-R^{y4} ,

$-(CH_2)_p-NR^{y6}R^{y7}$ con $p = 0, 1, 2, 3, 4, 5$ o 6 y

$O-(CH_2)_q-NR^{y6}R^{y7}$ con $q = 2, 3, 4, 5$ o 6 ;

donde arilo es, independientemente en cada caso, fenilo o naftilo y hetarilo es, independientemente en cada caso, un radical heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno como miembros del anillo o que tiene un heteroátomo seleccionado entre oxígeno y azufre, y, opcionalmente, 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno como miembros del anillo;

y las sales aceptables farmacéuticamente del mismo.

2. El compuesto de carboxamida de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE A es C=O.

3. El compuesto de carboxamida de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, CARACTERIZADO PORQUE Q es CH_2 o CH_2CH_2 .

4. El compuesto de carboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO PORQUE R^1 se selecciona entre:

C_3 - C_{10} -alquilo que no está sustituido o puede estar parcial o totalmente halogenado y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} ,

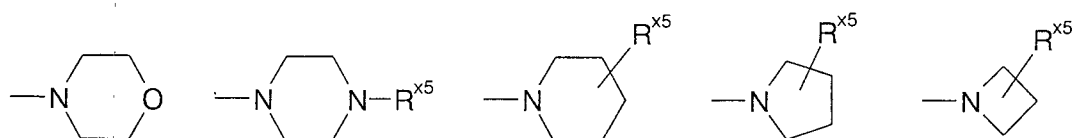
fenil- C_1 - C_4 -alquilo y hetaril- C_1 - C_4 -alquilo, donde los grupos fenilo y hetarilo en los últimos 2 radicales mencionados pueden no estar sustituidos o llevar 1, 2, 3 o 4 radicales R^{1c} idénticos o diferentes.

5. El compuesto de carboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO PORQUE X en la fórmula I es un radical $C(=O)-NR^{x2}R^{x3}$ en donde

R^{x2} es H, OH, CN, C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -haloalquilo, C_1 - C_6 -alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa} , C_2 - C_6 -alquenilo, C_2 - C_6 -alquinilo, C_3 - C_7 -cicloalquilo, C_3 - C_7 -cicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo, C_3 - C_7 -heterocicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi- C_1 - C_4 -alquilo, arilo, hetarilo, aril- C_1 - C_4 -alquilo o hetaril- C_1 - C_4 -alquilo, donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xd} , y

R^{x3} es H, C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -haloalquilo o C_1 - C_6 -alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa} , o

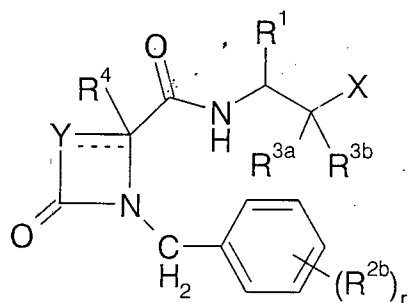
$NR^{x2}R^{x3}$ es un heterociclo con nitrógeno de las siguientes fórmulas:



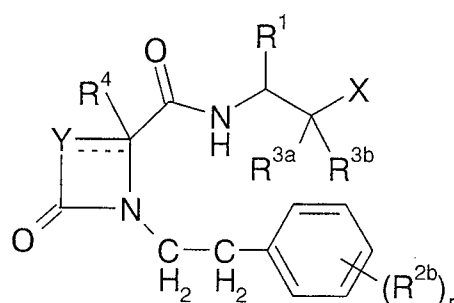
en donde R^{x5} es hidrógeno o tiene el significado indicado en la reivindicación 1 para

R^{xb} .

6. El compuesto de carboxamida de acuerdo con la reivindicación 5, CARACTERIZADO PORQUE X es $C(O)-NH_2$.
7. El compuesto de carboxamida de acuerdo con la reivindicación 5, CARACTERIZADO PORQUE X es $C(O)-NHR^{x22}$, donde R^{x22} es CN, C_1-C_6 -alquilo, C_1-C_6 -haloalquilo, C_1-C_6 -alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa} , C_2-C_6 -alquenilo, C_2-C_6 -alquinilo, C_3-C_7 -cicloalquilo, C_3-C_7 -cicloalquil- C_1-C_4 -alquilo, C_3-C_7 -heterocicloalquil- C_1-C_4 -alquilo, C_1-C_6 -alcoxi- C_1-C_4 -alquilo, arilo, hetarilo, aril- C_1-C_4 -alquilo o hetaril- C_1-C_4 -alquilo, donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xd} .
8. El compuesto de carboxamida de acuerdo con la reivindicación 7, CARACTERIZADO PORQUE R^{x22} es C_1-C_4 -alquilo, C_3-C_6 -cicloalquilo, fenil- C_1-C_4 -alquilo o hetaril- C_1-C_4 -alquilo, donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xd} y hetarilo es un radical heteroaromático de 5 o 6 miembros que tiene como miembros del anillo 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N.
9. El compuesto de carboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO PORQUE R^{3a} y R^{3b} son hidroxilo o junto con el átomo de carbono al cual están unidos son $C=O$.
10. El compuesto de carboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO PORQUE R^4 es hidrógeno.
11. El compuesto de carboxamida de acuerdo con la reivindicación 10, CARACTERIZADO PORQUE el átomo de carbono que lleva el radical R^4 tiene predominantemente configuración R.
12. El compuesto de carboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO PORQUE corresponde a las fórmulas I-a o I-b,



(Ia)



(Ib)

donde

R^1 es hidrógeno, C_1 - C_{10} -alquilo, C_2 - C_{10} -alquenilo, C_2 - C_{10} -alquinilo, donde los últimos 3 radicales mencionados pueden estar parcial o totalmente halogenados y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} ,

C_3 - C_7 -cicloalquilo, C_3 - C_7 -cicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo, donde un grupo CH_2 en la porción cicloalquilo de los últimos dos radicales mencionados puede reemplazarse por O, NH, o S, o dos átomos de C adyacentes pueden formar una unión doble, donde la porción cicloalquilo además puede tener 1, 2, 3 o 4 radicales R^{1b} ,

arilo, hetarilo, aril- C_1 - C_6 -alquilo, aril- C_2 - C_6 -alquenilo, hetaril- C_1 - C_4 -alquilo o hetaril- C_2 - C_6 -alquenilo, donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 6 radicales mencionados pueden no estar sustituidos o llevar 1, 2, 3 o 4 radicales R^{1c} idénticos o diferentes; donde

R^{1a} se selecciona en forma independiente entre sí entre OH, SH, COOH, CN, OCH_2COOH , C_1 - C_6 -alcoxi, C_1 - C_6 -haloalcoxi, C_3 - C_7 -cicloalquiloxi, C_1 - C_6 -alquiltio, C_1 - C_6 -haloalquiltio, $COOR^{a1}$, $CONR^{a2}R^{a3}$, $SO_2NR^{a2}R^{a3}$, $NR^{a2}-SO_2-R^{a4}$, $NR^{a2}-CO-R^{a5}$, SO_2-R^{a4} y $NR^{a6}R^{a7}$;

R^{1b} se selecciona en forma independiente entre sí entre OH, SH, COOH, CN, OCH_2COOH , halógeno, fenilo que tiene opcionalmente 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d} ,

C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi, C_1 - C_6 -alquiltio, donde las porciones alquilo en los últimos 3 sustituyentes mencionados pueden estar parcial o totalmente halogenadas y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} ,

$COOR^{b1}$, $CONR^{b2}R^{b3}$, $SO_2NR^{b2}R^{b3}$, $NR^{b2}-SO_2-R^{b4}$, $NR^{b2}-CO-R^{b5}$, SO_2-R^{b4} y $NR^{b6}R^{b7}$,

además los radicales R^{1b} pueden formar juntos un grupo C_1 - C_4 -alquilenilo, o 2 radicales R^{1b} unidos a átomos de C de cicloalquilo adyacentes también pueden formar junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos un anillo benceno;

R^{1c} se selecciona en forma independiente entre sí entre OH, SH, halógeno, NO_2 , NH_2 , CN, COOH, OCH_2COOH , C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi, C_1 - C_6 -alcoxi- C_1 - C_4 -alquilo, C_1 - C_6 -alquiltio, donde las porciones alquilo en los últimos 4 sustituyentes mencionados pueden estar parcial o totalmente halogenadas y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} ,

C_3 - C_7 -cicloalquilo, C_3 - C_7 -cicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo, C_3 - C_7 -cicloalquiloxi, donde la porción cicloalquilo de los últimos tres radicales mencionados puede tener 1, 2, 3 o 4 radicales R^{1b} , y donde 1 o 2 grupos CH_2 en la

porción cicloalquilo pueden reemplazarse por O, NH o S, arilo, hetarilo, O-arilo, O-CH₂-arilo, donde los últimos tres radicales mencionados no están sustituidos en la porción arilo o pueden llevar 1, 2, 3 o 4 radicales R^{1d},

COOR^{c1}, CONR^{c2}R^{c3}, SO₂NR^{c2}R^{c3}, NR^{c2}-SO₂-R^{c4}, NR^{c2}-CO-R^{c5}, SO₂-R^{c4}, -(CH₂)_p-NR^{c6}R^{c7} con p = 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 y

O-(CH₂)_q-NR^{c6}R^{c7} con q = 2, 3, 4, 5 o 6; donde

R^{a1}, R^{b1} y R^{c1} son en forma independiente entre sí H, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a}, o C₂-C₆-alquenilo, C₂-C₆-alquinilo, C₃-C₇-cicloalquilo, C₃-C₇-cicloalquil-C₁-C₄-alquilo, C₃-C₇-heterocicloalquil-C₁-C₄-alquilo, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₄-alquilo, arilo, aril-C₁-C₄-alquilo, hetarilo o hetaril-C₁-C₄-alquilo, donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d},

R^{a2}, R^{b2} y R^{c2} son en forma independiente entre sí H, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a}, o C₂-C₆-alquenilo, C₂-C₆-alquinilo, C₃-C₇-cicloalquilo, C₃-C₇-cicloalquil-C₁-C₄-alquilo, C₃-C₇-heterocicloalquil-C₁-C₄-alquilo, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₄-alquilo, arilo, aril-C₁-C₄-alquilo, hetarilo o hetaril-C₁-C₄-alquilo, donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d}, y

R^{a3}, R^{b3} y R^{c3} son en forma independiente entre sí H, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a}, o C₂-C₆-alquenilo, C₂-C₆-alquinilo, C₃-C₇-cicloalquilo, C₃-C₇-cicloalquil-C₁-C₄-alquilo, C₃-C₇-heterocicloalquil-C₁-C₄-alquilo, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₄-alquilo, arilo, aril-C₁-C₄-alquilo, hetarilo o hetaril-C₁-C₄-alquilo, donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d}, o

los dos radicales R^{a2} y R^{a3}, o R^{b2} y R^{b3} o R^{c2} y R^{c3} forman junto con el átomo de N un heterociclo con nitrógeno opcionalmente sustituido de entre 3 y 7 miembros que puede tener opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales iguales o diferentes seleccionados entre O, N, S como miembros del anillo,

R^{a4} , R^{b4} y R^{c4} son en forma independiente entre sí C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -haloalquilo, C_1 - C_6 -alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} , o C_2 - C_6 -alquenilo, C_2 - C_6 -alquinilo, C_3 - C_7 -cicloalquilo, C_3 - C_7 -cicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo, C_3 - C_7 -heterocicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi- C_1 - C_4 -alquilo, arilo, aril- C_1 - C_4 -alquilo, hetarilo o hetaril- C_1 - C_4 -alquilo, donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d} , y

R^{a5} , R^{b5} y R^{c5} tienen en forma independiente entre sí uno de los significados mencionados para R^{a1} , R^{b1} y R^{c1} ,

R^{a6} , R^{b6} y R^{c6} son en forma independiente entre sí H, C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi, C_1 - C_6 -haloalquilo, C_1 - C_6 -alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} , o C_2 - C_6 -alquenilo, C_2 - C_6 -alquinilo, C_3 - C_7 -cicloalquilo, C_3 - C_7 -cicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo, C_3 - C_7 -heterocicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi- C_1 - C_4 -alquilo, CO- C_1 - C_6 -alquilo, CO-O- C_1 - C_6 -alquilo, SO₂- C_1 - C_6 -alquilo, arilo, hetarilo, O-arilo, OCH₂-arilo, aril- C_1 - C_4 -alquilo, hetaril- C_1 - C_4 -alquilo, CO-arilo, CO-hetarilo, CO-(aril- C_1 - C_4 -alquilo), CO-(hetaril- C_1 - C_4 -alquilo), CO-O-arilo, CO-O-hetarilo, CO-O-(aril- C_1 - C_4 -alquilo), CO-O-(hetaril- C_1 - C_4 -alquilo), SO₂-arilo, SO₂-hetarilo, SO₂-(aril- C_1 - C_4 -alquilo) o SO₂-(hetaril- C_1 - C_4 -alquilo), donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 18 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d} , y

R^{a7} , R^{b7} y R^{c7} son en forma independiente entre sí H, C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -haloalquilo, C_1 - C_6 -alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} , o C_2 - C_6 -alquenilo, C_2 - C_6 -alquinilo, C_3 - C_7 -cicloalquilo, C_3 - C_7 -cicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo, C_3 - C_7 -heterocicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi- C_1 - C_4 -alquilo, arilo, aril- C_1 - C_4 -alquilo, hetarilo o hetaril- C_1 - C_4 -alquilo, donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d} , o los dos radicales R^{a6} y R^{a7} , o R^{b6} y R^{b7} o R^{c6} y R^{c7} forman junto con el átomo de N un heterociclo con nitrógeno opcionalmente sustituido de entre 3 y 7 miembros que puede tener opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales iguales o diferentes seleccionados entre O, N y S como miembros del anillo, o dos radicales R^{1b} o R^{1c} unidos a átomos de C adyacentes forman

- junto con los átomos de C a los cuales están unidos un carbociclo opcionalmente sustituido de 4, 5, 6 o 7 miembros o un heterociclo opcionalmente sustituido que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados entre O, N y S como miembros del anillo;
- R^{1d} se selecciona entre halógeno, OH, SH, NO_2 , $COOH$, $C(O)NH_2$, CHO , CN , NH_2 , OCH_2COOH , C_1-C_6 -alquilo, C_1-C_6 -haloalquilo, C_1-C_6 -alcoxi, C_1-C_6 -haloalcoxi, C_1-C_6 -alquiltio, C_1-C_6 -haloalquiltio, $CO-C_1-C_6$ -alquilo, $CO-O-C_1-C_6$ -alquilo, $NH-C_1-C_6$ -alquilo, $NHCHO$, $NH-C(O)C_1-C_6$ -alquilo, y $SO_2-C_1-C_6$ -alquilo o dos radicales R^{1d} unidos a átomos de carbono adyacentes pueden formar juntos una porción $-O-Alk''-O-$, donde Alk'' es C_1-C_2 -alcandiilo lineal, que no está sustituido o donde 1 o 2 átomos de hidrógeno pueden reemplazarse por flúor, cloro o metilo;
- R^{2b} tiene uno de los significados indicados para R^{1c} ;
- R^{3a} y R^{3b} son en forma independiente entre sí hidroxilo o C_1-C_4 -alcoxi, o junto con el átomo de carbono al cual están unidos son $C=O$ o $C=NR^3$; o
- R^{3a} y R^{3b} juntos forman una porción $S-Alk-S$, $O-Alk-S$ o $O-Alk-O$, donde Alk es C_2-C_5 -alcandiilo lineal, que puede no estar sustituido o estar sustituido con 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre C_1-C_4 -alquilo o halógeno;
- R^3 es H, C_1-C_6 -alquilo, C_1-C_6 -alcoxi, C_2-C_6 -alquenilo, C_3-C_6 -cicloalquilo, C_3-C_6 -cicloalquil- C_1-C_4 -alquilo, C_2-C_6 -alqueniloxi, C_3-C_6 -cicloalquiloxi o C_3-C_6 -cicloalquil- C_1-C_4 -alquiloxi;
- R^4 se encuentra ausente o indica hidrógeno;
- X es hidrógeno o un radical de las fórmulas $C(=O)-O-R^{x1}$, $C(=O)-NR^{x2}R^{x3}$, $C(=O)-N(R^{x4})-(C_1-C_6\text{-alquilen})-NR^{x2}R^{x3}$ o $C(=O)-N(R^{x4})NR^{x2}R^{x3}$, en donde
- R^{x1} es hidrógeno, C_1-C_6 -alquilo, C_1-C_6 -haloalquilo, C_1-C_6 -alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa} , o C_2-C_6 -alquenilo, C_2-C_6 -alquinilo, C_3-C_7 -cicloalquilo, C_3-C_7 -cicloalquil- C_1-C_4 -alquilo, C_3-C_7 -heterocicloalquil- C_1-C_4 -alquilo, C_1-C_6 -alcoxi- C_1-C_4 -alquilo, donde los grupos alquilo, alquenilo, alcoxi, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo en los últimos 6 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa} , o arilo, aril- C_1-C_4 -alquilo, hetarilo o hetaril- C_1-C_4 -alquilo, donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xd} ;
- R^{x2} es H, OH, CN , C_1-C_6 -alquilo, C_1-C_6 -haloalquilo, C_1-C_6 -alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa} , o C_2-C_6 -alquenilo, C_2-C_6 -alquinilo, C_3-C_7 -cicloalquilo, C_3-C_7 -cicloalquil- C_1-C_4 -alquilo, C_3-C_7 -heterocicloalquil- C_1-C_4 -

alquilo, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₄-alquilo, CO-C₁-C₆-alquilo, CO-O-C₁-C₆-alquilo, SO₂-C₁-C₆-alquilo, O-C₁-C₆-alquilo, donde los grupos alquilo, alcoxi, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo en los últimos 10 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa},

arilo, O-arilo, O-CH₂-arilo, hetarilo, O-CH₂-hetarilo, aril-C₁-C₄-alquilo, hetaril-C₁-C₄-alquilo, CO-arilo, CO-hetarilo, CO-(aril-C₁-C₄-alquilo), CO-(hetaril-C₁-C₄-alquilo), CO-O-arilo, CO-O-hetarilo, CO-O-(aril-C₁-C₄-alquilo), CO-O-(hetaril-C₁-C₄-alquilo), SO₂-arilo, SO₂-hetarilo, SO₂-(aril-C₁-C₄-alquilo) o SO₂-(hetaril-C₁-C₄-alquilo), donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 19 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xd}, y

R^{x3} es H, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa}, o C₂-C₆-alqueno, C₂-C₆-alquino, C₃-C₇-cicloalquilo, C₃-C₇-cicloalquil-C₁-C₄-alquilo, C₃-C₇-heterocicloalquil-C₁-C₄-alquilo, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₄-alquilo, donde los grupos alquilo, alqueno, alcoxi, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo en los últimos 6 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa}, arilo, aril-C₁-C₄-alquilo, hetarilo o hetaril-C₁-C₄-alquilo, donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xd}, o

los dos radicales R^{x2} y R^{x3} forman junto con el átomo de N un heterociclo con nitrógeno de entre 3 y 7 miembros que puede tener opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales iguales o diferentes seleccionados entre O, N, S como miembros del anillo, y que puede tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xb},

R^{x4} es H, OH, CN, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa}, o C₂-C₆-alqueno, C₂-C₆-alquino, C₃-C₇-cicloalquilo, C₃-C₇-cicloalquil-C₁-C₄-alquilo, C₃-C₇-heterocicloalquil-C₁-C₄-alquilo, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₄-alquilo, CO-C₁-C₆-alquilo, CO-O-C₁-C₆-alquilo, SO₂-C₁-C₆-alquilo, donde los grupos alquilo, alqueno, alcoxi, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo en los últimos 9 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa},

arilo, O-arilo, O-CH₂-arilo, hetarilo, aril-C₁-C₄-alquilo, hetaril-C₁-C₄-alquilo, CO-arilo, CO-hetarilo, CO-(aril-C₁-C₄-alquilo), CO-(hetaril-C₁-C₄-alquilo), CO-O-arilo, CO-O-hetarilo, CO-O-(aril-C₁-C₄-alquilo), CO-O-

(hetaril-C₁-C₄-alquilo), SO₂-arilo, SO₂-hetarilo, SO₂-(aril-C₁-C₄-alquilo) o SO₂-(hetaril-C₁-C₄-alquilo), donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 18 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xd}, y

donde R^{xa} tiene uno de los significados indicados para R^{1a}, R^{xb} tiene uno de los significados indicados para R^{1b}, y R^{xd} tiene uno de los significados indicados para R^{1d};

Y es CH₂, CH₂-CH₂, CH₂CH₂CH₂, N(R^{y#})-CH₂ o N(R^{y#})-CH₂-CH₂ o, si R⁴ se encuentra ausente, una porción CH=CH-CH=, donde en las últimas 6 porciones mencionadas, 1 o 2 átomos de hidrógeno pueden reemplazarse por un radical R^y,

R^y se selecciona en forma independiente entre sí entre hidrógeno, OH, SH, halógeno, NO₂, NH₂, CN, CF₃, CHF₂, CH₂F, O-CF₃, O-CHF₂, O-CH₂F, COOH, OCH₂COOH, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₄-alquilo, C₁-C₆-alquiltio, donde los últimos 4 radicales mencionados pueden estar parcial o totalmente halogenados y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{ya},

C₃-C₇-cicloalquilo, C₃-C₇-cicloalquil-C₁-C₄-alquilo, C₃-C₇-cicloalquil-O, donde la porción cicloalquilo en los últimos tres radicales mencionados puede tener 1, 2, 3 o 4 radicales R^{yb}, y donde 1 o 2 grupos CH₂ en la porción cicloalquilo pueden reemplazarse por O, NH o S,

arilo, hetarilo, O-arilo, CH₂-arilo, O-CH₂-arilo, donde los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos en la porción arilo o pueden llevar 1, 2, 3 o 4 radicales R^{yd},

COOR^{y1}, CONR^{y2}R^{y3}, SO₂NR^{y2}R^{y3}, -NH-SO₂-R^{y4},

NH-CO-R^{y5}, SO₂-R^{y4},

-(CH₂)_p-NR^{y6}R^{y7} con p = 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 y

O-(CH₂)_q-NR^{y6}R^{y7} con q = 2, 3, 4, 5 o 6;

donde

R^{ya} tiene uno de los significados indicados para R^{1a},

R^{yb} tiene uno de los significados indicados para R^{1b},

R^{yd} tiene uno de los significados indicados para R^{1d},

R^{y1} tiene uno de los significados indicados para R^{c1},

R^{y2} tiene uno de los significados indicados para R^{c2},

R^{y3} tiene uno de los significados indicados para R^{c3},

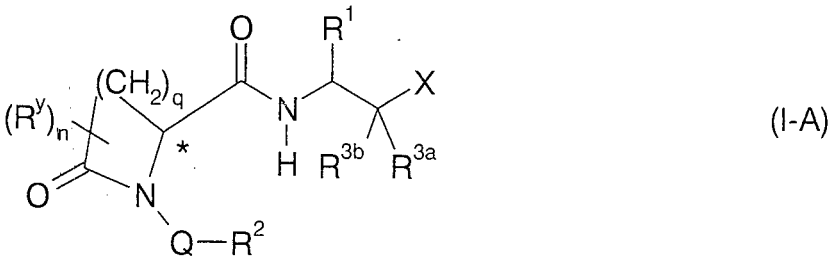
R^{y4} tiene uno de los significados indicados para R^{c4},

- R^{y5} tiene uno de los significados indicados para R^{c5} ,
- R^{y6} tiene uno de los significados indicados para R^{c6} , y
- R^{y7} tiene uno de los significados indicados para R^{c7} ;
- $R^{y\#}$ se selecciona en forma independiente entre sí entre hidrógeno, NH_2 , CN , CF_3 , CHF_2 , CH_2F , $O-CF_3$, $O-CHF_2$, $O-CH_2F$, OCH_2COOH , C_1-C_6 -alquilo, C_1-C_6 -alcoxi, C_1-C_6 -alcoxi- C_1-C_4 -alquilo, C_1-C_6 -alquiltio, donde los últimos 4 radicales mencionados pueden estar parcial o totalmente halogenados y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{ya} , C_3-C_7 -cicloalquilo, C_3-C_7 -cicloalquil- C_1-C_4 -alquilo, C_3-C_7 -cicloalquil-O, donde la porción cicloalquilo en los últimos tres radicales mencionados puede tener 1, 2, 3 o 4 radicales R^{yb} , y donde 1 o 2 grupos CH_2 en la porción cicloalquilo pueden reemplazarse por O, NH o S, arilo, hetarilo, O-arilo, CH_2 -arilo, $O-CH_2$ -arilo, donde los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos en la porción arilo o pueden llevar 1, 2, 3 o 4 radicales R^{yd} , $COOR^{y1}$, $CONR^{y2}R^{y3}$, $SO_2NR^{y2}R^{y3}$, $-NH-SO_2-R^{y4}$, $NH-CO-R^{y5}$, SO_2-R^{y4} , $-(CH_2)_p-NR^{y6}R^{y7}$ con $p = 0, 1, 2, 3, 4, 5$ o 6 y $O-(CH_2)_q-NR^{y6}R^{y7}$ con $q = 2, 3, 4, 5$ o 6 ;

donde arilo es, independientemente en cada caso, fenilo o naftilo y hetarilo es, independientemente en cada caso, un radical heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno como miembros del anillo o que tiene un heteroátomo seleccionado entre oxígeno y azufre, y, opcionalmente, 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno como miembros del anillo;

y donde r es 0, 1, 2, 3 o 4, y las sales farmacéuticamente adecuadas del mismo.

- 13. El compuesto de carboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO PORQUE corresponde a la fórmula I-A,



donde

R^1 es hidrógeno, C_1-C_{10} -alquilo, C_2-C_{10} -alquenilo, C_2-C_{10} -alquinilo, donde los últimos 3 radicales mencionados pueden estar parcial o totalmente

halogenados y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} ,

C_3 - C_7 -cicloalquilo, C_3 - C_7 -cicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo, donde un grupo CH_2 en la porción cicloalquilo de los últimos dos radicales mencionados puede reemplazarse por O, NH, o S, o dos átomos de C adyacentes pueden formar una unión doble, donde la porción cicloalquilo además puede tener 1, 2, 3 o 4 radicales R^{1b} ,

arilo, hetarilo, aril- C_1 - C_6 -alquilo, aril- C_2 - C_6 -alquenilo, hetaril- C_1 - C_4 -alquilo o hetaril- C_2 - C_6 -alquenilo, donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 6 radicales mencionados pueden no estar sustituidos o llevar 1, 2, 3 o 4 radicales R^{1c} idénticos o diferentes; donde

R^{1a} se selecciona en forma independiente entre sí entre OH, SH, COOH, CN, OCH_2COOH , C_1 - C_6 -alcoxi, C_1 - C_6 -haloalcoxi, C_3 - C_7 -cicloalquiloxi, C_1 - C_6 -alquiltio, C_1 - C_6 -haloalquiltio, $COOR^{a1}$, $CONR^{a2}R^{a3}$, $SO_2NR^{a2}R^{a3}$, $NR^{a2}-SO_2-R^{a4}$, $NR^{a2}-CO-R^{a5}$, SO_2-R^{a4} y $NR^{a6}R^{a7}$;

R^{1b} se selecciona en forma independiente entre sí entre OH, SH, COOH, CN, OCH_2COOH , halógeno, fenilo que tiene opcionalmente 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d} ,

C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi, C_1 - C_6 -alquiltio, donde las porciones alquilo en los últimos 3 sustituyentes mencionados pueden estar parcial, o totalmente halogenadas y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} ,

$COOR^{b1}$, $CONR^{b2}R^{b3}$, $SO_2NR^{b2}R^{b3}$, $NR^{b2}-SO_2-R^{b4}$, $NR^{b2}-CO-R^{b5}$, SO_2-R^{b4} y $NR^{b6}R^{b7}$,

además los radicales R^{1b} pueden formar juntos un grupo C_1 - C_4 -alquilenilo, o 2 radicales R^{1b} unidos a átomos de C de cicloalquilo adyacentes también pueden formar junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos un anillo benceno;

R^{1c} se selecciona en forma independiente entre sí entre OH, SH, halógeno, NO_2 , NH_2 , CN, COOH, OCH_2COOH , C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi, C_1 - C_6 -alcoxi- C_1 - C_4 -alquilo, C_1 - C_6 -alquiltio, donde las porciones alquilo en los últimos 4 sustituyentes mencionados pueden estar parcial o totalmente halogenadas y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} ,

C_3 - C_7 -cicloalquilo, C_3 - C_7 -cicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo, C_3 - C_7 -cicloalquiloxi, donde la porción cicloalquilo de los últimos tres radicales mencionados puede tener 1, 2, 3 o 4 radicales R^{1b} , y donde 1 o 2 grupos CH_2 en la porción cicloalquilo pueden reemplazarse por O, NH o S, arilo, hetarilo, O-arilo, O- CH_2 -arilo, donde los últimos tres radicales

mencionados no están sustituidos en la porción arilo o pueden llevar 1, 2, 3 o 4 radicales R^{1d} ,

$COOR^{c1}$, $CONR^{c2}R^{c3}$, $SO_2NR^{c2}R^{c3}$, $NR^{c2}-SO_2-R^{c4}$, $NR^{c2}-CO-R^{c5}$, SO_2-R^{c4} , $-(CH_2)_p-NR^{c6}R^{c7}$ con $p = 0, 1, 2, 3, 4, 5$ o 6 y

$O-(CH_2)_q-NR^{c6}R^{c7}$ con $q = 2, 3, 4, 5$ o 6 ; donde

R^{a1} , R^{b1} y R^{c1} son en forma independiente entre sí H, C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -haloalquilo, C_1 - C_6 -alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} , o C_2 - C_6 -alquenilo, C_2 - C_6 -alquinilo, C_3 - C_7 -cicloalquilo, C_3 - C_7 -cicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo, C_3 - C_7 -heterocicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi- C_1 - C_4 -alquilo, arilo, aril- C_1 - C_4 -alquilo, hetarilo o hetaril- C_1 - C_4 -alquilo, donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d} ,

R^{a2} , R^{b2} y R^{c2} son en forma independiente entre sí H, C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -haloalquilo, C_1 - C_6 -alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} , o C_2 - C_6 -alquenilo, C_2 - C_6 -alquinilo, C_3 - C_7 -cicloalquilo, C_3 - C_7 -cicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo, C_3 - C_7 -heterocicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi- C_1 - C_4 -alquilo, arilo, aril- C_1 - C_4 -alquilo, hetarilo o hetaril- C_1 - C_4 -alquilo, donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d} , y

R^{a3} , R^{b3} y R^{c3} son en forma independiente entre sí H, C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -haloalquilo, C_1 - C_6 -alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} , o C_2 - C_6 -alquenilo, C_2 - C_6 -alquinilo, C_3 - C_7 -cicloalquilo, C_3 - C_7 -cicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo, C_3 - C_7 -heterocicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi- C_1 - C_4 -alquilo, arilo, aril- C_1 - C_4 -alquilo, hetarilo o hetaril- C_1 - C_4 -alquilo, donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d} , o

los dos radicales R^{a2} y R^{a3} , o R^{b2} y R^{b3} o R^{c2} y R^{c3} forman junto con el átomo de N un heterociclo con nitrógeno opcionalmente sustituido de entre 3 y 7 miembros que puede tener opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales iguales o diferentes seleccionados entre O, N, S como miembros del anillo,

R^{a4} , R^{b4} y R^{c4} son en forma independiente entre sí C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -haloalquilo, C_1 - C_6 -alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} , o C_2 -

C₆-alquenilo, C₂-C₆-alquinilo, C₃-C₇-cicloalquilo, C₃-C₇-cicloalquil-C₁-C₄-alquilo, C₃-C₇-heterocicloalquil-C₁-C₄-alquilo, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₄-alquilo, arilo, aril-C₁-C₄-alquilo, hetarilo o hetaril-C₁-C₄-alquilo, donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d}, y

R^{a5}, R^{b5} y R^{c5} tienen en forma independiente entre sí uno de los significados mencionados para R^{a1}, R^{b1} y R^{c1},

R^{a6}, R^{b6} y R^{c6} son en forma independiente entre sí H, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a}, o C₂-C₆-alquenilo, C₂-C₆-alquinilo, C₃-C₇-cicloalquilo, C₃-C₇-cicloalquil-C₁-C₄-alquilo, C₃-C₇-heterocicloalquil-C₁-C₄-alquilo, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₄-alquilo, CO-C₁-C₆-alquilo, CO-O-C₁-C₆-alquilo, SO₂-C₁-C₆-alquilo, arilo, hetarilo, O-arilo, OCH₂-arilo, aril-C₁-C₄-alquilo, hetaril-C₁-C₄-alquilo, CO-arilo, CO-hetarilo, CO-(aril-C₁-C₄-alquilo), CO-(hetaril-C₁-C₄-alquilo), CO-O-arilo, CO-O-hetarilo, CO-O-(aril-C₁-C₄-alquilo), CO-O-(hetaril-C₁-C₄-alquilo), SO₂-arilo, SO₂-hetarilo, SO₂-(aril-C₁-C₄-alquilo) o SO₂-(hetaril-C₁-C₄-alquilo), donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 18 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d}, y

R^{a7}, R^{b7} y R^{c7} son en forma independiente entre sí H, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a}, o C₂-C₆-alquenilo, C₂-C₆-alquinilo, C₃-C₇-cicloalquilo, C₃-C₇-cicloalquil-C₁-C₄-alquilo, C₃-C₇-heterocicloalquil-C₁-C₄-alquilo, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₄-alquilo, arilo, aril-C₁-C₄-alquilo, hetarilo o hetaril-C₁-C₄-alquilo, donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d}, o los dos radicales R^{a6} y R^{a7}, o R^{b6} y R^{b7} o R^{c6} y R^{c7} forman junto con el átomo de N un heterociclo con nitrógeno opcionalmente sustituido de entre 3 y 7 miembros que puede tener opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales iguales o diferentes seleccionados entre O, N y S como miembros del anillo, o dos radicales R^{1b} o R^{1c} unidos a átomos de C adyacentes forman junto con los átomos de C a los cuales están unidos un carbociclo opcionalmente sustituido de 4, 5, 6 o 7 miembros o un heterociclo

- opcionalmente sustituido que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados entre O, N y S como miembros del anillo;
- R^{1d} se selecciona entre halógeno, OH, SH, NO₂, COOH, C(O)NH₂, CHO, CN, NH₂, OCH₂COOH, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-haloalcoxi, C₁-C₆-alquiltio, C₁-C₆-haloalquiltio, CO-C₁-C₆-alquilo, CO-O-C₁-C₆-alquilo, NH-C₁-C₆-alquilo, NHCHO, NH-C(O)C₁-C₆-alquilo, y SO₂-C₁-C₆-alquilo o dos radicales R^{1d} unidos a átomos de carbono adyacentes pueden formar juntos una porción -O-Alk''-O-, donde Alk'' es C₁-C₂-alcandiilo lineal, que no está sustituido o donde 1 o 2 átomos de hidrógeno pueden reemplazarse por flúor, cloro o metilo;
- R^2 es hetarilo, el cual no está sustituido o lleva 1, 2, 3 o 4 radicales R^{2b} iguales o diferentes, donde
- R^{2b} tiene uno de los significados indicados para R^{1c} ;
- R^{3a} y R^{3b} son en forma independiente entre sí hidroxilo o C₁-C₄-alcoxi, o junto con el átomo de carbono al cual están unidos son C=O o C=NR³; o
- R^{3a} y R^{3b} juntos forman una porción S-Alk-S, O-Alk-S o O-Alk-O, donde Alk es C₂-C₅-alcandiilo lineal, que puede no estar sustituido o estar sustituido con 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre C₁-C₄-alquilo o halógeno;
- R^3 es H, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi, C₂-C₆-alquenilo, C₃-C₆-cicloalquilo, C₃-C₆-cicloalquil-C₁-C₄-alquilo, C₂-C₆-alqueniloxi, C₃-C₆-cicloalquiloxi o C₃-C₆-cicloalquil-C₁-C₄-alquiloxi;
- Q es una unión simple o una porción Alk'-Z, donde
- Z está unido a R^2 y se selecciona entre una unión simple, O, S, S(=O), S(=O)₂ y NR^q, donde R^q se selecciona entre hidrógeno, C₁-C₄-alquilo y C₁-C₄-haloalquilo;
- Alk' es C₁-C₃-alcandiilo lineal, donde 1, 2 o 3 átomos de hidrógeno pueden reemplazarse por C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-haloalquilo o halógeno;
- X es hidrógeno o un radical de las fórmulas C(=O)-O-R^{x1}, C(=O)-NR^{x2}R^{x3}, C(=O)-N(R^{x4})-(C₁-C₆-alquilen)-NR^{x2}R^{x3} o C(=O)-N(R^{x4})NR^{x2}R^{x3}, en donde
- R^{x1} es hidrógeno, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa} , o C₂-C₆-alquenilo, C₂-C₆-alquinilo, C₃-C₇-cicloalquilo, C₃-C₇-cicloalquil-C₁-C₄-alquilo, C₃-C₇-heterocicloalquil-C₁-C₄-alquilo, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₄-alquilo, donde los grupos alquilo, alquenilo, alcoxi, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo en los últimos 6 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa} , o arilo, aril-C₁-C₄-alquilo, hetarilo o hetaril-C₁-C₄-alquilo, donde los grupos

arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xd} ,

R^{x2} es H, OH, CN, C_1-C_6 -alquilo, C_1-C_6 -haloalquilo, C_1-C_6 -alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa} , o C_2-C_6 -alquenilo, C_2-C_6 -alquinilo, C_3-C_7 -cicloalquilo, C_3-C_7 -cicloalquil- C_1-C_4 -alquilo, C_3-C_7 -heterocicloalquil- C_1-C_4 -alquilo, C_1-C_6 -alcoxi- C_1-C_4 -alquilo, CO- C_1-C_6 -alquilo, CO-O- C_1-C_6 -alquilo, SO₂- C_1-C_6 -alquilo, O- C_1-C_6 -alquilo, donde los grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo en los últimos 10 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa} ,

arilo, O-arilo, O-CH₂-arilo, hetarilo, O-CH₂-hetarilo, aril- C_1-C_4 -alquilo, hetaril- C_1-C_4 -alquilo, CO-arilo, CO-hetarilo, CO-(aril- C_1-C_4 -alquilo), CO-(hetaril- C_1-C_4 -alquilo), CO-O-arilo, CO-O-hetarilo, CO-O-(aril- C_1-C_4 -alquilo), CO-O-(hetaril- C_1-C_4 -alquilo), SO₂-arilo, SO₂-hetarilo, SO₂-(aril- C_1-C_4 -alquilo) o SO₂-(hetaril- C_1-C_4 -alquilo), donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 19 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xd} , y

R^{x3} es H, C_1-C_6 -alquilo, C_1-C_6 -haloalquilo, C_1-C_6 -alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa} , o C_2-C_6 -alquenilo, C_2-C_6 -alquinilo, C_3-C_7 -cicloalquilo, C_3-C_7 -cicloalquil- C_1-C_4 -alquilo, C_3-C_7 -heterocicloalquil- C_1-C_4 -alquilo, C_1-C_6 -alcoxi- C_1-C_4 -alquilo, donde los grupos alquilo, alquenilo, alcoxi, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo en los últimos 6 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa} ,

arilo, aril- C_1-C_4 -alquilo, hetarilo o hetaril- C_1-C_4 -alquilo, donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xd} , o

los dos radicales R^{x2} y R^{x3} forman junto con el átomo de N un heterociclo con nitrógeno de entre 3 y 7 miembros que puede tener opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales iguales o diferentes seleccionados entre O, N, S como miembros del anillo, y que puede tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xb} ,

R^{x4} es H, OH, CN, C_1-C_6 -alquilo, C_1-C_6 -haloalquilo, C_1-C_6 -alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa} , o C_2-C_6 -alquenilo, C_2-C_6 -alquinilo, C_3-C_7 -cicloalquilo, C_3-C_7 -cicloalquil- C_1-C_4 -alquilo, C_3-C_7 -heterocicloalquil- C_1-C_4 -alquilo, C_1-C_6 -alcoxi- C_1-C_4 -alquilo, CO- C_1-C_6 -alquilo, CO-O- C_1-C_6 -alquilo, SO₂- C_1-C_6 -alquilo, donde los grupos alquilo, alquenilo, alcoxi, alquinilo,

cicloalquilo, heterocicloalquilo en los últimos 9 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa} ,

arilo, O-arilo, O-CH₂-arilo, hetarilo, aril-C₁-C₄-alquilo, hetaril-C₁-C₄-alquilo, CO-arilo, CO-hetarilo, CO-(aril-C₁-C₄-alquilo), CO-(hetaril-C₁-C₄-alquilo), CO-O-arilo, CO-O-hetarilo, CO-O-(aril-C₁-C₄-alquilo), CO-O-(hetaril-C₁-C₄-alquilo), SO₂-arilo, SO₂-hetarilo, SO₂-(aril-C₁-C₄-alquilo) o SO₂-(hetaril-C₁-C₄-alquilo), donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 18 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xd} , y

donde R^{xa} tiene uno de los significados indicados para R^{1a} , R^{xb} tiene uno de los significados indicados para R^{1b} , y R^{xd} tiene uno de los significados indicados para R^{1d} ;

R^y se selecciona en forma independiente entre sí entre hidrógeno, OH, SH, halógeno, NO₂, NH₂, CN, CF₃, CHF₂, CH₂F, O-CF₃, O-CHF₂, O-CH₂F, COOH, OCH₂COOH, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₄-alquilo, C₁-C₆-alquiltio, donde los últimos 4 radicales mencionados pueden estar parcial o totalmente halogenados y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{ya} ,

C₃-C₇-cicloalquilo, C₃-C₇-cicloalquil-C₁-C₄-alquilo, C₃-C₇-cicloalquil-O, donde la porción cicloalquilo en los últimos tres radicales mencionados puede tener 1, 2, 3 o 4 radicales R^{yb} , y donde 1 o 2 grupos CH₂ en la porción cicloalquilo pueden reemplazarse por O, NH o S, arilo, hetarilo, O-arilo, CH₂-arilo, O-CH₂-arilo, donde los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos en la porción arilo o pueden llevar 1, 2, 3 o 4 radicales R^{yd} ,

COOR^{y1}, CONR^{y2}R^{y3}, SO₂NR^{y2}R^{y3}, -NH-SO₂-R^{y4},

NH-CO-R^{y5}, SO₂-R^{y4},

-(CH₂)_p-NR^{y6}R^{y7} con p = 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 y

O-(CH₂)_q-NR^{y6}R^{y7} con q = 2, 3, 4, 5 o 6;

donde

R^{ya} tiene uno de los significados indicados para R^{1a} ,

R^{yb} tiene uno de los significados indicados para R^{1b} ,

R^{yd} tiene uno de los significados indicados para R^{1d} ,

R^{y1} tiene uno de los significados indicados para R^{c1} ,

R^{y2} tiene uno de los significados indicados para R^{c2} ,

R^{y3} tiene uno de los significados indicados para R^{c3} ,

R^{y4} tiene uno de los significados indicados para R^{c4} ,

R^{y5} tiene uno de los significados indicados para R^{c5} ,

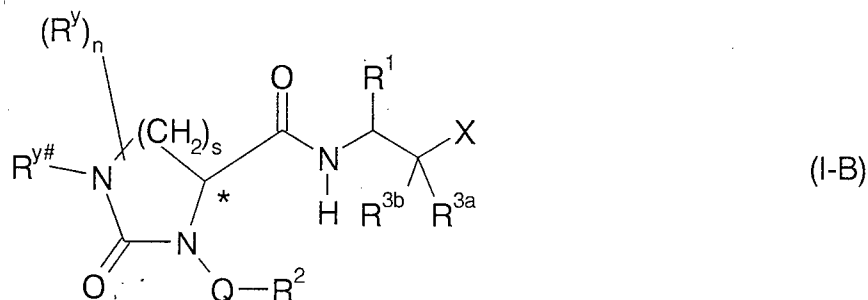
R^{y6} tiene uno de los significados indicados para R^{c6} , y

R^{y7} tiene uno de los significados indicados para R^{c7} ;

donde arilo es, independientemente en cada caso, fenilo o naftilo y hetarilo es, independientemente en cada caso, un radical heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno como miembros del anillo o que tiene un heteroátomo seleccionado entre oxígeno y azufre, y, opcionalmente, 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno como miembros del anillo;

n es 0, 1 o 2, q es 2 o 3, y el asterisco (*) indica un centro quiral, y las sales farmacéuticamente adecuadas del mismo.

14. El compuesto de carboxamida de acuerdo con la reivindicación 13, CARACTERIZADO PORQUE q es 2.
15. El compuesto de carboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, CARACTERIZADO PORQUE corresponde a la fórmula I-B,



donde

R^1 es hidrógeno, C_1 - C_{10} -alquilo, C_2 - C_{10} -alquenilo, C_2 - C_{10} -alquinilo, donde los últimos 3 radicales mencionados pueden estar parcial o totalmente halogenados y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} ,

C_3 - C_7 -cicloalquilo, C_3 - C_7 -cicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo, donde un grupo CH_2 en la porción cicloalquilo de los últimos dos radicales mencionados puede reemplazarse por O, NH, o S, o dos átomos de C adyacentes pueden formar una unión doble, donde la porción cicloalquilo además puede tener 1, 2, 3 o 4 radicales R^{1b} ,

arilo, hetarilo, aril- C_1 - C_6 -alquilo, aril- C_2 - C_6 -alquenilo, hetaril- C_1 - C_4 -alquilo o hetaril- C_2 - C_6 -alquenilo, donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 6 radicales mencionados pueden no estar sustituidos o llevar 1, 2, 3 o 4 radicales R^{1c} idénticos o diferentes; donde

R^{1a} se selecciona en forma independiente entre sí entre OH, SH, COOH, CN, OCH_2COOH , C_1 - C_6 -alcoxi, C_1 - C_6 -haloalcoxi, C_3 - C_7 -cicloalquilo, C_1 -

C₆-alquiltio, C₁-C₆-haloalquiltio, COOR^{a1}, CONR^{a2}R^{a3}, SO₂NR^{a2}R^{a3}, -NR^{a2}-SO₂-R^{a4}, NR^{a2}-CO-R^{a5}, SO₂-R^{a4} y NR^{a6}R^{a7};

R^{1b} se selecciona en forma independiente entre sí entre OH, SH, COOH, CN, OCH₂COOH, halógeno, fenilo que tiene opcionalmente 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d},

C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alquiltio, donde las porciones alquilo en los últimos 3 sustituyentes mencionados pueden estar parcial o totalmente halogenadas y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a},

COOR^{b1}, CONR^{b2}R^{b3}, SO₂NR^{b2}R^{b3}, NR^{b2}-SO₂-R^{b4}, NR^{b2}-CO-R^{b5}, SO₂-R^{b4} y NR^{b6}R^{b7},

además los radicales R^{1b} pueden formar juntos un grupo C₁-C₄-alquileo, o 2 radicales R^{1b} unidos a átomos de C de cicloalquilo adyacentes también pueden formar junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos un anillo benceno;

R^{1c} se selecciona en forma independiente entre sí entre OH, SH, halógeno, NO₂, NH₂, CN, COOH, OCH₂COOH, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₄-alquilo, C₁-C₆-alquiltio, donde las porciones alquilo en los últimos 4 sustituyentes mencionados pueden estar parcial o totalmente halogenadas y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a},

C₃-C₇-cicloalquilo, C₃-C₇-cicloalquil-C₁-C₄-alquilo, C₃-C₇-cicloalquilo, donde la porción cicloalquilo de los últimos tres radicales mencionados puede tener 1, 2, 3 o 4 radicales R^{1b}, y donde 1 o 2 grupos CH₂ en la porción cicloalquilo pueden reemplazarse por O, NH o S,

arilo, hetarilo, O-arilo, O-CH₂-arilo, donde los últimos tres radicales mencionados no están sustituidos en la porción arilo o pueden llevar 1, 2, 3 o 4 radicales R^{1d},

COOR^{c1}, CONR^{c2}R^{c3}, SO₂NR^{c2}R^{c3}, NR^{c2}-SO₂-R^{c4}, NR^{c2}-CO-R^{c5}, SO₂-R^{c4}, -(CH₂)_p-NR^{c6}R^{c7} con p = 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 y

O-(CH₂)_q-NR^{c6}R^{c7} con q = 2, 3, 4, 5 o 6; donde

R^{a1}, R^{b1} y R^{c1} son en forma independiente entre sí H, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a}, o C₂-C₆-alqueno, C₂-C₆-alquino, C₃-C₇-cicloalquilo, C₃-C₇-cicloalquil-C₁-C₄-alquilo, C₃-C₇-heterocicloalquil-C₁-C₄-alquilo, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₄-alquilo, arilo, aril-C₁-C₄-alquilo, hetarilo o hetaril-C₁-C₄-alquilo, donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3

sustituyentes R^{1d} ,

R^{a2} , R^{b2} y R^{c2} son en forma independiente entre sí H, C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -haloalquilo, C_1 - C_6 -alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} , o C_2 - C_6 -alquenilo, C_2 - C_6 -alquinilo, C_3 - C_7 -cicloalquilo, C_3 - C_7 -cicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo, C_3 - C_7 -heterocicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi- C_1 - C_4 -alquilo, arilo, aril- C_1 - C_4 -alquilo, hetarilo o hetaril- C_1 - C_4 -alquilo, donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d} , y

R^{a3} , R^{b3} y R^{c3} son en forma independiente entre sí H, C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -haloalquilo, C_1 - C_6 -alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} , o C_2 - C_6 -alquenilo, C_2 - C_6 -alquinilo, C_3 - C_7 -cicloalquilo, C_3 - C_7 -cicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo, C_3 - C_7 -heterocicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi- C_1 - C_4 -alquilo, arilo, aril- C_1 - C_4 -alquilo, hetarilo o hetaril- C_1 - C_4 -alquilo, donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d} , o

los dos radicales R^{a2} y R^{a3} , o R^{b2} y R^{b3} o R^{c2} y R^{c3} forman junto con el átomo de N un heterociclo con nitrógeno opcionalmente sustituido de entre 3 y 7 miembros que puede tener opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales iguales o diferentes seleccionados entre O, N, S como miembros del anillo,

R^{a4} , R^{b4} y R^{c4} son en forma independiente entre sí C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -haloalquilo, C_1 - C_6 -alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} , o C_2 - C_6 -alquenilo, C_2 - C_6 -alquinilo, C_3 - C_7 -cicloalquilo, C_3 - C_7 -cicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo, C_3 - C_7 -heterocicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi- C_1 - C_4 -alquilo, arilo, aril- C_1 - C_4 -alquilo, hetarilo o hetaril- C_1 - C_4 -alquilo, donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d} , y

R^{a5} , R^{b5} y R^{c5} tienen en forma independiente entre sí uno de los significados mencionados para R^{a1} , R^{b1} y R^{c1} ,

R^{a6} , R^{b6} y R^{c6} son en forma independiente entre sí H, C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi, C_1 - C_6 -haloalquilo, C_1 - C_6 -alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} , o C_2 - C_6 -alquenilo, C_2 - C_6 -alquinilo, C_3 - C_7 -cicloalquilo, C_3 - C_7 -cicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo, C_3 - C_7 -heterocicloalquil-

C₁-C₄-alquilo, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₄-alquilo, CO-C₁-C₆-alquilo, CO-O-C₁-C₆-alquilo, SO₂-C₁-C₆-alquilo, arilo, hetarilo, O-arilo, OCH₂-arilo, aril-C₁-C₄-alquilo, hetaril-C₁-C₄-alquilo, CO-arilo, CO-hetarilo, CO-(aril-C₁-C₄-alquilo), CO-(hetaril-C₁-C₄-alquilo), CO-O-arilo, CO-O-hetarilo, CO-O-(aril-C₁-C₄-alquilo), CO-O-(hetaril-C₁-C₄-alquilo), SO₂-arilo, SO₂-hetarilo, SO₂-(aril-C₁-C₄-alquilo) o SO₂-(hetaril-C₁-C₄-alquilo), donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 18 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d}, y

R^{a7}, R^{b7} y R^{c7} son en forma independiente entre sí H, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a}, o C₂-C₆-alquenilo, C₂-C₆-alquinilo, C₃-C₇-cicloalquilo, C₃-C₇-cicloalquil-C₁-C₄-alquilo, C₃-C₇-heterocicloalquil-C₁-C₄-alquilo, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₄-alquilo, arilo, aril-C₁-C₄-alquilo, hetarilo o hetaril-C₁-C₄-alquilo, donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d}, o los dos radicales R^{a6} y R^{a7}, o R^{b6} y R^{b7} o R^{c6} y R^{c7} forman junto con el átomo de N un heterociclo con nitrógeno opcionalmente sustituido de entre 3 y 7 miembros que puede tener opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales iguales o diferentes seleccionados entre O, N y S como miembros del anillo, o dos radicales R^{1b} o R^{1c} unidos a átomos de C adyacentes forman junto con los átomos de C a los cuales están unidos un carbociclo opcionalmente sustituido de 4, 5, 6 o 7 miembros o un heterociclo opcionalmente sustituido que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados entre O, N y S como miembros del anillo;

R^{1d} se selecciona entre halógeno, OH, SH, NO₂, COOH, C(O)NH₂, CHO, CN, NH₂, OCH₂COOH, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-haloalcoxi, C₁-C₆-alquiltio, C₁-C₆-haloalquiltio, CO-C₁-C₆-alquilo, CO-O-C₁-C₆-alquilo, NH-C₁-C₆-alquilo, NHCHO, NH-C(O)C₁-C₆-alquilo, y SO₂-C₁-C₆-alquilo o dos radicales R^{1d} unidos a átomos de carbono adyacentes pueden formar juntos una porción -O-Alk"-O-, donde Alk" es C₁-C₂-alcandiilo lineal, que no está sustituido o donde 1 o 2 átomos de hidrógeno pueden reemplazarse por flúor, cloro o metilo;

R² es hetarilo, el cual no está sustituido o lleva 1, 2, 3 o 4 radicales R^{2b} iguales o diferentes, donde

- R^{2b} tiene uno de los significados indicados para R^{1c} ;
- R^{3a} y R^{3b} son en forma independiente entre sí hidroxí o C_1 - C_4 -alcoxi, o junto con el átomo de carbono al cual están unidos son $C=O$ o $C=NR^3$; o
- R^{3a} y R^{3b} juntos forman una porción S-Alk-S, O-Alk-S o O-Alk-O, donde Alk es C_2 - C_5 -alcandiilo lineal, que puede no estar sustituido o estar sustituido con 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre C_1 - C_4 -alquilo o halógeno;
- R^3 es H, C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi, C_2 - C_6 -alquenilo, C_3 - C_6 -cicloalquilo, C_3 - C_6 -cicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo, C_2 - C_6 -alqueniloxi, C_3 - C_6 -cicloalquiloxi o C_3 - C_6 -cicloalquil- C_1 - C_4 -alquiloxi;
- Q es una unión simple o una porción Alk'-Z, donde
- Z está unido a R^2 y se selecciona entre una unión simple, O, S, S(=O), S(=O)₂ y NR^q , donde R^q se selecciona entre hidrógeno, C_1 - C_4 -alquilo y C_1 - C_4 -haloalquilo;
- Alk' es C_1 - C_3 -alcandiilo lineal, donde 1, 2 o 3 átomos de hidrógeno pueden reemplazarse por C_1 - C_4 -alquilo, C_1 - C_4 -haloalquilo o halógeno;
- X es hidrógeno o un radical de las fórmulas $C(=O)-O-R^{x1}$, $C(=O)-NR^{x2}R^{x3}$, $C(=O)-N(R^{x4})-(C_1-C_6\text{-alquilen})-NR^{x2}R^{x3}$ o $C(=O)-N(R^{x4})NR^{x2}R^{x3}$, en donde
- R^{x1} es hidrógeno, C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -haloalquilo, C_1 - C_6 -alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa} , o C_2 - C_6 -alquenilo, C_2 - C_6 -alquinilo, C_3 - C_7 -cicloalquilo, C_3 - C_7 -cicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo, C_3 - C_7 -heterocicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi- C_1 - C_4 -alquilo, donde los grupos alquilo, alquenilo, alcoxi, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo en los últimos 6 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa} , o arilo, aril- C_1 - C_4 -alquilo, hetarilo o hetaril- C_1 - C_4 -alquilo, donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xd} ;
- R^{x2} es H, OH, CN, C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -haloalquilo, C_1 - C_6 -alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa} , o C_2 - C_6 -alquenilo, C_2 - C_6 -alquinilo, C_3 - C_7 -cicloalquilo, C_3 - C_7 -cicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo, C_3 - C_7 -heterocicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi- C_1 - C_4 -alquilo, CO- C_1 - C_6 -alquilo, CO-O- C_1 - C_6 -alquilo, SO₂- C_1 - C_6 -alquilo, O- C_1 - C_6 -alquilo, donde los grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo en los últimos 10 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa} ,
- arilo, O-arilo, O-CH₂-arilo, hetarilo, O-CH₂-hetarilo, aril- C_1 - C_4 -alquilo, hetaril- C_1 - C_4 -alquilo, CO-arilo, CO-hetarilo, CO-(aril- C_1 - C_4 -alquilo), CO-

(hetaril-C₁-C₄-alquilo), CO-O-arilo, CO-O-hetarilo, CO-O-(aril-C₁-C₄-alquilo), CO-O-(hetaril-C₁-C₄-alquilo), SO₂-arilo, SO₂-hetarilo, SO₂-(aril-C₁-C₄-alquilo) o SO₂-(hetaril-C₁-C₄-alquilo), donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 19 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xd}, y

R^{x3} es H, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa}, o C₂-C₆-alquenilo, C₂-C₆-alquinilo, C₃-C₇-cicloalquilo, C₃-C₇-cicloalquil-C₁-C₄-alquilo, C₃-C₇-heterocicloalquil-C₁-C₄-alquilo, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₄-alquilo, donde los grupos alquilo, alquenilo, alcoxi, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo en los últimos 6 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa}, arilo, aril-C₁-C₄-alquilo, hetarilo o hetaril-C₁-C₄-alquilo, donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xd}, o

los dos radicales R^{x2} y R^{x3} forman junto con el átomo de N un heterociclo con nitrógeno de entre 3 y 7 miembros que puede tener opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales iguales o diferentes seleccionados entre O, N, S como miembros del anillo, y que puede tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xb},

R^{x4} es H, OH, CN, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa}, o C₂-C₆-alquenilo, C₂-C₆-alquinilo, C₃-C₇-cicloalquilo, C₃-C₇-cicloalquil-C₁-C₄-alquilo, C₃-C₇-heterocicloalquil-C₁-C₄-alquilo, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₄-alquilo, CO-C₁-C₆-alquilo, CO-O-C₁-C₆-alquilo, SO₂-C₁-C₆-alquilo, donde los grupos alquilo, alquenilo, alcoxi, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo en los últimos 9 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa}, arilo, O-arilo, O-CH₂-arilo, hetarilo, aril-C₁-C₄-alquilo, hetaril-C₁-C₄-alquilo, CO-arilo, CO-hetarilo, CO-(aril-C₁-C₄-alquilo), CO-(hetaril-C₁-C₄-alquilo), CO-O-arilo, CO-O-hetarilo, CO-O-(aril-C₁-C₄-alquilo), CO-O-(hetaril-C₁-C₄-alquilo), SO₂-arilo, SO₂-hetarilo, SO₂-(aril-C₁-C₄-alquilo) o SO₂-(hetaril-C₁-C₄-alquilo), donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 18 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xd}, y

donde R^{xa} tiene uno de los significados indicados para R^{1a}, R^{xb} tiene uno de los significados indicados para R^{1b}, y R^{xd} tiene uno de los significados indicados para R^{1d};

R^y se selecciona en forma independiente entre sí entre hidrógeno, OH, SH, halógeno, NO_2 , NH_2 , CN, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , O-CF_3 , O-CHF_2 , $\text{O-CH}_2\text{F}$, COOH , OCH_2COOH , $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alquilo}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alcoxi}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alcoxi-C}_1\text{-C}_4\text{-alquilo}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alquiltio}$, donde los últimos 4 radicales mencionados pueden estar parcial o totalmente halogenados y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{ya} ,

$\text{C}_3\text{-C}_7\text{-cicloalquilo}$, $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-cicloalquil-C}_1\text{-C}_4\text{-alquilo}$, $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-cicloalquil-O}$, donde la porción cicloalquilo en los últimos tres radicales mencionados puede tener 1, 2, 3 o 4 radicales R^{yb} , y donde 1 o 2 grupos CH_2 en la porción cicloalquilo pueden reemplazarse por O, NH o S, arilo, hetarilo, O-arilo, $\text{CH}_2\text{-arilo}$, $\text{O-CH}_2\text{-arilo}$, donde los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos en la porción arilo o pueden llevar 1, 2, 3 o 4 radicales R^{yd} ,

COOR^{y1} , $\text{CONR}^{y2}\text{R}^{y3}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{y2}\text{R}^{y3}$, $\text{-NH-SO}_2\text{-R}^{y4}$,

NH-CO-R^{y5} , $\text{SO}_2\text{-R}^{y4}$,

$\text{-(CH}_2)_p\text{-NR}^{y6}\text{R}^{y7}$ con $p = 0, 1, 2, 3, 4, 5$ o 6 y

$\text{O-(CH}_2)_q\text{-NR}^{y6}\text{R}^{y7}$ con $q = 2, 3, 4, 5$ o 6 ;

donde

R^{ya} tiene uno de los significados indicados para R^{1a} ,

R^{yb} tiene uno de los significados indicados para R^{1b} ,

R^{yd} tiene uno de los significados indicados para R^{1d} ,

R^{y1} tiene uno de los significados indicados para R^{c1} ,

R^{y2} tiene uno de los significados indicados para R^{c2} ,

R^{y3} tiene uno de los significados indicados para R^{c3} ,

R^{y4} tiene uno de los significados indicados para R^{c4} ,

R^{y5} tiene uno de los significados indicados para R^{c5} ,

R^{y6} tiene uno de los significados indicados para R^{c6} , y

R^{y7} tiene uno de los significados indicados para R^{c7} ;

$R^{y\#}$ se selecciona en forma independiente entre sí entre hidrógeno, NH_2 , CN, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , O-CF_3 , O-CHF_2 , $\text{O-CH}_2\text{F}$, OCH_2COOH , $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alquilo}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alcoxi}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alcoxi-C}_1\text{-C}_4\text{-alquilo}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alquiltio}$, donde los últimos 4 radicales mencionados pueden estar parcial o totalmente halogenados y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{ya} ,

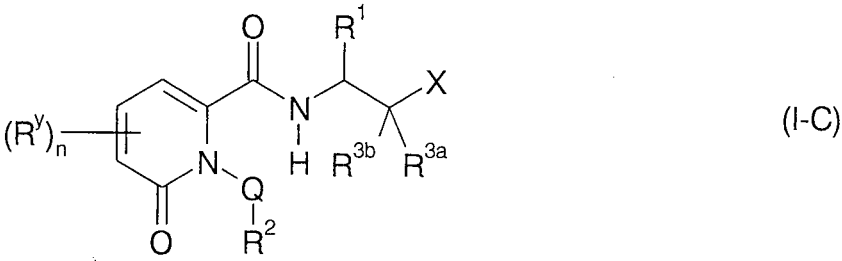
$\text{C}_3\text{-C}_7\text{-cicloalquilo}$, $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-cicloalquil-C}_1\text{-C}_4\text{-alquilo}$, $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-cicloalquil-O}$, donde la porción cicloalquilo en los últimos tres radicales mencionados puede tener 1, 2, 3 o 4 radicales R^{yb} , y donde 1 o 2 grupos CH_2 en la porción cicloalquilo pueden reemplazarse por O, NH o S,

arilo, hetarilo, O-arilo, CH₂-arilo, O-CH₂-arilo, donde los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos en la porción arilo o pueden llevar 1, 2, 3 o 4 radicales R^{yd},
COOR^{y1}, CONR^{y2}R^{y3}, SO₂NR^{y2}R^{y3}, -NH-SO₂-R^{y4},
NH-CO-R^{y5}, SO₂-R^{y4},
-(CH₂)_p-NR^{y6}R^{y7} con p = 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 y
O-(CH₂)_q-NR^{y6}R^{y7} con q = 2, 3, 4, 5 o 6;

donde arilo es, independientemente en cada caso, fenilo o naftilo y hetarilo es, independientemente en cada caso, un radical heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno como miembros del anillo o que tiene un heteroátomo seleccionado entre oxígeno y azufre, y, opcionalmente, 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno como miembros del anillo;

n es 0, 1 o 2, s es 1 o 2, y el asterisco (*) indica un centro quiral, y las sales farmacéuticamente adecuadas del mismo.

- 16. El compuesto de carboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, CARACTERIZADO PORQUE el átomo de carbono indicado con un asterisco tiene predominantemente configuración R.
- 17. El compuesto de carboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, CARACTERIZADO PORQUE corresponde a la fórmula I-C,



R¹ es hidrógeno, C₁-C₁₀-alquilo, C₂-C₁₀-alquenilo, C₂-C₁₀-alquinilo, donde los últimos 3 radicales mencionados pueden estar parcial o totalmente halogenados y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a},
C₃-C₇-cicloalquilo, C₃-C₇-cicloalquil-C₁-C₄-alquilo, donde un grupo CH₂ en la porción cicloalquilo de los últimos dos radicales mencionados puede reemplazarse por O, NH, o S, o dos átomos de C adyacentes pueden formar una unión doble, donde la porción cicloalquilo además puede tener 1, 2, 3 o 4 radicales R^{1b},
arilo, hetarilo, aril-C₁-C₆-alquilo, aril-C₂-C₆-alquenilo, hetaril-C₁-C₄-alquilo o hetaril-C₂-C₆-alquenilo, donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 6 radicales mencionados pueden no estar sustituidos o llevar 1, 2, 3 o 4

radicales R^{1c} idénticos o diferentes; donde

R^{1a} se selecciona en forma independiente entre sí entre OH, SH, COOH, CN, OCH_2COOH , C_1 - C_6 -alcoxi, C_1 - C_6 -haloalcoxi, C_3 - C_7 -cicloalquilo, C_1 - C_6 -alquiltio, C_1 - C_6 -haloalquiltio, $COOR^{a1}$, $CONR^{a2}R^{a3}$, $SO_2NR^{a2}R^{a3}$, $-NR^{a2}-SO_2-R^{a4}$, $NR^{a2}-CO-R^{a5}$, SO_2-R^{a4} y $NR^{a6}R^{a7}$;

R^{1b} se selecciona en forma independiente entre sí entre OH, SH, COOH, CN, OCH_2COOH , halógeno, fenilo que tiene opcionalmente 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d} ,

C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi, C_1 - C_6 -alquiltio, donde las porciones alquilo en los últimos 3 sustituyentes mencionados pueden estar parcial o totalmente halogenadas y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} ,

$COOR^{b1}$, $CONR^{b2}R^{b3}$, $SO_2NR^{b2}R^{b3}$, $NR^{b2}-SO_2-R^{b4}$, $NR^{b2}-CO-R^{b5}$, SO_2-R^{b4} y $NR^{b6}R^{b7}$,

además los radicales R^{1b} pueden formar juntos un grupo C_1 - C_4 -alquilenos, o 2 radicales R^{1b} unidos a átomos de C de cicloalquilo adyacentes también pueden formar junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos un anillo benceno;

R^{1c} se selecciona en forma independiente entre sí entre OH, SH, halógeno, NO_2 , NH_2 , CN, COOH, OCH_2COOH , C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi, C_1 - C_6 -alcoxi- C_1 - C_4 -alquilo, C_1 - C_6 -alquiltio, donde las porciones alquilo en los últimos 4 sustituyentes mencionados pueden estar parcial o totalmente halogenadas y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} ,

C_3 - C_7 -cicloalquilo, C_3 - C_7 -cicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo, C_3 - C_7 -cicloalquilo, donde la porción cicloalquilo de los últimos tres radicales mencionados puede tener 1, 2, 3 o 4 radicales R^{1b} , y donde 1 o 2 grupos CH_2 en la porción cicloalquilo pueden reemplazarse por O, NH o S,

arilo, hetarilo, O-arilo, O- CH_2 -arilo, donde los últimos tres radicales mencionados no están sustituidos en la porción arilo o pueden llevar 1, 2, 3 o 4 radicales R^{1d} ,

$COOR^{c1}$, $CONR^{c2}R^{c3}$, $SO_2NR^{c2}R^{c3}$, $NR^{c2}-SO_2-R^{c4}$, $NR^{c2}-CO-R^{c5}$, SO_2-R^{c4} , $-(CH_2)_p-NR^{c6}R^{c7}$ con $p = 0, 1, 2, 3, 4, 5$ o 6 y

O- $(CH_2)_q-NR^{c6}R^{c7}$ con $q = 2, 3, 4, 5$ o 6 ; donde

R^{a1} , R^{b1} y R^{c1} son en forma independiente entre sí H, C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -haloalquilo, C_1 - C_6 -alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} , o C_2 - C_6 -alquilenos, C_2 - C_6 -alquilenos, C_3 - C_7 -cicloalquilo, C_3 - C_7 -cicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo, C_3 - C_7 -heterocicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo, C_1 -

C₆-alcoxi-C₁-C₄-alquilo, arilo, aril-C₁-C₄-alquilo, hetarilo o hetaril-C₁-C₄-alquilo, donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d},

R^{a2}, R^{b2} y R^{c2} son en forma independiente entre sí H, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a}, o C₂-C₆-alqueno, C₂-C₆-alquino, C₃-C₇-cicloalquilo, C₃-C₇-cicloalquil-C₁-C₄-alquilo, C₃-C₇-heterocicloalquil-C₁-C₄-alquilo, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₄-alquilo, arilo, aril-C₁-C₄-alquilo, hetarilo o hetaril-C₁-C₄-alquilo, donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d}, y

R^{a3}, R^{b3} y R^{c3} son en forma independiente entre sí H, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a}, o C₂-C₆-alqueno, C₂-C₆-alquino, C₃-C₇-cicloalquilo, C₃-C₇-cicloalquil-C₁-C₄-alquilo, C₃-C₇-heterocicloalquil-C₁-C₄-alquilo, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₄-alquilo, arilo, aril-C₁-C₄-alquilo, hetarilo o hetaril-C₁-C₄-alquilo, donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d}, o

los dos radicales R^{a2} y R^{a3}, o R^{b2} y R^{b3} o R^{c2} y R^{c3} forman junto con el átomo de N un heterociclo con nitrógeno opcionalmente sustituido de entre 3 y 7 miembros que puede tener opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales iguales o diferentes seleccionados entre O, N, S como miembros del anillo,

R^{a4}, R^{b4} y R^{c4} son en forma independiente entre sí C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a}, o C₂-C₆-alqueno, C₂-C₆-alquino, C₃-C₇-cicloalquilo, C₃-C₇-cicloalquil-C₁-C₄-alquilo, C₃-C₇-heterocicloalquil-C₁-C₄-alquilo, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₄-alquilo, arilo, aril-C₁-C₄-alquilo, hetarilo o hetaril-C₁-C₄-alquilo, donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d}, y

R^{a5}, R^{b5} y R^{c5} tienen en forma independiente entre sí uno de los significados mencionados para R^{a1}, R^{b1} y R^{c1},

R^{a6}, R^{b6} y R^{c6} son en forma independiente entre sí H, C₁-C₆-alquilo, C₁-

C₆-alcoxi, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a}, o C₂-C₆-alquenilo, C₂-C₆-alquinilo, C₃-C₇-cicloalquilo, C₃-C₇-cicloalquil-C₁-C₄-alquilo, C₃-C₇-heterocicloalquil-C₁-C₄-alquilo, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₄-alquilo, CO-C₁-C₆-alquilo, CO-O-C₁-C₆-alquilo, SO₂-C₁-C₆-alquilo, arilo, hetarilo, O-arilo, OCH₂-arilo, aril-C₁-C₄-alquilo, hetaril-C₁-C₄-alquilo, CO-arilo, CO-hetarilo, CO-(aril-C₁-C₄-alquilo), CO-(hetaril-C₁-C₄-alquilo), CO-O-arilo, CO-O-hetarilo, CO-O-(aril-C₁-C₄-alquilo), CO-O-(hetaril-C₁-C₄-alquilo), SO₂-arilo, SO₂-hetarilo, SO₂-(aril-C₁-C₄-alquilo) o SO₂-(hetaril-C₁-C₄-alquilo), donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 18 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d}, y

R^{a7}, R^{b7} y R^{c7} son en forma independiente entre sí H, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a}; o C₂-C₆-alquenilo, C₂-C₆-alquinilo, C₃-C₇-cicloalquilo, C₃-C₇-cicloalquil-C₁-C₄-alquilo, C₃-C₇-heterocicloalquil-C₁-C₄-alquilo, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₄-alquilo, arilo, aril-C₁-C₄-alquilo, hetarilo o hetaril-C₁-C₄-alquilo, donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d}, o los dos radicales R^{a6} y R^{a7}, o R^{b6} y R^{b7} o R^{c6} y R^{c7} forman junto con el átomo de N un heterociclo con nitrógeno opcionalmente sustituido de entre 3 y 7 miembros que puede tener opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales iguales o diferentes seleccionados entre O, N y S como miembros del anillo, o dos radicales R^{1b} o R^{1c} unidos a átomos de C adyacentes forman junto con los átomos de C a los cuales están unidos un carbociclo opcionalmente sustituido de 4, 5, 6 o 7 miembros o un heterociclo opcionalmente sustituido que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados entre O, N y S como miembros del anillo;

R^{1d} se selecciona entre halógeno, OH, SH, NO₂, COOH, C(O)NH₂, CHO, CN, NH₂, OCH₂COOH, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-haloalcoxi, C₁-C₆-alquiltio, C₁-C₆-haloalquiltio, CO-C₁-C₆-alquilo, CO-O-C₁-C₆-alquilo, NH-C₁-C₆-alquilo, NHCHO, NH-C(O)C₁-C₆-alquilo, y SO₂-C₁-C₆-alquilo o dos radicales R^{1d} unidos a átomos de carbono adyacentes pueden formar juntos una porción -O-Alk"-O-, donde Alk" es C₁-C₂-alcandiilo lineal, que no está sustituido o donde 1 o 2 átomos de

hidrógeno pueden reemplazarse por flúor, cloro o metilo;

R^2 es hetarilo, el cual no está sustituido o lleva 1, 2, 3 o 4 radicales R^{2b} iguales o diferentes, donde

R^{2b} tiene uno de los significados indicados para R^{1c} ;

R^{3a} y R^{3b} son en forma independiente entre sí hidroxilo o C_1 - C_4 -alcoxi, o junto con el átomo de carbono al cual están unidos son $C=O$ o $C=NR^3$; o

R^{3a} y R^{3b} juntos forman una porción S-Alk-S, O-Alk-S o O-Alk-O, donde Alk es C_2 - C_5 -alcandiilo lineal, que puede no estar sustituido o estar sustituido con 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre C_1 - C_4 -alquilo o halógeno;

R^3 es H, C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi, C_2 - C_6 -alquenilo, C_3 - C_6 -cicloalquilo, C_3 - C_6 -cicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo, C_2 - C_6 -alqueniloxi, C_3 - C_6 -cicloalquiloxi o C_3 - C_6 -cicloalquil- C_1 - C_4 -alquiloxi;

Q es una unión simple o una porción Alk'-Z, donde

Z está unido a R^2 y se selecciona entre una unión simple, O, S, S(=O), S(=O)₂ y NR^q , donde R^q se selecciona entre hidrógeno, C_1 - C_4 -alquilo y C_1 - C_4 -haloalquilo;

Alk' es C_1 - C_3 -alcandiilo lineal, donde 1, 2 o 3 átomos de hidrógeno pueden reemplazarse por C_1 - C_4 -alquilo, C_1 - C_4 -haloalquilo o halógeno;

X es hidrógeno o un radical de las fórmulas $C(=\ddot{O})-O-R^{x1}$, $C(=O)-NR^{x2}R^{x3}$, $C(=O)-N(R^{x4})-(C_1-C_6\text{-alquilen})-NR^{x2}R^{x3}$ o $C(=O)-N(R^{x4})NR^{x2}R^{x3}$, en donde

R^{x1} es hidrógeno, C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -haloalquilo, C_1 - C_6 -alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa} , o C_2 - C_6 -alquenilo, C_2 - C_6 -alquinilo, C_3 - C_7 -cicloalquilo, C_3 - C_7 -cicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo, C_3 - C_7 -heterocicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi- C_1 - C_4 -alquilo, donde los grupos alquilo, alquenilo, alcoxi, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo en los últimos 6 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa} , o arilo, aril- C_1 - C_4 -alquilo, hetarilo o hetaril- C_1 - C_4 -alquilo, donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xd} ,

R^{x2} es H, OH, CN, C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -haloalquilo, C_1 - C_6 -alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa} , o C_2 - C_6 -alquenilo, C_2 - C_6 -alquinilo, C_3 - C_7 -cicloalquilo, C_3 - C_7 -cicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo, C_3 - C_7 -heterocicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi- C_1 - C_4 -alquilo, CO- C_1 - C_6 -alquilo, CO-O- C_1 - C_6 -alquilo, SO₂- C_1 - C_6 -alquilo, O- C_1 - C_6 -alquilo, donde los grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo en los últimos 10 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3

sustituyentes R^{xa} ,

arilo, O-arilo, O-CH₂-arilo, hetarilo, O-CH₂-hetarilo, aril-C₁-C₄-alquilo, hetaril-C₁-C₄-alquilo, CO-arilo, CO-hetarilo, CO-(aril-C₁-C₄-alquilo), CO-(hetaril-C₁-C₄-alquilo), CO-O-arilo, CO-O-hetarilo, CO-O-(aril-C₁-C₄-alquilo), CO-O-(hetaril-C₁-C₄-alquilo), SO₂-arilo, SO₂-hetarilo, SO₂-(aril-C₁-C₄-alquilo) o SO₂-(hetaril-C₁-C₄-alquilo), donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 19 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xd} , y

R^{x3} es H, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa} , o C₂-C₆-alquenilo, C₂-C₆-alquinilo, C₃-C₇-cicloalquilo, C₃-C₇-cicloalquil-C₁-C₄-alquilo, C₃-C₇-heterocicloalquil-C₁-C₄-alquilo, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₄-alquilo, donde los grupos alquilo, alquenilo, alcoxi, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo en los últimos 6 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa} , arilo, aril-C₁-C₄-alquilo, hetarilo o hetaril-C₁-C₄-alquilo, donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xd} , o

los dos radicales R^{x2} y R^{x3} forman junto con el átomo de N un heterociclo con nitrógeno de entre 3 y 7 miembros que puede tener opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales iguales o diferentes seleccionados entre O, N, S como miembros del anillo, y que puede tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xb} ,

R^{x4} es H, OH, CN, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa} , o C₂-C₆-alquenilo, C₂-C₆-alquinilo, C₃-C₇-cicloalquilo, C₃-C₇-cicloalquil-C₁-C₄-alquilo, C₃-C₇-heterocicloalquil-C₁-C₄-alquilo, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₄-alquilo, CO-C₁-C₆-alquilo, CO-O-C₁-C₆-alquilo, SO₂-C₁-C₆-alquilo, donde los grupos alquilo, alquenilo, alcoxi, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo en los últimos 9 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa} ,

arilo, O-arilo, O-CH₂-arilo, hetarilo, aril-C₁-C₄-alquilo, hetaril-C₁-C₄-alquilo, CO-arilo, CO-hetarilo, CO-(aril-C₁-C₄-alquilo), CO-(hetaril-C₁-C₄-alquilo), CO-O-arilo, CO-O-hetarilo, CO-O-(aril-C₁-C₄-alquilo), CO-O-(hetaril-C₁-C₄-alquilo), SO₂-arilo, SO₂-hetarilo, SO₂-(aril-C₁-C₄-alquilo) o SO₂-(hetaril-C₁-C₄-alquilo), donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 18 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xd} , y

donde R^{xa} tiene uno de los significados indicados para R^{1a} , R^{xb} tiene uno de los significados indicados para R^{1b} , y R^{xd} tiene uno de los significados indicados para R^{1d} ;

R^y se selecciona en forma independiente entre sí entre hidrógeno, OH, SH, halógeno, NO_2 , NH_2 , CN, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , $O-CF_3$, $O-CHF_2$, $O-CH_2F$, $COOH$, OCH_2COOH , C_1-C_6 -alquilo, C_1-C_6 -alcoxi, C_1-C_6 -alcoxi- C_1-C_4 -alquilo, C_1-C_6 -alquiltio, donde los últimos 4 radicales mencionados pueden estar parcial o totalmente halogenados y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{ya} ,

C_3-C_7 -cicloalquilo, C_3-C_7 -cicloalquil- C_1-C_4 -alquilo, C_3-C_7 -cicloalquil-O, donde la porción cicloalquilo en los últimos tres radicales mencionados puede tener 1, 2, 3 o 4 radicales R^{yb} , y donde 1 o 2 grupos CH_2 en la porción cicloalquilo pueden reemplazarse por O, NH o S,

arilo, hetarilo, O-arilo, CH_2 -arilo, $O-CH_2$ -arilo, donde los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos en la porción arilo o pueden llevar 1, 2, 3 o 4 radicales R^{yd} ,

$COOR^{y1}$, $CONR^{y2}R^{y3}$, $SO_2NR^{y2}R^{y3}$, $-NH-SO_2-R^{y4}$,

$NH-CO-R^{y5}$, SO_2-R^{y4} ,

$-(CH_2)_p-NR^{y6}R^{y7}$ con $p = 0, 1, 2, 3, 4, 5$ o 6 y

$O-(CH_2)_q-NR^{y6}R^{y7}$ con $q = 2, 3, 4, 5$ o 6 ;

donde

R^{ya} tiene uno de los significados indicados para R^{1a} ,

R^{yb} tiene uno de los significados indicados para R^{1b} ,

R^{yd} tiene uno de los significados indicados para R^{1d} ,

R^{y1} tiene uno de los significados indicados para R^{c1} ,

R^{y2} tiene uno de los significados indicados para R^{c2} ,

R^{y3} tiene uno de los significados indicados para R^{c3} ,

R^{y4} tiene uno de los significados indicados para R^{c4} ,

R^{y5} tiene uno de los significados indicados para R^{c5} ,

R^{y6} tiene uno de los significados indicados para R^{c6} , y

R^{y7} tiene uno de los significados indicados para R^{c7} ;

donde arilo es, independientemente en cada caso, fenilo o naftilo y hetarilo es, independientemente en cada caso, un radical heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno como miembros del anillo o que tiene un heteroátomo seleccionado entre oxígeno y azufre, y, opcionalmente, 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno como miembros del anillo;

n es 0, 1 o 2, y las sales farmacéuticamente adecuadas.

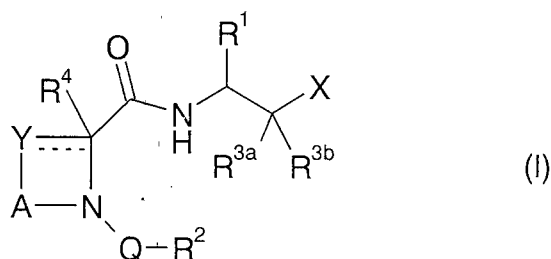
- 202
207
18. El compuesto de carboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 17, CARACTERIZADO PORQUE Q es CH_2 y R^2 es hetarilo, que no está sustituido o lleva 1, 2, 3 o 4 radicales R^{2b} idénticos o diferentes.
 19. El compuesto de carboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 17, CARACTERIZADO PORQUE Q es CH_2 .
 20. El compuesto de carboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 17, CARACTERIZADO PORQUE Q es CH_2CH_2 .
 21. El compuesto de carboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 20, CARACTERIZADO PORQUE R^1 se selecciona entre:
C₃-C₁₀-alquilo que no está sustituido o puede estar parcial o totalmente halogenado y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} ,
fenil-C₁-C₄-alquilo y hetaril-C₁-C₄-alquilo, donde los grupos fenilo y hetarilo en los últimos 2 radicales mencionados pueden no estar sustituidos o llevar 1, 2, 3 o 4 radicales R^{1c} idénticos o diferentes.
 22. El compuesto de carboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 20, CARACTERIZADO PORQUE X es $\text{C}(\text{O})-\text{NHR}^{x2}$, donde R^{x2} es hidrógeno, CN, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-alquilo que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa} , C₂-C₆-alqueno, C₂-C₆-alquino, C₃-C₇-cicloalquilo, C₃-C₇-cicloalquil-C₁-C₄-alquilo, C₃-C₇-heterocicloalquil-C₁-C₄-alquilo, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₄-alquilo, arilo, hetarilo, aril-C₁-C₄-alquilo o hetaril-C₁-C₄-alquilo, donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xd} .
 23. El compuesto de carboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 22, CARACTERIZADO PORQUE R^{3a} y R^{3b} son hidroxilo o junto con el átomo de carbono al cual están unidos son $\text{C}=\text{O}$.

COMPUESTOS CARBOXAMIDA Y SU USO COMO INHIBIDORES DE CALPAÍNA

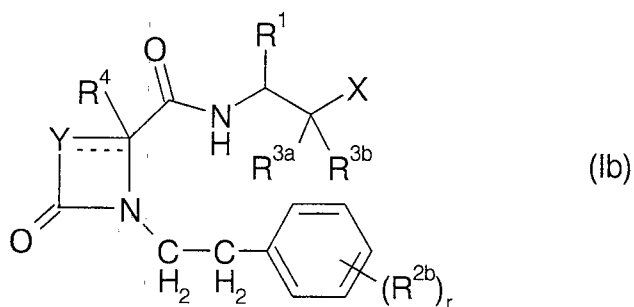
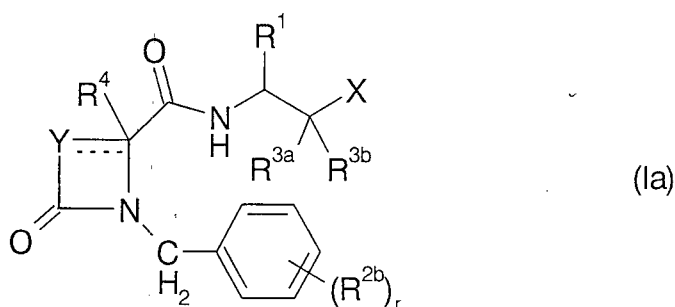
RESUMEN

Compuestos carboxamida novedosos y su uso para la fabricación de un medicamento. Los compuestos carboxamida son inhibidores de calpaína (cisteína proteasas dependientes del calcio). Por lo tanto, la invención también se refiere al uso de dichos compuestos carboxamida para tratar un trastorno asociado con una alta actividad de calpaína.

Los compuestos carboxamida son compuestos de la fórmula general I



donde R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^4 , Q , Y , A y X tienen los significados que se mencionan en las reivindicaciones y la descripción, los tautómeros de los mismos y las sales de los mismos apropiados para uso farmacéutico. En particular, los compuestos tienen la fórmula general Ia e Ib



donde R^1 , r , R^{2b} , R^{3a} , R^{3b} , R^4 , Y y X tienen los significados que se mencionan en las reivindicaciones, incluyendo a los tautómeros de los mismos y a las sales farmacéuticamente apropiadas de los mismos. De dichos compuestos, se prefieren aquellos donde Y es una unidad CH_2-CH_2 , $CH_2-CH_2-CH_2$, $N(R^{y\#})-CH_2$, $N(R^{y\#})-CH_2-CH_2$ o $CH=CH-CH=$, en cada uno de los cuales opcionalmente se han reemplazado 1 ó 2

204
205

átomos de H por radicales R^y idénticos o diferentes, donde R^y y $R^{y\#}$ tienen los significados que se mencionan en las reivindicaciones.