SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-167060- -00000-0000
Fecha: 2011-12-05 14:31:12 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 402

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD DE

PATENTE DE INVENCION
PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. _____

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

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: **C07D 207/26, C07D 211/76, C07D 233/34, C07D 239/10, A61K 31/4412**

71. SOLICITANTES: **1) ABBOTT GMBH & CO. KG**
2) ABBOTT LABORATORIES

DOMICILIO: **1) Max-Plack-Ring 2, 65205 Weisbaden – ALEMANIA**
2) 100 Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois 60064, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO: **Dra. MARGARITA CASTELLANOS A.**

22. BOGOTA, D.C., _____

000001

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-167060- -00000-0000

Fecha: 2011-12-05 14:31:12 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 402

FORMULARIO UNICO DE SO... PATENTES
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

①

[X] **Patente de Invención.** [ ] **Patente de Modelo de Utilidad.**

[X] **Capítulo I** [ ] **Capítulo II**

② **SOLICITANTE (71)**

Nombre: **1) ABBOTT GMBH & CO. KG**
2) ABBOTT LABORATORIES
Dirección: **1) Max-Plack-Ring 2**
65205 Weisbaden
ALEMANIA
2) 100 Abbott Park Road
Abbott Park, Illinois 60064
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
Domicilio: **1) Weisbaden - ALEMANIA**
2) Abbott Park, Illinois - ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
Lugar de Constitución: **ALEMANIA y ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**

Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Número Cual

③ **REPRESENTANTE O APODERADO**

Nombre: **MARGARITA CASTELLANOS A.**
Dirección: **CALLE 94A No. 7A-09**
Teléfono: **7560770** Fax: **7550158**
E-mail: info@castellanosyco.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [X] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ] Cual
Número **39'779.654** TPA **70.819**

④ **INVENTOR (ES) (72)**

VER ANEXO # 1

⑤ **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. **PCT/EP2010/056166** Fecha **06/05/2010**

Publicación Internacional No. **WO 2010/128102 A1** Fecha **11/11/2010**

⑥ **Título (54)** **COMPUESTOS CARBOXAMIDA Y SU USO COMO INHIBIDORES DE CALPAINA**

⑦ **Clasificación Internacional (51)** **C07D 207/26, C07D 211/76, C07D 233/34, C07D 239/10, A61K 31/4412**

⑧ **Prioridad** SI [X] NO [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	07/05/2009	61/176,138
US	23/12/2009	61/289,753

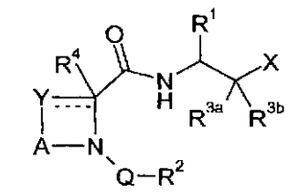
⑨ **Comprobantes de pago Nos.** **11-112176 y 11-110188** **Fecha** **Noviembre 17 y 10 de 2011**

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

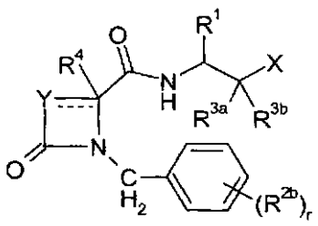
(10) Anexos 000002

- [X] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [X] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [X] Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [X] Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [X] Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [X] Arte final 12x12
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [X] Otros: **Tarjeta Propietario, Extracto para la publicación y Formas IB/306 (Notificación de Cambio)**

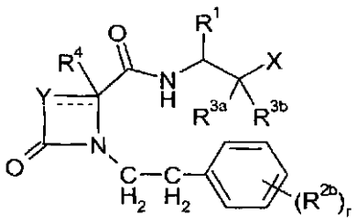
(11) FIGURA CARACTERISTICA:



(I)



(Ia)



(Ib)

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**

FIRMA:

C.C. No. 39'779.654 Usaquén - TPA 70.819 C.S.J.

05 DIC. 2011

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página. - MCA/gcb - P2343

CASTELLANOS & CO LTDA
ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. – COLOMBIA

ANEXO # 1
INVENTORES

1. **HELMUT MACK**
   Abbott GmbH & Co. KG
   Knollstrasse 50
   67061 Ludwigshafen
   ALEMANIA

2. **ANDREAS KLING**
   Abbott GmbH & Co. KG
   Knollstrasse 50
   67061 Ludwigshafen
   ALEMANIA

3. **KAJTA JANTOS**
   Abbott GmbH & Co. KG
   Knollstrasse 50
   67061 Ludwigshafen
   ALEMANIA

4. **ACHIM MOELLER**
   Abbott GmbH & Co. KG
   Knollstrasse 50
   67061 Ludwigshafen
   ALEMANIA

5. **WILFRIED HORNBERGER**
   Abbott GmbH & Co. KG
   Knollstrasse 50
   67061 Ludwigshafen
   ALEMANIA

6. **CHARLES W. HUTCHINS**
   31005 Prairie Ridge Road
   Green Oaks, IL 60048
   ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
-/-

000004

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 112176

Bogotá D.C., Noviembre 17 de 2011 - 14:26:58

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	387647610	17/11/2011	787.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	571.000.00	571.000.00
				$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
(********)

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-167060- -00000-0000

Fecha: 2011-12-05 14:31:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 402

000005

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 110188

Bogotá D.C., Noviembre 10 de 2011 - 14:41:19

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	383921145	10/11/2011	13.478.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
24	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICICIALES	27.000.00	648.000.00
				$648.000.00

SON: **SEISCIENTOS CUARENTA Y OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
****

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-167060- -00000-0000
Fecha: 2011-12-05 14:31:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 402

000006

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2010/056166

CORRECTED VERSION

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

REITSTÖTTER, KINZEBACH & PARTNER
Ludwigsplatz 4
67059 Ludwigshafen
ALLEMAGNE

Patentanwälte
Reitstötter, Kinzebach & Part.
Eing. - 6. Dez. 2010
Ludwigsplatz 4, D-67059 Ludwigshafen

Date of mailing *(day/month/year)*	
22 November 2010 (22.11.2010)	
Applicant's or agent's file reference	IMPORTANT NOTIFICATION
M/50056-PCT	
International application No.	International filing date *(day/month/year)*
PCT/EP2010/056166	06 May 2010 (06.05.2010)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
ABBOTT LABORATORIES 100 Abbott Park Road Abbott Park, IL 60064-3500 United States of America	US	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:
Please disregard our Form PCT/IB306 dated 05.11.2010. Additional applicant for all designated States except US.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Wimmer Peter
Facsimile No. +41 22 338 89 70	e-mail pt06.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 06

Form PCT/IB/306 (January 2009)

I/IEN7KI4UK0

000007

PATENT COOPERATION TREATY

Patentanwälte
Reitstötter, Kinzebach & Part.
Eing. 25. Okt. 2010
Ludwigsplatz 4, D-67059 Ludwigshafen

PCT/EP2010/056166

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

REITSTÖTTER, KINZEBACH & PARTNER
Ludwigsplatz 4
67059 Ludwigshafen
ALLEMAGNE

Date of mailing *(day/month/year)*
14 October 2010 (14.10.2010)

Applicant's or agent's file reference
M/50056-PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2010/056166

International filing date *(day/month/year)*
06 May 2010 (06.05.2010)

The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

State of Nationality | State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
HUTCHINS, Charles, W.
1005 Prairie Ridge Road
Green Oaks, IL 60048
United States of America

State of Nationality: US | State of Residence: US

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:
The person identified in Box 2 should be added to the record as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 89 70

Authorized officer
Chahine Leila
e-mail pt06.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 06

Form PCT/IB/306 (January 2009) I/EMNJFJNL0

21661

COLOMBIA

PODER

El (los)

ABBOTT LABORATORIES

Domiciliados en

100 Abbott Park Road
Abbott Park
Illinois 60064
E.U.A.

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 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) 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 19 de Noviembre de 2008

en Abbott Park, Illinois,
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

por ABBOTT LABORATORIES
(firma ilegible) Paul D. Yasger
(El notario debe suscribir el documento en la pagina siguiente)

(Se requiere legalización consular o mediante apostilla)

POWER OF ATTORNEY

000008

I (we) the undersigned

ABBOTT LABORATORIES

Of

100 Abbott Park Road
Abbott Park
Illinois 60064
USA

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 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:

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) 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 19 day of November, 2008

in Abbott Park, Illinois, USA 60064

by Paul D. Yasger, Assistant Secretary, DVP, Associate General Counsel
(Notary shall execute on the other side)

(Consular legalization or apostille is required)

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

*Abbott at its sole discretion

Como Notaría Veintisiete del Círculo de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se me presentado para su autenticación.
Bogotá, D.C. Colombia
08 NOV 2011
WILLIAM E. JIMÉNEZ LEAÑO
NOTARIO 27 ENCARGADO

000009

COLOMBIA

CERTIFICADO NOTARIAL (Sociedad)

Hoy 19de Nov. del año 2008
compareció (eron) personalmente
Paul D. Yasger

a quienes conozco como la(s) personas que firma(n) en representación de la Sociedad (Compañia) denominada ABBOTT LABORATORIES

Certifico :

a) Que ABBOTT LABORATORIES

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

b) Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es

100 Abbott Park Road
Abbott Park
Illinois 60064
EUA

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. Paul D. Yasger

esta autorizado para otorgar el presente poder. Lo anterior esta probado por medio de los siguientes documentos, que certifico he visto*

(Ciudad) Abbott Park

(Estado) Illinois

Hoy 19del Noviembre de 2008.

(Notario Público)

*Los documentos debe identificarse con fecha y origen.

NOTARIAL CERTIFICATION (Corporation)

On this 19 day of November of 2008
personally appeared Paul D. Yasger,
whom I know to be the person(s) who signed this document as representative(s) of the Corporation /Company named
ABBOTT LABORATORIES

I certify:

a) That ABBOTT LABORATORIES

is a corporation (Company legally constituted and in existence in accordance with the laws of United States of America

b) That the domicile of said Corporation/Company is

100 Abbott Park Road
Abbott Park
Illinois 60064
USA

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 Mr. Paul D. Yasger

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*:Appointment of Corporate Officer dated March 6, 2008 and signed by Mile D. White, Chairman of the Board and Chief Executive Office of Abbott Laboratories

(City) Abbott Park

(State) Illinois

this 19th day of November of the year 2008

(Notary Public)

*Documents must be identified with date and origin

OFFICIAL SEAL
LINDA S LUTZ
NOTARY PUBLIC - STATE OF ILLINOIS
MY COMMISSION EXPIRES:07/23/11

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

Cuerpo Notarial Viviendole del Circulo de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado para su autenticación.
Bogotá, D.C. Colombia
08 NOV 2011
WILLIAM E. JIMÉNEZ LEAÑO
NOTARIO 38 ENCARGADO

000010

STATE OF ILLINOIS

SECRETARY OF STATE

SPRINGFIELD, ILLINOIS

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by LINDA S LUTZ
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC, MCHENRY COUNTY
4. bears the seal/stamp of STATE OF ILLINOIS

Certified

5. Springfield, Illinois
6. NOVEMBER 26, 2008
7. by the Secretary of State, State of Illinois
8. No. S08DL14032
9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Jesse White

JESSE WHITE
SECRETARY OF STATE
STATE OF ILLINOIS

Como Notario Veinticinco del Círculo de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado para su autenticación.
Bogotá, D.C. Colombia
08 NOV 2011
WILLIAM E. JIMÉNEZ LEAÑO
NOTARIO 26 ENCARGADO

Printed on recycled paper. Printed by authority of the State of Illinois. May 2008 — 50M — 1168.2

----------TRADUCCION OFICIAL No. 081205----------

de un documento escrito en INGLES, el cual para su identificación lleva el sello de la Traductora e Intérprete Oficial, Res. 2755/68 y 01144/97 de Minjusticia, al igual que la presente.----------

(Adjunto a un documento de PODER de Abbott Laboratories)

(fdo) ilegible

Notario Público

SELLO OFICIAL

Notario Público – Estado de Illinois

LINDA S. LUTZ

Mi comisión vence 07/23/11

ESTADO DE ILLINOIS

Secretario de Estado

Springfield, Illinois

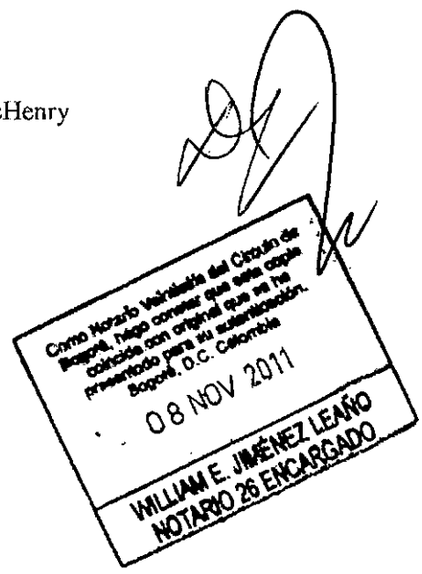
APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América

Este documento público

2. ha sido firmado por LINDA S. LUTZ
3. actuando en su calidad de Notario Público, Condado de McHenry
4. lleva el sello del Estado de Illinois



CERTIFICADO

5. en Springfield, Illinois
6. El día 26 de Noviembre de 2008
7. Por el Secretario de Estado, Estado de Illinois
8. No. S08DL14032
9. Sello
10. Firma: (fdo) Jesse White

JESSE WHITE

Secretario de Estado

Estado de Illinois (Sello en oblea dorada)

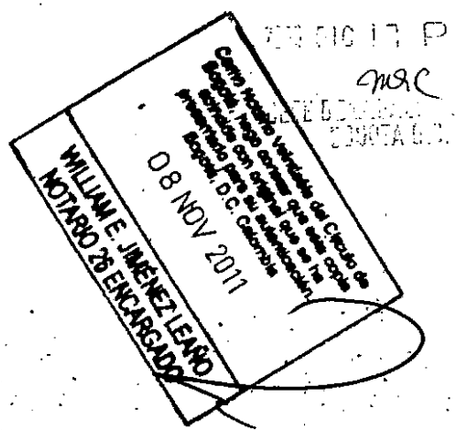
ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, a la cual me remito,

Bogotá, D. C., Diciembre 17, 2008

Como Notaría Veintiséis del Círculo de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se me presentado para su autenticación. Bogotá, D.C. Colombia

08 NOV 2011

WILLIAM E. JIMÉNEZ LEAÑO
NOTARIO 26 ENCARGADO



MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

2011 NOV 17 P 12:14

BOGOTA D.C.

Doc Pcque

12644754 1/4

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
11 November 2010 (11.11.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/128102 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 207/26 (2006.01) *C07D 239/10* (2006.01)
C07D 211/76 (2006.01) *A61K 31/4412* (2006.01)
C07D 233/34 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2010/056166

(22) International Filing Date:
6 May 2010 (06.05.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/176,138 7 May 2009 (07.05.2009) US
61/289,753 23 December 2009 (23.12.2009) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **ABBOTT GMBH & CO. KG** [DE/DE]; Max-Planck-Ring 2, 65205 Wiesbaden (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **MACK, Helmut** [DE/DE]; Abbott GmbH & Co. KG, Knollstr. 50, 67061 Ludwigshafen (DE). **KLING, Andreas** [DE/DE]; Abbott GmbH & Co. KG, Knollstr. 50, 67061 Ludwigshafen (DE). **JANTOS, Katja** [DE/DE]; Abbott GmbH & Co. KG, Knollstr. 50, 67061 Ludwigshafen (DE). **MOELLER, Achim** [DE/DE]; Abbott GmbH & Co. KG, Knollstr. 50, 67061 Ludwigshafen (DE). **HORNBERGER, Wilfried** [DE/DE]; Abbott GmbH & Co. KG, Knollstr. 50, 67061 Ludwigshafen (DE). **HUTCHINS, Charles, W.** [US/US]; 31005 Prairie Ridge Road, Green Oaks, IL 60048 (US).

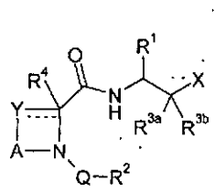
(74) Agents: **REITSTÖTTER, KINZEBACH & PARTNER** et al.; Ludwigsplatz 4, 67059 Ludwigshafen (DE).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

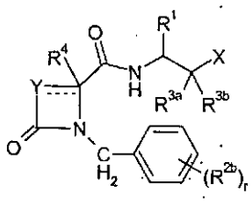
(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,

[Continued on next page]

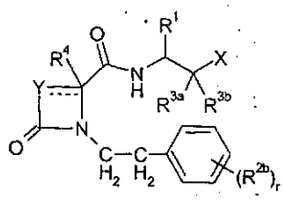
(54) Title: CARBOXAMIDE COMPOUNDS AND THEIR USE AS CALPAIN INHIBITORS



(I)



(Ia)



(Ib)

(57) Abstract: The present invention relates to novel carboxamide compounds and their use for the manufacture of a medicament. The carboxamide compounds are inhibitors of calpain (calcium dependant cysteine proteases). The invention therefore also relates to the use of these carboxamide compounds for treating a disorder associated with an elevated calpain activity. The carboxamide compounds are compounds of the general formula (I) in which R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^4, Q, Y, A and X have the meanings mentioned in the claims and the description, the tautomers thereof and the pharmaceutically suitable salts thereof. In particular, the compounds have the general formula (Ia) and (Ib) in which R^1, r, R^{2b}, R^{3a}, R^{3b}, R^4, Y and X have the meanings mentioned in the claims, including the tautomers thereof and the pharmaceutically suitable salts thereof. Of these compounds those are preferred wherein Y is a moiety CH_2-CH_2, CH_2-CH_2-CH_2, $N(R^{y\#})$-CH2, $N(R^{y\#})$-CH_2-CH_2 or CH=CH-CH=, each optionally having 1 or 2 H-atoms replaced with identical or different radicals R^y, wherein R^y and $R^{y\#}$ have the meanings mentioned in the claims.

WO 2010/128102 A1

WO 2010/128102 A1

TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

Carboxamide compounds and their use as calpain inhibitors

Description

The present invention relates to novel carboxamide compounds and their use for the manufacture of a medicament. The carboxamide compounds are inhibitors of calpain (calcium dependant cysteine proteases). The invention therefore also relates to the use of these carboxamide compounds for treating a disorder associated with an elevated calpain activity.

Calpains are intracellular, proteolytic enzymes from the cysteine protease group and are found in many cells. The enzyme calpain is activated by elevated calcium concentration, with a distinction being made between calpain I or μ-calpain, which is activated by μ-molar concentrations of calcium ions, and calpain II or m-calpain, which is activated by m-molar concentrations of calcium ions. Currently, further calpain isoenzymes are also postulated (M.E. Saez et al.; Drug Discovery Today **2006**, *11 (19/20)*, pp. 917-923; K. Suzuki et al., Biol. Chem. Hoppe-Seyler **1995**, *376 (9)*, pp.523-529).

Calpains play an important role in various physiological processes. These processes include the cleavage of different regulatory proteins such as protein kinase C, cytoskeletal proteins such as MAP 2 and spectrin, and muscle proteins, protein degradation in rheumatoid arthritis, proteins in the activation of platelets, neuropeptide metabolism, proteins in mitosis, and others which are listed in: 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.

Elevated calpain levels have been measured in various pathophysiological processes, for example: ischemias of the heart (e.g. myocardial infarction), the kidney, the lung, the liver or the central nervous system (e.g. stroke), inflammations, muscular dystrophies, cataracts of the eyes, diabetes, HIV disorders, injuries to the central nervous system (e.g. brain trauma), Alzheimer's, Huntington's, Parkinson's diseases,

multiple sclerosis etc. (see K.K. Wang, above) and infectious diseases such as malaria (I. M. Medana et al., Neuropath. and Appl. Neurobiol. **2007**, *33*, pp.179-192). It is assumed that there is a connection between these diseases and generally or persistently elevated intracellular calcium levels. This results in calcium-dependent processes becoming hyperactivated and no longer being subject to normal physiological control. A corresponding hyperactivation of calpains can also trigger pathophysiological processes.

For this reason, it was postulated that inhibitors of calpain could be of use for treating these diseases. This postulate was confirmed by a variety of investigations. Thus, Seung-Chyul Hong et al., Stroke **1994**, *25 (3)*, pp. 663-669, and R. T. Bartus et al., Neurological Res. **1995**, *17*, pp. 249-258, have demonstrated that calpain inhibitors have a neuroprotective effect in acute neurodegenerative impairments or ischemias such as occur after cerebral stroke. K. E. Saatman et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA **1996**, *93*, pp. 3428-3433, describe that following experimental brain trauma, calpain inhibitors also improved recovery from the memory performance deficits and neuromotor impairments. C. L. Edelstein et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA **1995**, *92*, pp. 7662-6, found that calpain inhibitors have a protective effect on hypoxia-damaged kidneys. Yoshida, Ken Ischi et al., Jap. Circ. J. **1995**, *59 (1)*, pp. 40-48, pointed out that calpain inhibitors had favorable effects following cardiac damage which was produced by ischemia or reperfusion. The calpain inhibitor BDA-410 delayed the progression of malaria infection in a mouse model of malaria pathogenesis as shown by X. Li et al., Mol. Biochem. Parasitol. **2007**, *155 (1)*, pp 26-32.

More recent studies have shown in calpastatin transgenic animals that the expression of the natural inhibitor of calpain significantly attenuates the pathophysiological effects of activated calpain in experimental glomerulonephritis shown by J. Peltier et al., J. Am. Soc. Nephrol. **2006**, *17*, pp. 3415-3423, in cardiovascular remodeling in angiotensin II-induced hypertension, in impaired synaptic transmission in slow-channel congenital myasthenic syndrome shown by J. S. Groshong et al., J. Clin. Invest. **2007**, *117 (10)*, pp 2903-2912, in excitotoxic DNA fragmentation via mitochondrial pathways shown by J. Takano et al., J. Biol. Chem. **2005**, *280 (16)*, pp

16175-16184, and in necrotic processes in dystrophic muscles shown by M. J. Spencer et al., Hum. Mol. Gen. **2002**, *11(21)*, pp 2645-2655.

It has been shown in recent years that both the function and the metabolism of a number of important proteins involved in the development of Alzheimer's disease are modulated by calpain. Various external influences such as, for example, excitotoxins, oxidative stress or else the action of amyloid protein lead to hyperactivation of calpain in the nerve cell, causing, as cascade, a dysregulation of the CNS-specific kinase cdk5 and subsequently a hyperphosphorylation of the so-called tau protein. Whereas the actual task of the tau protein consists of stabilizing the microtubules and thus the cytoskeleton, phosphorylated tau is no longer able to fulfill this function; the cytoskeleton collapses, axonal transport of matter is impaired and thus eventually the nerve cell degenerates (G. Patrick et al., Nature **1999**, *402*, pp 615-622; E. A. Monaco et al., Curr. Alzheimer Res. **2004**, *1 (1)*, pp 33-38). Accumulation of phosphorylated tau additionally leads to the formation of so-called neurofibrillary tangles (NFTs) which, together with the well-known amyloid plaques, represent a pathological hallmark of Alzheimer's disease. Similar changes in the tau protein, generally referred to important feature of as tauopathies are also observed in other (neuro)degenerative disorders such as, for example, following stroke, inflammations of the brain, Parkinsonism, in normal-pressure hydrocephalus and Creutzfeldt-Jakob disease.

The involvement of calpain in neurodegenerative processes has been demonstrated in transgenic mice with the aid of calpastatin, a specific and natural inhibitor of calpains (Higuchi et al.; J. Biol. Chem. **2005**, *280 (15)*, pp 15229-15237). It was possible with the aid of a calpain inhibitor to reduce markedly the clinical signs of acute autoimmune encephalomyelitis in a mouse model of multiple sclerosis (F. Mokhtarian et al.; J. Neuroimmunology **2006**, *180*, pp 135-146). It has further been shown that calpain inhibitors on the one hand block the Aβ-induced degeneration of neurons (Park et al.; J. Neurosci. **2005**, *25*, pp 5365-5375), and in addition reduce the release of the β-amyloid precursor protein (β APP) (J. Higaki et al., Neuron **1995**, *14*, pp 651-659). With this background, calpain inhibitors having sufficient CNS availability represent a novel therapeutic principle for the treatment of neurodegenerative disorders in general

and in particular also of Alzheimer's disease.

The release of interleukin-1α is likewise inhibited by calpain inhibitors (N. Watanabe et al., Cytokine **1994**, *6(6)*, pp 597-601). It has additionally been found that calpain inhibitors show cytotoxic effects on tumor cells (E. Shiba et al. 20th Meeting Int. Ass. Breast Cancer Res., Sendai Jp., **1994**, 25.-28.Sept., Int. J. Oncol. S(Suppl.), **1994**, 381).

The involvement of calpain in HIV disorders has only recently been shown. Thus, it has been demonstrated that the HIV-induced neurotoxicity is mediated by calpain (O'Donnell et al.; J. Neurosci. **2006**, *26 (3)*, pp 981-990). Calpain involvement in the replication of the HIV virus has also been shown (Teranishi et al.; Biochem. Biophys. Res. Comm. **2003**, *303 (3)*, pp 940-946).

Recent investigations indicate that calpain plays a part in so-called nociception, the perception of pain. Calpain inhibitors showed a distinctly beneficial effect in various preclinically relevant models of pain, e.g. in the thermally induced hyperalgesia in rats (Kunz et al., Pain **2004**, *110*, pp 409-418), in Taxol-induced neuropathy (Wang et al.; Brain **2004**, *127*, pp 671-679) and in acute and chronic inflammatory processes (Cuzzocrea et al.; American Journal of Pathology **2000**, *157 (6)*, pp 2065-2079).

The involvement of calpain in the development of kidney diseases, such as chronic kidney diseases, e.g. diabetic nephropathy, has also been shown recently. Thus, it has been demonstrated by Y. Shi et al. in animal models that the natural calpain inhibitor calpastatin is down regulated during renal ischemia reperfusion (Am. J. Physiol. Renal Physiol. **2000**, *279*, pp 509-517). Furthermore, A. Dnyanmote et al., Toxicology and Applied Pharmacology **2006**, *215*, pp 146-157, have shown that inhibition of calpain via overexpression of calpastatin reduces the progression of DCVC-induced renal injury in a model of acute renal failure. In addition, Peltier et al. have demonstrated that calpain activation and secretion promotes glomerular injury in experimental glomerulonephritis (J. Am. Soc. Nephrol. **2006**, *17*, pp 3415-3423). It has also been shown that calpain inhibitors reduce renal dysfunction and injury caused by renal ischemia-reperfusion and thus may be useful in enhancing the tolerance of the kidney

against renal injury associated with aortovascular surgery or renal transplantation (P. Chatterjee et al., Biochem. Pharmacol. **2005**, *7*, pp 1121-1131).

Further possible applications of calpain inhibitors are detailed in: 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; and Trends in Pharmacol.Sci. **1994**, *15*, pp. 412-419.

With the calpain inhibitors described to date a general distinction is made between irreversible and reversible inhibitors, and peptide and non-peptide inhibitors.

Irreversible inhibitors are usually alkylating substances. They have the disadvantage that they firstly react unselectively and/or are unstable in the body. Thus, corresponding inhibitors often show unwanted side effects such as toxicity, and application thereof is therefore markedly restricted. The irreversible inhibitors include for example epoxides such as E64, α-halo ketones, and disulfides.

A large number of known reversible calpain inhibitors are peptide aldehydes which are derived in particular from di- or tripeptides such as, for example, Z-Val-Phe-H (MDL 28170). Derivatives and prodrugs structurally derived from aldehydes are also described, especially corresponding acetals and hemiacetals (e.g. hydroxytetrahydro-furans, hydroxyoxazolindines, hydroxymorpholines and the like), but also imines or hydrazones. However, under physiological conditions, peptide aldehydes and related compounds usually have the disadvantage that, owing to their reactivity, they are frequently unstable, are rapidly metabolized and are prone to unspecific reactions which may likewise cause toxic effects (J. A. Fehrentz and B. Castro, *Synthesis* **1983**, pp 676-78).

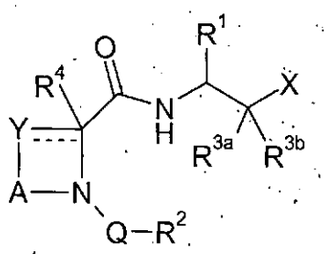
In recent years, a number of non-peptide carboxamides having a β-keto function in the amine moiety and inhibiting calpain have been described. Thus, WO-98/16512 describes 3-amino-2-oxo carboxylic acid derivatives whose amino group is amidated with a 4-piperidinecarboxylic acid compound. WO-99/17775 describes similar

compounds which are amidated with a quinolinecarboxylic acid. WO-98/25883, WO-98/25899 and WO-99/54294 describe 3-amino-2-oxo carboxylic acid derivatives whose amino group is amidated with a substituted benzoic acid. WO-99/61423 describes 3-amino-2-oxo carboxylic acid derivatives whose amino group is amidated with an aromatic carboxylic acid carrying a tetrahydroquinoline/isoquinoline and 2,3-dihydroindole/isoindole residue. Similar compounds in which the aromatic carboxylic acid residue carries a heterocyloalkyl radical or (hetero)aryl radical which is optionally connected via a linker are described in WO-99/54320, WO-99/54310, WO-99/54304 and WO-99/54305. Likewise, WO-08/080969 describes nicotinamides of 3-amino-2-oxo carboxylic acid derivatives that in position 2 of the pyridine ring are linked to a substituted pyrazole via a nitrogen atom. WO-03/080182 describes the use of the aforementioned amides for the treatment of pulmonary diseases. The nonpeptide calpain inhibitors mentioned therein also have a number of disadvantages, in particular a low or absent selectivity in respect of related cysteine proteases, such as various cathepsins, likewise possibly leading to unwanted side effects.

WO-07/016589 and WO-08/106130 describe 2-oxo carboxylic acid derivatives carrying a *N*-acylated 2-pyrrolidinecarboxylamido group in the 3-position. Also disclosed is their use for treating hepatitis C virus infections.

The present invention is thus based on the object of providing compounds which inhibit, in particular selectively, calpain even at low serum concentrations. The compounds were intended in particular to display a high selectivity in relation to the inhibition of calpain, i.e. inhibit other cystein proteases, e.g. cathepsin, not at all or only at higher concentrations.

This object and further objects are achieved by the carboxamide compounds of the general formula I described below, the tautomers thereof and the pharmaceutically suitable salts thereof:



(I)

in which ---- indicates a single bond or, if R^4 is absent, indicates a double bond;

R^1 is hydrogen, C_1-C_{10}-alkyl, C_2-C_{10}-alkenyl, C_2-C_{10}-alkynyl, where the last 3 radicals mentioned may be partly or completely halogenated and/or have 1, 2 or 3 substituents R^{1a},

C_3-C_7-cycloalkyl, C_3-C_7-cycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, where a CH_2 group in the cycloalkyl moiety of the last two radicals mentioned may be replaced by O, NH, or S, or two adjacent C atoms may form a double bond, where the cycloalkyl moiety may further have 1, 2, 3 or 4 radicals R^{1b},

aryl, hetaryl, aryl-C_1-C_6-alkyl, aryl-C_2-C_6-alkenyl, hetaryl-C_1-C_4-alkyl or hetaryl-C_2-C_6-alkenyl, where aryl and hetaryl in the last 6 radicals mentioned may be unsubstituted or carry 1, 2, 3 or 4 identical or different radicals R^{1c}; where

R^{1a} is selected independently of one another from OH, SH, COOH, CN, OCH_2COOH, C_1-C_6-alkoxy, C_1-C_6-haloalkoxy, C_3-C_7-cycloalkyloxy, C_1-C_6-alkylthio, C_1-C_6-haloalkylthio, $COOR^{a1}$, $CONR^{a2}R^{a3}$, $SO_2NR^{a2}R^{a3}$, $-NR^{a2}$-SO_2-R^{a4}, NR^{a2}-CO-R^{a5}, SO_2-R^{a4} and $NR^{a6}R^{a7}$,

R^{1b} is selected independently of one another from OH, SH, COOH, CN, OCH_2COOH, halogen, phenyl which optionally has 1, 2 or 3 substituents R^{1d},

C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-alkoxy, C_1-C_6-alkylthio, where the alkyl moieties in the last 3 substituents mentioned may be partly or completely halogenated and/or have 1, 2 or 3 substituents 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} and $NR^{b6}R^{b7}$,

in addition two R^{1b} radicals may together form a C_1-C_4-alkylene group, or 2

R^{1b} radicals bonded to adjacent C atoms of cycloalkyl may form together with the carbon atoms to which they are bonded also a benzene ring,

R^{1c} is selected independently of one another from OH, SH, halogen, NO_2, NH_2, CN, COOH, OCH_2COOH, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-alkoxy, C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_6-alkylthio, where the alkyl moieties in the last 4 substituents mentioned may be partly or completely halogenated and/or have 1, 2 or 3 substituents R^{1a},

C_3-C_7-cycloalkyl, C_3-C_7-cycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, C_3-C_7-cycloalkyloxy, where the cycloalkyl moiety of the last three radicals mentioned may have 1, 2, 3 or 4 R^{1b} radicals, and where 1 or 2 CH_2-groups in the cycloalkyl moiety may be replaced by O, NH or S,

aryl, hetaryl, O-aryl, O-CH_2-aryl, where the last three radicals mentioned are unsubstituted in the aryl moiety or may carry 1, 2, 3 or 4 radicals 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},

$-(CH_2)_p$-$NR^{c6}R^{c7}$ with p = 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6 and

O-$(CH_2)_q$-$NR^{c6}R^{c7}$ with q = 2, 3, 4, 5 or 6; where

R^{a1}, R^{b1} and R^{c1} are independently of one another H, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-haloalkyl, C_1-C_6-alkyl which has 1, 2 or 3 substituents R^{1a}, or C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_6-alkynyl, C_3-C_7-cycloalkyl, C_3-C_7-cycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, C_3-C_7-heterocycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_4-alkyl, aryl, aryl-C_1-C_4-alkyl, hetaryl or hetaryl-C_1-C_4-alkyl, where aryl and hetaryl in the last 4 radicals mentioned are unsubstituted or have 1, 2 or 3 substituents R^{1d},

R^{a2}, R^{b2} and R^{c2} are independently of one another H, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-haloalkyl, C_1-C_6-alkyl which has 1, 2 or 3 substituents R^{1a}, or C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_6-alkynyl, C_3-C_7-cycloalkyl, C_3-C_7-cycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, C_3-C_7-heterocycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_4-alkyl, aryl, aryl-C_1-C_4-alkyl, hetaryl or hetaryl-C_1-C_4-alkyl, where aryl and hetaryl in the last 4 radicals mentioned are unsubstituted or have 1, 2 or 3 substituents R^{1d}, and

R^{a3}, R^{b3} and R^{c3} are independently of one another H, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-

haloalkyl, C_1-C_6-alkyl which has 1, 2 or 3 substituents R^{1a}, or C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_6-alkynyl, C_3-C_7-cycloalkyl, C_3-C_7-cycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, C_3-C_7-heterocycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_4-alkyl, aryl, aryl-C_1-C_4-alkyl, hetaryl or hetaryl-C_1-C_4-alkyl, where aryl and hetaryl in the last 4 radicals mentioned are unsubstituted or have 1, 2 or 3 substituents R^{1d}, or

the two radicals R^{a2} and R^{a3}, or R^{b2} and R^{b3} or R^{c2} and R^{c3} form together with the N atom a 3 to 7-membered, optionally substituted nitrogen heterocycle which may optionally have 1, 2 or 3 further different or identical heteroatoms from the group of O, N, S as ring members,

R^{a4}, R^{b4} and R^{c4} are independently of one another C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-haloalkyl, C_1-C_6-alkyl which has 1, 2 or 3 substituents R^{1a}, or C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_6-alkynyl, C_3-C_7-cycloalkyl, C_3-C_7-cycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, C_3-C_7-heterocycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_4-alkyl, aryl, aryl-C_1-C_4-alkyl, hetaryl or hetaryl-C_1-C_4-alkyl, where aryl and hetaryl in the last 4 radicals mentioned are unsubstituted or have 1, 2 or 3 substituents R^{1d}, and

R^{a5}, R^{b5} and R^{c5} have independently of one another one of the meanings mentioned for R^{a1}, R^{b1} and R^{c1},

R^{a6}, R^{b6} and R^{c6} are independently of one another H, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-alkoxy, C_1-C_6-haloalkyl, C_1-C_6-alkyl which has 1, 2 or 3 substituents R^{1a}, or C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_6-alkynyl, C_3-C_7-cycloalkyl, C_3-C_7-cycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, C_3-C_7-heterocycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_4-alkyl, CO-C_1-C_6-alkyl, CO-O-C_1-C_6-alkyl, SO_2-C_1-C_6-alkyl, aryl, hetaryl, O-aryl, OCH_2-aryl, aryl-C_1-C_4-alkyl, hetaryl-C_1-C_4-alkyl, CO-aryl, CO-hetaryl, CO-(aryl-C_1-C_4-alkyl), CO-(hetaryl-C_1-C_4-alkyl), CO-O-aryl, CO-O-hetaryl, CO-O-(aryl-C_1-C_4-alkyl), CO-O-(hetaryl-C_1-C_4-alkyl), SO_2-aryl, SO_2-hetaryl, SO_2-(aryl-C_1-C_4-alkyl) or SO_2-(hetaryl-C_1-C_4-alkyl), where aryl and hetaryl in the last 18 radicals mentioned are unsubstituted or have 1, 2 or 3 substituents R^{1d}, and

R^{a7}, R^{b7} and R^{c7} are independently of one another H, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-haloalkyl, C_1-C_6-alkyl which has 1, 2 or 3 substituents R^{1a}, or C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_6-alkynyl, C_3-C_7-cycloalkyl, C_3-C_7-cycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, C_3-C_7-heterocycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_4-alkyl, aryl, aryl-C_1-C_4-alkyl, hetaryl or hetaryl-C_1-C_4-alkyl, where aryl and hetaryl in the last 4 radicals mentioned are unsubstituted or have 1, 2 or 3 substituents R^{1d}, or

the two radicals R^{a6} and R^{a7}, or R^{b6} and R^{b7} or R^{c6} and R^{c7} form together with the N atom a 3 to 7-membered, optionally substituted nitrogen heterocycle which may optionally have 1, 2 or 3 further different or identical heteroatoms from the group of O, N and S as ring members,

or two radicals R^{1b} or R^{1c} bonded to adjacent C atoms form together with the C atoms to which they are bonded a 4-, 5-, 6- or 7-membered, optionally substituted carbocycle or an optionally substituted heterocycle which has 1, 2 or 3 different or identical heteroatoms from the group of O, N and S as ring members;

R^{1d} is selected from halogen, OH, SH, NO_2, COOH, $C(O)NH_2$, CHO, CN, NH_2, OCH_2COOH, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-haloalkyl, C_1-C_6-alkoxy, C_1-C_6-haloalkoxy, C_1-C_6-alkylthio, C_1-C_6-haloalkylthio, CO-C_1-C_6-alkyl, CO-O-C_1-C_6-alkyl, NH-C_1-C_6-alkyl, NHCHO, NH-$C(O)C_1$-C_6-alkyl, and SO_2-C_1-C_6-alkyl or two radicals R^{1d} bonded to adjacent carbon atoms may together form a moiety -O-Alk"-O- where Alk" is linear C_1-C_2-alkandiyl, which is unsubstituted or wherein 1 or 2 hydrogen atoms may be replaced by fluorine, chlorine or methyl, e.g. Alk" is CH_2, CF_2, CHF, $CHCH_3$ or $C(CH_3)_2$, in particular CH_2;

R^2 is C_3-C_7-cycloalkyl, where a CH_2 group in the cycloalkyl moiety may be replaced by O, NH, or S, or two adjacent C atoms may form a double bond, where the cycloalkyl moiety may additionally have 1, 2, 3 or 4 R^{2a} radicals,
aryl, or hetaryl, where aryl and hetaryl may be unsubstituted or carry 1, 2, 3 or 4 identical or different R^{2b} radicals; where

R^{2a} has one of the meanings indicated for R^{1b}, and

R^{2b} has one of the meanings indicated for R^{1c};

R^{3a} and R^{3b} are independently of one another hydroxy or C_1-C_4-alkoxy, or together with the carbon atom to which they are bonded are C=O or $C=NR^3$; or

R^{3a} and R^{3b} together form a moiety S-Alk-S, O-Alk-S or O-Alk-O, wherein Alk is linear C_2-C_5-alkandiyl, which may be unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 radicals selected from C_1-C_4-alkyl or halogen;

R^3 is H, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-alkoxy, C_2-C_6-alkenyl, C_3-C_6-cycloalkyl, C_3-C_6-cycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, C_2-C_6-alkenyloxy, C_3-C_6-cycloalkyloxy or C_3-C_6-cycloalkyl-C_1-C_4-alkyloxy;

R^4 is absent or indicates hydrogen;

A is C=O, S(=O) or $S(=O)_2$;

Q is a single bond or a moiety Alk'-Z, wherein

Z is bound to R^2 and selected from a single bond, O, S, S(=O), $S(=O)_2$ and NR^q, where R^q is selected from hydrogen, C_1-C_4-alkyl and C_1-C_4-haloalkyl;

Alk' is linear C_1-C_3-alkandiyl, wherein 1, 2 or 3 hydrogen atoms may be replaced by C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl or halogen;

X is hydrogen or a radical of the formulae $C(=O)$-O-R^{x1}, $C(=O)$-$NR^{x2}R^{x3}$, $C(=O)$-$N(R^{x4})$-(C_1-C_6-alkylene)-$NR^{x2}R^{x3}$ or $C(=O)$-$N(R^{x4})NR^{x2}R^{x3}$, in which

R^{x1} is hydrogen, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-haloalkyl, C_1-C_6-alkyl which has 1, 2 or 3 substituents R^{xa}, or C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_6-alkynyl, C_3-C_7-cycloalkyl, C_3-C_7-cycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, C_3-C_7-heterocycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_4-alkyl, where alkyl, alkenyl, alkoxy, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl in the last 6 radicals mentioned are unsubstituted or have

1, 2 or 3 substituents R^{xa}, or aryl, aryl-C_1-C_4-alkyl, hetaryl or hetaryl-C_1-C_4-alkyl, where aryl and hetaryl in the last 4 radicals mentioned are unsubstituted or have 1, 2 or 3 substituents R^{xd},

R^{x2} is H, OH, CN, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-haloalkyl, C_1-C_6-alkyl which has 1, 2 or 3 substituents R^{xa}, or C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_6-alkynyl, C_3-C_7-cycloalkyl, C_3-C_7-cycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, C_3-C_7-heterocycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_4-alkyl, CO-C_1-C_6-alkyl, CO-O-C_1-C_6-alkyl, SO_2-C_1-C_6-alkyl, O-C_1-C_6-alkyl, where alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl in the last 10 radicals mentioned are unsubstituted or have 1, 2 or 3 substituents R^{xa},

aryl, O-aryl, O-CH_2-aryl, hetaryl, O-CH_2-hetaryl, aryl-C_1-C_4-alkyl, hetaryl-C_1-C_4-alkyl, CO-aryl, CO-hetaryl, CO-(aryl-C_1-C_4-alkyl), CO-(hetaryl-C_1-C_4-alkyl), CO-O-aryl, CO-O-hetaryl, CO-O-(aryl-C_1-C_4-alkyl), CO-O-(hetaryl-C_1-C_4-alkyl), SO_2-aryl, SO_2-hetaryl, SO_2-(aryl-C_1-C_4-alkyl) or SO_2-(hetaryl-C_1-C_4-alkyl), where aryl and hetaryl in the last 19 radicals mentioned are unsubstituted or have 1, 2 or 3 substituents R^{xd}, and

R^{x3} is H, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-haloalkyl, C_1-C_6-alkyl which has 1, 2 or 3 substituents R^{xa}, or C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_6-alkynyl, C_3-C_7-cycloalkyl, C_3-C_7-cycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, C_3-C_7-heterocycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_4-alkyl, where alkyl, alkenyl, alkoxy, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl in the last 6 radicals mentioned are unsubstituted or have 1, 2 or 3 substituents R^{xa},

aryl, aryl-C_1-C_4-alkyl, hetaryl or hetaryl-C_1-C_4-alkyl, where aryl and hetaryl in the last 4 radicals mentioned are unsubstituted or have 1, 2 or 3 substituents R^{xd}; or

the two radicals R^{x2} and R^{x3} form together with the N atom a 3 to 7-membered nitrogen heterocycle which may optionally have 1, 2 or 3 further different or identical heteroatoms from the group of O, N, S as ring members, and which may have 1, 2 or 3 substituents R^{xb},

R^{x4} is H, OH, CN, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-haloalkyl, C_1-C_6-alkyl which has 1, 2 or 3 substituents R^{xa}, or C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_6-alkynyl, C_3-C_7-cycloalkyl, C_3-C_7-cycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, C_3-C_7-heterocycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_6-

alkoxy-C_1-C_4-alkyl, CO-C_1-C_6-alkyl, CO-O-C_1-C_6-alkyl, SO_2-C_1-C_6-alkyl, where alkyl, alkenyl, alkoxy, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl in the last 9 radicals mentioned are unsubstituted or have 1, 2 or 3 substituents R^{xa},

aryl, O-aryl, O-CH_2-aryl, hetaryl, aryl-C_1-C_4-alkyl, hetaryl-C_1-C_4-alkyl, CO-aryl, CO-hetaryl, CO-(aryl-C_1-C_4-alkyl), CO-(hetaryl-C_1-C_4-alkyl), CO-O-aryl, CO-O-hetaryl, CO-O-(aryl-C_1-C_4-alkyl), CO-O-(hetaryl-C_1-C_4-alkyl), SO_2-aryl, SO_2-hetaryl, SO_2-(aryl-C_1-C_4-alkyl) or SO_2-(hetaryl-C_1-C_4-alkyl), where aryl and hetaryl in the last 18 radicals mentioned are unsubstituted or have 1, 2 or 3 substituents R^{xd}, and

where R^{xa} has one of the meanings indicated for R^{1a}, R^{xb} has one of the meanings indicated for R^{1b}, and R^{xd} has one of the meanings indicated for R^{1d};

Y is CH_2, CH_2-CH_2, CH_2-CH_2-CH_2, N($R^{y\#}$)-CH_2 or N($R^{y\#}$)-CH_2-CH_2 or, if R^4 is absent, a moiety CH=CH-CH=, where in the 6 aforementioned moieties, 1 or 2 hydrogen atoms may be replaced by a radical R^y,

R^y is selected independently of one another from hydrogen, OH, SH, halogen, 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-alkyl, C_1-C_6-alkoxy, C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_6-alkylthio, where the last 4 radicals mentioned may be partly or completely halogenated and/or have 1, 2 or 3 substituents R^{ya},

C_3-C_7-cycloalkyl, C_3-C_7-cycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, C_3-C_7-cycloalkyl-O, where the cycloalkyl moiety in the last three radicals mentioned may have 1, 2, 3 or 4 R^{yb} radicals, and where 1 or 2 CH_2-groups in the cycloalkyl moiety may be replaced by O, NH or S,

aryl, hetaryl, O-aryl, CH_2-aryl, O-CH_2-aryl, where the last 4 radicals mentioned are unsubstituted in the aryl moiety or may carry 1, 2, 3 or 4 radicals 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},

$-(CH_2)_p-NR^{y6}R^{y7}$ with p = 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6 and
$O-(CH_2)_q-NR^{y6}R^{y7}$ with q = 2, 3, 4, 5 or 6;

where

R^{ya} has one of the meanings indicated for R^{1a},
R^{yb} has one of the meanings indicated for R^{1b},
R^{yd} has one of the meanings indicated for R^{1d},
R^{y1} has one of the meanings indicated for R^{c1},
R^{y2} has one of the meanings indicated for R^{c2},
R^{y3} has one of the meanings indicated for R^{c3},
R^{y4} has one of the meanings indicated for R^{c4},
R^{y5} has one of the meanings indicated for R^{c5},
R^{y6} has one of the meanings indicated for R^{c6}, and
R^{y7} has one of the meanings indicated for R^{c7};

$R^{y\#}$ is selected independently of one another from hydrogen, NH_2, CN, CF_3, CHF_2, CH_2F, O-CF_3, O-CHF_2, O-CH_2F, OCH_2COOH, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-alkoxy, C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_6-alkylthio, where the last 4 radicals mentioned may be partly or completely halogenated and/or have 1, 2 or 3 substituents R^{ya},
C_3-C_7-cycloalkyl, C_3-C_7-cycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, C_3-C_7-cycloalkyl-O, where the cycloalkyl moiety in the last three radicals mentioned may have 1, 2, 3 or 4 R^{yb} radicals, and where 1 or 2 CH_2-groups in the cycloalkyl moiety may be replaced by O, NH or S,
aryl, hetaryl, O-aryl, CH_2-aryl, O-CH_2-aryl, where the last 4 radicals mentioned are unsubstituted in the aryl moiety or may carry 1, 2, 3 or 4 radicals 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},
$-(CH_2)_p-NR^{y6}R^{y7}$ with p = 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6 and
$O-(CH_2)_q-NR^{y6}R^{y7}$ with q = 2, 3, 4, 5 or 6.

The present invention therefore relates to the carboxamide compounds of the general formula I, their tautomers and the pharmaceutically suitable salts of the carboxamide compounds I.

The carboxamide compounds of the invention of the formula I, their salts and their tautomers effectively inhibit calpain even at low concentrations. They are additionally distinguished by a high selectivity in relation to the inhibition of the calpain compared with other cysteine proteases such as cathepsin B, cathepsin K, cathepsin L and cathepsin S.

The carboxamide compounds of the invention of the formula I, their salts and their tautomers are therefore particularly suitable for treating disorders and conditions in creatures, especially human creatures, which are associated with an elevated calpain activity.

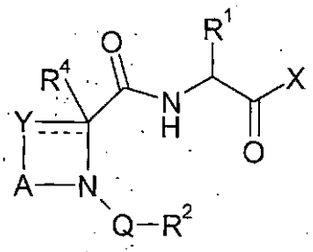
The invention therefore also relates to the use of carboxamide compounds of the formula I, their tautomers and their pharmaceutically suitable salts for the manufacture of a medicament, in particular of a medicament which is suitable for the treatment of a disorder or a condition which is associated with an elevated calpain activity.

The invention further relates to a medicament, in particular a medicament which is suitable for the treatment of a disorder or a condition which is associated with an elevated calpain activity. The medicament comprises at least one carboxamide compound of the formula I, as described herein, a tautomer or a pharmaceutically suitable salt of the compound I.

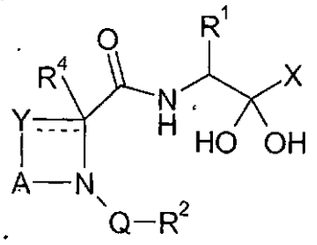
The carboxamide compounds of the formula I may be in the form of ß-keto compounds, i.e. the radicals R^{3a} and R^{3b} in the compounds of the formula I form together with the carbon atom to which they are bonded a carbonyl group as shown in the formula on the left in Scheme A. The compounds of the invention may also be in the form of a hydrate, i.e. the radicals R^{3a} and R^{3b} are each OH, as shown in the

formula on the right in Scheme A. R^1, R^2, R^4, Q, X, A and Y in Scheme A have the aforementioned meanings.

Scheme A:



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

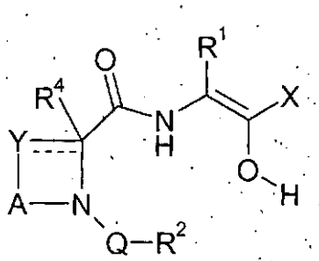


(I) for R^{3a}= R^{3b} = OH

In the presence of water, especially under physiological conditions, usually both the ß-keto form and the hydrate form are present in a mixture.

Where only the ß-keto form is indicated in the following formulae and descriptions, this is intended to include also the hydrate and mixtures thereof with the ß-keto form unless indicated otherwise. Hydrates and ß-keto forms are equally suitable as calpain inhibitors.

The carboxamide compounds of the invention of the formula I are also able to form tautomers when R^{3a} and R^{3b} form a carbonyl group together with the carbon atom to which they are bonded. The tautomers are equally suitable as calpain inhibitors. Particular examples of tautomers to be mentioned are the compounds of the formula I-T:



(I-T)

R^1, R^2, R^4, Q, A, X and Y in formula I-T have the aforementioned meanings.

The carboxamide compounds of the invention of the formula I can also form hemiacetals, hemiketals, acetals or ketals with alkanols or imines with primary amines or ammonia. These compounds are equally suitable as calpain inhibitors as they are prodrugs of the compounds I, where $CR^{3a}R^{3b}$ is a carbonyl group (i.e. C=O) or $C(OH)_2$. Accordingly, compounds where one or both radicals R^{3a} and R^{3b} are a radical derived from an alkanol, and especially C_1-C_4-alkoxy, can also be used according to the invention.

The term prodrug, as used herein refers to a compound which is transformed under metabolic conditions into a compound of the formula I. Apart from the aforementioned hemiacetals, hemiketals, acetals and ketals, prodrugs of the compounds I include the compounds of the formula I, wherein R^{3a} and R^{3b} together form a group O-Alk-O, S-Alk-O or S-Alk-S, where Alk is linear C_2-C_5-alkandiyl, which may be unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 radicals selected from C_1-C_4-alkyl or halogen, examples for such groups including $O(CH_2)_2O$, $O(CH_2)_5O$, $O(CH_2)_4O$, $S(CH_2)_2O$, $S(CH_2)_5O$, $S(CH_2)_4O$, etc. Further prodrugs of the compounds I include the compounds of the formula I, wherein R^{3a} and R^{3b} together with the carbon atom form a group $C=NR^3$, where R^3 is selected from H, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-alkoxy, C_2-C_6-alkenyl, C_3-C_6-cycloalkyl, C_3-C_6-cycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, C_2-C_6-alkenyloxy, C_3-C_6-cycloalkyloxy, C_3-C_6-cycloalkyl-C_1-C_4-alkyloxy. Under metabolic conditions, the aforementioned prodrugs are transformed into the corresponding ß-keto compounds of the formula I ($CR^{3a}R^{3b}$ is C=O) or into the hydrates thereof ($CR^{3a}R^{3b}$ is $C(OH)_2$). Likewise compounds wherein R^{3a} and R^{3b} are C_1-C_4-alkoxy are useful as prodrugs.

It is equally possible to use pharmaceutically suitable salts of the carboxamide compounds of the formula I, of their tautomers or of their prodrugs, especially acid addition salts with physiologically tolerated organic or inorganic acids. Examples of suitable physiologically tolerated organic and inorganic acids are hydrochloric acid, hydrobromic acid, phosphoric acid, nitric acid, sulfuric acid, organic sulfonic acids having 1 to 12 carbon atoms, e.g. C_1-C_4-alkylsulfonic acids such as methanesulfonic

acid, cycloaliphatic sulfonic acids such as S-(+)-10-camphorsulfonic acids, and aromatic sulfonic acids such as benzenesulfonic acid and toluenesulfonic acid, di- and tricarboxylic acids and hydroxy carboxylic acids having 2 to 10 carbon atoms, such as oxalic acid, malonic acid, maleic acid, fumaric acid, mucic acid, lactic acid, tartaric acid, citric acid, glycolic acid and adipic acid, as well as *cis*- and *trans*-cinnamic acid, furan-2-carboxylic acid and benzoic acid. Further suitable acids are described in "Fortschritte der Arzneimittelforschung", Volume 10, pages 224 et seq., Birkhäuser Verlag, Basel and Stuttgart, 1966. The physiologically tolerated salts of the compounds of the formula I may be in the form of mono-, di-, tri- or tetrasalts, meaning that they may comprise 1, 2, 3 or 4 of the aforementioned acid molecules per molecule of the formula I. The acid molecules may be present in their acidic form or as anion.

The compounds of the invention may be in the form of a mixture of diastereomers, or of a mixture of diastereomers in which one of the two diastereomers is enriched, or of essentially diastereomerically pure compounds (diastereomeric excess de > 90%). The compounds are preferably in the form of essentially diastereomerically pure compounds (diastereomeric excess de > 90%). The compounds I of the invention may furthermore be in the form of a mixture of enantiomers (for example as racemate), of a mixture of enantiomers in which one of the two enantiomers is enriched, or essentially in enantiomerically pure compounds (enantiomeric excess ee > 90%). However, the compounds of the invention are frequently prone to epimerization in relation to the configuration of the carbon atom which carries the radical R^1, so that mixtures are frequently obtained in relation to this carbon atom, or compounds which exhibit a uniform configuration in relation to this C atom form mixtures under physiological conditions. However, in relation to other stereocenters and the occurrence, associated therewith, of enantiomers and diastereomers, it is preferred to employ the compounds enantiomerically pure or diastereomerically pure. In particular, the compounds of formula I, where ---- indicates a single bond will have a center of chirality at the carbon atom carrying R^4.

In the context of the present description, unless stated otherwise, the terms "alkyl",

"alkoxy", "alkylthio", "haloalkyl", "haloalkoxy", "haloalkylthio", "alkenyl", "alkynyl", "alkylene" and radicals derived therefrom always include both unbranched and branched "alkyl", "alkoxy", "alkylthio", "haloalkyl", "haloalkoxy", "haloalkylthio", "alkenyl", "alkynyl" and "alkylene", respectively.

The prefix C_n-C_m- indicates the respective number of carbons in the hydrocarbon unit. Unless indicated otherwise, halogenated substituents preferably have one to five identical or different halogen atoms, especially fluorine atoms or chlorine atoms. C_0-Alkylene or $(CH_2)_0$ or similar expressions in the context of the description designate, unless indicated otherwise, a single bond.

The term "halogen" designates in each case, fluorine, bromine, chlorine or iodine, specifically fluorine, chlorine or bromine.

Examples of other meanings are:

Alkyl, and the alkyl moieties for example in alkoxy, alkylthio, arylalkyl, hetarylalkyl, cycloalkylalkyl or alkoxyalkyl: saturated, straight-chain or branched hydrocarbon radicals having one or more C atoms, e.g. 1 to 4, 1 to 6 or 1 to 10 carbon atoms, e.g. C_1-C_6-alkyl such as methyl, ethyl, propyl, 1-methylethyl, butyl, 1-methylpropyl, 2-methylpropyl, 1,1-dimethylethyl, pentyl, 1-methylbutyl, 2-methylbutyl, 3-methylbutyl, 2,2-dimethylpropyl, 1-ethylpropyl, hexyl, 1,1-dimethylpropyl, 1,2-dimethylpropyl, 1-methylpentyl, 2-methylpentyl, 3-methylpentyl, 4-methylpentyl, 1,1-dimethylbutyl, 1,2-dimethylbutyl, 1,3-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 2,3-dimethylbutyl, 3,3-dimethylbutyl, 1-ethylbutyl, 2-ethylbutyl, 1,1,2-trimethylpropyl, 1,2,2-trimethylpropyl, 1-ethyl-1-methylpropyl, 1-ethyl-2-methylpropyl. In one embodiment of the invention, alkyl stands for small alkyl groups such as C_1-C_4-alkyl. In another embodiment of the invention, alkyl stands for larger alkyl groups such as C_5-C_{10}-alkyl.

Haloalkyl: an alkyl radical having ordinarily 1 to 6 or 1 to 4 C atoms as mentioned above, whose hydrogen atoms are partly or completely replaced by halogen atoms such as fluorine, chlorine, bromine and/or iodine, e.g. chloromethyl, dichloromethyl,

trichloromethyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, chlorofluoromethyl, dichlorofluoromethyl, chlorodifluoromethyl, 2-fluoroethyl, 2-chloroethyl, 2-bromoethyl, 2-iodoethyl, 2,2-difluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 2-chloro-2-fluoroethyl, 2-chloro-2,2-difluoroethyl, 2,2-dichloro-2-fluoroethyl, 2,2,2-trichloroethyl, pentafluoroethyl, 2-fluoropropyl, 3-fluoropropyl, 2,2-difluoropropyl, 2,3-difluoropropyl, 2-chloropropyl, 3-chloropropyl, 2,3-dichloropropyl, 2-bromopropyl, 3-bromopropyl, 3,3,3-trifluoropropyl, 3,3,3-trichloropropyl, 2,2,3,3,3-pentafluoropropyl, heptafluoropropyl, 1-(fluoromethyl)-2-fluoroethyl, 1-(chloromethyl)-2-chloroethyl, 1-(bromomethyl)-2-bromoethyl, 4-fluorobutyl, 4-chlorobutyl, 4-bromobutyl and nonafluorobutyl.

Cycloalkyl, and the cycloalkyl moieties for example in cycloalkoxy or cycloalkyl-C_1-C_6-alkyl: monocyclic, saturated hydrocarbon groups having three or more C atoms, e.g. 3, 4, 5, 6 or 7 carbon ring members, such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl.

Alkenyl, and alkenyl moieties for example in aryl-(C_2-C_6)-alkenyl: monounsaturated, straight-chain or branched hydrocarbon radicals having two or more C atoms, e.g. 2 to 4, 2 to 6 or 2 to 10 carbon atoms and one double bond in any position, e.g. C_2-C_6-alkenyl such as ethenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 1-methylethenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 1-methyl-1-propenyl, 2-methyl-1-propenyl, 1-methyl-2-propenyl, 2-methyl-2-propenyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 1-methyl-1-butenyl, 2-methyl-1-butenyl, 3-methyl-1-butenyl, 1-methyl-2-butenyl, 2-methyl-2-butenyl, 3-methyl-2-butenyl, 1-methyl-3-butenyl, 2-methyl-3-butenyl, 3-methyl-3-butenyl, 1,1-dimethyl-2-propenyl, 1,2-dimethyl-1-propenyl, 1,2-dimethyl-2-propenyl, 1-ethyl-1-propenyl, 1-ethyl-2-propenyl, 1-hexenyl, 2-hexenyl, 3-hexenyl, 4-hexenyl, 5-hexenyl, 1-methyl-1-pentenyl, 2-methyl-1-pentenyl, 3-methyl-1-pentenyl, 4-methyl-1-pentenyl, 1-methyl-2-pentenyl, 2-methyl-2-pentenyl, 3-methyl-2-pentenyl, 4-methyl-2-pentenyl, 1-methyl-3-pentenyl, 2-methyl-3-pentenyl, 3-methyl-3-pentenyl, 4-methyl-3-pentenyl, 1-methyl-4-pentenyl, 2-methyl-4-pentenyl, 3-methyl-4-pentenyl, 4-methyl-4-pentenyl, 1,1-dimethyl-2-butenyl, 1,1-dimethyl-3-butenyl, 1,2-dimethyl-1-butenyl, 1,2-dimethyl-2-butenyl, 1,2-dimethyl-3-butenyl, 1,3-dimethyl-1-butenyl, 1,3-dimethyl-2-

butenyl, 1,3-dimethyl-3-butenyl, 2,2-dimethyl-3-butenyl, 2,3-dimethyl-1-butenyl, 2,3-dimethyl-2-butenyl, 2,3-dimethyl-3-butenyl, 3,3-dimethyl-1-butenyl, 3,3-dimethyl-2-butenyl, 1-ethyl-1-butenyl, 1-ethyl-2-butenyl, 1-ethyl-3-butenyl, 2-ethyl-1-butenyl, 2-ethyl-2-butenyl, 2-ethyl-3-butenyl, 1,1,2-trimethyl-2-propenyl, 1-ethyl-1-methyl-2-propenyl, 1-ethyl-2-methyl-1-propenyl, 1-ethyl-2-methyl-2-propenyl.

Alkynyl: straight-chain or branched hydrocarbon groups having two or more C atoms, e.g. 2 to 4, 2 to 6 or 2 to 10 carbon atoms and one or two triple bonds in any position but nonadjacent, e.g. C_2-C_6-alkynyl such as ethynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 1-butynyl, 2-butynyl, 3-butynyl, 1-methyl-2-propynyl, 1-pentynyl, 2-pentynyl, 3-pentynyl, 4-pentynyl, 1-methyl-2-butynyl, 1-methyl-3-butynyl, 2-methyl-3-butynyl, 3-methyl-1-butynyl, 1,1-dimethyl-2-propynyl, 1-ethyl-2-propynyl, 1-hexynyl, 2-hexynyl, 3-hexynyl, 4-hexynyl, 5-hexynyl, 1-methyl-2-pentynyl, 1-methyl-3-pentynyl, 1-methyl-4-pentynyl, 2-methyl-3-pentynyl, 2-methyl-4-pentynyl, 3-methyl-1-pentynyl, 3-methyl-4-pentynyl, 4-methyl-1-pentynyl, 4-methyl-2-pentynyl, 1,1-dimethyl-2-butynyl, 1,1-dimethyl-3-butynyl, 1,2-dimethyl-3-butynyl, 2,2-dimethyl-3-butynyl, 3,3-dimethyl-1-butynyl, 1-ethyl-2-butynyl, 1-ethyl-3-butynyl, 2-ethyl-3-butynyl, 1-ethyl-1-methyl-2-propynyl.

Alkoxy or alkoxy moieties for example in alkoxyalkyl:
Alkyl as defined above having preferably 1 to 6 or 1 to 4 C atoms, which is linked via an O atom: e.g. methoxy, ethoxy, n-propoxy, 1-methylethoxy, butoxy, 1-methylpropoxy, 2-methylpropoxy or 1,1-dimethylethoxy, pentoxy, 1-methylbutoxy, 2-methylbutoxy, 3-methylbutoxy, 1,1-dimethylpropoxy, 1,2-dimethylpropoxy, 2,2-dimethylpropoxy, 1-ethylpropoxy, hexoxy, 1-methylpentoxy, 2-methylpentoxy, 3-methylpentoxy, 4-methylpentoxy, 1,1-dimethylbutoxy, 1,2-dimethylbutoxy, 1,3-dimethylbutoxy, 2,2-dimethylbutoxy, 2,3-dimethylbutoxy, 3,3-dimethylbutoxy, 1-ethylbutoxy, 2-ethylbutoxy, 1,1,2-trimethylpropoxy, 1,2,2-trimethylpropoxy, 1-ethyl-1-methylpropoxy or 1-ethyl-2-methylpropoxy.

Haloalkoxy: alkoxy as described above, in which the hydrogen atoms of these groups are partly or completely replaced by halogen atoms, i.e. for example C_1-C_6-haloalkoxy,

such as chloromethoxy, dichloromethoxy, trichloromethoxy, fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, chlorofluoromethoxy, dichlorofluoromethoxy, chlorodifluoromethoxy, 2-fluoroethoxy, 2-chloroethoxy, 2-bromoethoxy, 2-iodoethoxy, 2,2-difluoroethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy, 2-chloro-2-fluoroethoxy, 2-chloro-2,2-difluoroethoxy, 2,2-dichloro-2-fluoroethoxy, 2,2,2-trichloroethoxy, pentafluoroethoxy, 2-fluoropropoxy, 3-fluoropropoxy, 2,2-difluoropropoxy, 2,3-difluoropropoxy, 2-chloropropoxy, 3-chloropropoxy, 2,3-dichloropropoxy, 2-bromopropoxy, 3-bromopropoxy, 3,3,3-trifluoropropoxy, 3,3,3-trichloropropoxy, 2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy, heptafluoropropoxy, 1-(fluoromethyl)-2-fluoroethoxy, 1-(chloromethyl)-2-chloroethoxy, 1-(bromomethyl)-2-bromoethoxy, 4-fluorobutoxy, 4-chlorobutoxy, 4-bromobutoxy, nonafluorobutoxy, 5-fluoro-1-pentoxy, 5-chloro-1-pentoxy, 5-bromo-1-pentoxy, 5-iodo-1-pentoxy, 5,5,5-trichloro-1-pentoxy, undecafluoropentoxy, 6-fluoro-1-hexoxy, 6-chloro-1-hexoxy, 6-bromo-1-hexoxy, 6-iodo-1-hexoxy, 6,6,6-trichloro-1-hexoxy or dodecafluorohexoxy, specifically chloromethoxy, fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, 2-fluoroethoxy, 2-chloroethoxy or 2,2,2-trifluoroethoxy.

Alkoxyalkyl: an alkyl radical ordinarily having 1 to 4 C atoms, in which one hydrogen atom is replaced by an alkoxy radical ordinarily having 1 to 6 or 1 to 4 C atoms. Examples thereof are CH_2-OCH_3, CH_2-OC_2H_5, n-propoxymethyl, CH_2-$OCH(CH_3)_2$, n-butoxymethyl, (1-methylpropoxy)methyl, (2-methylpropoxy)methyl, CH_2-$OC(CH_3)_3$, 2-(methoxy)ethyl, 2-(ethoxy)ethyl, 2-(n-propoxy)ethyl, 2-(1-methylethoxy)ethyl, 2-(n-butoxy)ethyl, 2-(1-methylpropoxy)ethyl, 2-(2-methylpropoxy)ethyl, 2-(1,1-dimethylethoxy)ethyl, 2-(methoxy)propyl, 2-(ethoxy)propyl, 2-(n-propoxy)propyl, 2-(1-methylethoxy)propyl, 2-(n-butoxy)propyl, 2-(1-methylpropoxy)propyl, 2-(2-methylpropoxy)propyl, 2-(1,1-dimethylethoxy)propyl, 3-(methoxy)propyl, 3-(ethoxy)propyl, 3-(n-propoxy)propyl, 3-(1-methylethoxy)propyl, 3-(n-butoxy)propyl, 3-(1-methylpropoxy)propyl, 3-(2-methylpropoxy)propyl, 3-(1,1-dimethylethoxy)propyl, 2-(methoxy)butyl, 2-(ethoxy)butyl, 2-(n-propoxy)butyl, 2-(1-methylethoxy)butyl, 2-(n-butoxy)butyl, 2-(1-methylpropoxy)butyl, 2-(2-methylpropoxy)butyl, 2-(1,1-dimethylethoxy)butyl, 3-(methoxy)butyl, 3-(ethoxy)butyl, 3-(n-propoxy)butyl, 3-(1-

methylethoxy)butyl, 3-(n-butoxy)butyl, 3-(1-methylpropoxy)butyl, 3-(2-methylpropoxy)butyl, 3-(1,1-dimethylethoxy)butyl, 4-(methoxy)butyl, 4-(ethoxy)butyl, 4-(n-propoxy)butyl, 4-(1-methylethoxy)butyl, 4-(n-butoxy)butyl, 4-(1-methylpropoxy)butyl, 4-(2-methylpropoxy)butyl, 4-(1,1-dimethylethoxy)butyl, etc.

Alkylthio: alkyl as defined above preferably having 1 to 6 or 1 to 4 C atoms, which is linked via an S atom, e.g. methylthio, ethylthio, n-propylthio and the like.

Haloalkylthio: haloalkyl as defined above preferably having 1 to 6 or 1 to 4 C atoms, which is linked via an S atom, e.g. fluoromethylthio, difluoromethylthio, trifluoromethylthio, 2-fluoroethylthio, 2,2-difluoroethylthio, 2,2,2-trifluoroethylthio, pentafluoroethylthio, 2-fluoropropylthio, 3-fluoropropylthio, 2,2-difluoropropylthio, 2,3-difluoropropylthio, and heptafluoropropylthio.

Aryl: a mono-, bi- or tricyclic aromatic hydrocarbon radical such as phenyl or naphthyl, especially phenyl.

Heterocyclyl: a heterocyclic radical which may be saturated or partly unsaturated and which ordinarily has 3, 4, 5, 6, 7 or 8 ring atoms, where ordinarily 1, 2, 3 or 4, in particular 1, 2 or 3, of the ring atoms are heteroatoms such as N, S or O, besides carbon atoms as ring members.

Examples of saturated heterocycles are in particular:

Heterocycloalkyl: i.e. a saturated heterocyclic radical which ordinarily has 3, 4, 5, 6 or 7 ring atoms, where ordinarily 1, 2 or 3 of the ring atoms are heteroatoms such as N, S or O, besides carbon atoms as ring members. These include for example:

C-bonded, 3-4-membered saturated rings such as
2-oxiranyl, 2-oxetanyl, 3-oxetanyl, 2-aziridinyl, 3-thiethanyl, 1-azetidinyl, 2-azetidinyl.

C-bonded, 5-membered saturated rings such as tetrahydrofuran-2-yl, tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydrothien-2-yl, tetrahydrothien-3-yl, tetrahydropyrrol-2-yl, tetrahydropyrrol-3-yl, tetrahydropyrazol-3-yl, tetrahydropyrazol-4-yl, tetrahydroisoxazol-3-yl, tetrahydroisoxazol-4-yl, tetrahydroisoxazol-5-yl, 1,2-oxathiolan-3-yl, 1,2-oxathiolan-4-yl, 1,2-oxathiolan-5-yl, tetrahydroisothiazol-3-yl, tetrahydroisothiazol-4-yl, tetrahydroisothiazol-5-yl, 1,2-dithiolan-3-yl, 1,2-dithiolan-4-yl, tetrahydroimidazol-2-yl, tetrahydroimidazol-4-yl, tetrahydrooxazol-2-yl, tetrahydrooxazol-4-yl, tetrahydrooxazol-5-yl, tetrahydrothiazol-2-yl, tetrahydrothiazol-4-yl, tetrahydrothiazol-5-yl, 1,3-dioxolan-2-yl, 1,3-dioxolan-4-yl, 1,3-oxathiolan-2-yl, 1,3-oxathiolan-4-yl, 1,3-oxathiolan-5-yl, 1,3-dithiolan-2-yl, 1,3-dithiolan-4-yl, 1,3,2-dioxathiolan-4-yl.

C-bonded, 6-membered saturated rings such as:
tetrahydropyran-2-yl, tetrahydropyran-3-yl, tetrahydropyran-4-yl, piperidin-2-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, tetrahydrothiopyran-2-yl, tetrahydrothiopyran-3-yl, tetrahydrothiopyran-4-yl, 1,3-dioxan-2-yl, 1,3-dioxan-4-yl, 1,3-dioxan-5-yl, 1,4-dioxan-2-yl, 1,3-dithian-2-yl, 1,3-dithian-4-yl, 1,3-dithian-5-yl, 1,4-dithian-2-yl, 1,3-oxathian-2-yl, 1,3-oxathian-4-yl, 1,3-oxathian-5-yl, 1,3-oxathian-6-yl, 1,4-oxathian-2-yl, 1,4-oxathian-3-yl, 1,2-dithian-3-yl, 1,2-dithian-4-yl, hexahydropyrimidin-2-yl, hexahydropyrimidin-4-yl, hexahydropyrimidin-5-yl, hexahydropyrazin-2-yl, hexahydropyridazin-3-yl, hexahydropyridazin-4-yl, tetrahydro-1,3-oxazin-2-yl, tetrahydro-1,3-oxazin-4-yl, tetrahydro-1,3-oxazin-5-yl, tetrahydro-1,3-oxazin-6-yl, tetrahydro-1,3-thiazin-2-yl, tetrahydro-1,3-thiazin-4-yl, tetrahydro-1,3-thiazin-5-yl, tetrahydro-1,3-thiazin-6-yl, tetrahydro-1,4-thiazin-2-yl, tetrahydro-1,4-thiazin-3-yl, tetrahydro-1,4-oxazin-2-yl, tetrahydro-1,4-oxazin-3-yl, tetrahydro-1,2-oxazin-3-yl, tetrahydro-1,2-oxazin-4-yl, tetrahydro-1,2-oxazin-5-yl, tetrahydro-1,2-oxazin-6-yl.

N-bonded, 5-membered saturated rings such as:
tetrahydropyrrol-1-yl, tetrahydropyrazol-1-yl, tetrahydroisoxazol-2-yl, tetrahydroisothiazol-2-yl, tetrahydroimidazol-1-yl, tetrahydrooxazol-3-yl,

tetrahydrothiazol-3-yl.

N-bonded, 6-membered saturated rings such as:
piperidin-1-yl, hexahydropyrimidin-1-yl, hexahydropyrazin-1-yl, hexahydropyridazin-1-yl, tetrahydro-1,3-oxazin-3-yl, tetrahydro-1,3-thiazin-3-yl, tetrahydro-1,4-thiazin-4-yl, tetrahydro-1,4-oxazin-4-yl, tetrahydro-1,2-oxazin-2-yl.

Unsaturated heterocyclic radicals which ordinarily have 4, 5, 6 or 7 ring atoms, where ordinarily 1, 2 or 3 of the ring atoms are heteroatoms such as N, S or O, besides carbon atoms as ring members. These include for example:

C-bonded, 5-membered, partially unsaturated rings such as:
2,3-dihydrofuran-2-yl, 2,3-dihydrofuran-3-yl, 2,5-dihydrofuran-2-yl, 2,5-dihydrofuran-3-yl, 4,5-dihydrofuran-2-yl, 4,5-dihydrofuran-3-yl, 2,3-dihydrothien-2-yl, 2,3-dihydrothien-3-yl, 2,5-dihydrothien-2-yl, 2,5-dihydrothien-3-yl, 4,5-dihydrothien-2-yl, 4,5-dihydrothien-3-yl, 2,3-dihydro-1H-pyrrol-2-yl, 2,3-dihydro-1H-pyrrol-3-yl, 2,5-dihydro-1H-pyrrol-2-yl, 2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl, 4,5-dihydro-1H-pyrrol-2-yl, 4,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl, 3,4-dihydro-2H-pyrrol-2-yl, 3,4-dihydro-2H-pyrrol-3-yl, 3,4-dihydro-5H-pyrrol-2-yl, 3,4-dihydro-5H-pyrrol-3-yl, 4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl, 4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl, 4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-yl, 2,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl, 2,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl, 2,5-dihydro-1H-pyrazol-5-yl, 4,5-dihydroisoxazol-3-yl, 4,5-dihydroisoxazol-4-yl, 4,5-dihydroisoxazol-5-yl, 2,5-dihydroisoxazol-3-yl, 2,5-dihydroisoxazol-4-yl, 2,5-dihydroisoxazol-5-yl, 2,3-dihydroisoxazol-3-yl, 2,3-dihydroisoxazol-4-yl, 2,3-dihydroisoxazol-5-yl, 4,5-dihydroisothiazol-3-yl, 4,5-dihydroisothiazol-4-yl, 4,5-dihydroisothiazol-5-yl, 2,5-dihydroisothiazol-3-yl, 2,5-dihydroisothiazol-4-yl, 2,5-dihydroisothiazol-5-yl, 2,3-dihydroisothiazol-3-yl, 2,3-dihydroisothiazol-4-yl, 2,3-dihydroisothiazol-5-yl, 4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl, 4,5-dihydro-1H-imidazol-4-yl, 4,5-dihydro-1H-imidazol-5-yl, 2,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl, 2,5-dihydro-1H-imidazol-4-yl, 2,5-dihydro-1H-imidazol-5-yl, 2,3-dihydro-1H-imidazol-2-yl, 2,3-dihydro-1H-imidazol-4-yl, 4,5-

dihydrooxazol-2-yl, 4,5-dihydrooxazol-4-yl, 4,5-dihydrooxazol-5-yl, 2,5-dihydrooxazol-2-yl, 2,5-dihydrooxazol-4-yl, 2,5-dihydrooxazol-5-yl, 2,3-dihydrooxazol-2-yl, 2,3-dihydrooxazol-4-yl, 2,3-dihydrooxazol-5-yl, 4,5-dihydrothiazol-2-yl, 4,5-dihydrothiazol-4-yl, 4,5-dihydrothiazol-5-yl, 2,5-dihydrothiazol-2-yl, 2,5-dihydrothiazol-4-yl, 2,5-dihydrothiazol-5-yl, 2,3-dihydrothiazol-2-yl, 2,3-dihydrothiazol-4-yl, 2,3-dihydrothiazol-5-yl, 1,3-dioxol-2-yl, 1,3-dioxol-4-yl, 1,3-dithiol-2-yl, 1,3-dithiol-4-yl, 1,3-oxathiol-2-yl, 1,3-oxathiol-4-yl, 1,3-oxathiol-5-yl.

C-bonded, 6-membered, partially unsaturated rings such as:
2H-3,4-dihydropyran-6-yl, 2H-3,4-dihydropyran-5-yl, 2H-3,4-dihydropyran-4-yl, 2H-3,4-dihydropyran-3-yl, 2H-3,4-dihydropyran-2-yl, 2H-3,4-dihydrothiopyran-6-yl, 2H-3,4-dihydrothiopyran-5-yl, 2H-3,4-dihydrothiopyran-4-yl, 2H-3,4-dihydrothiopyran-3-yl, 2H-3,4-dihydrothiopyran-2-yl, 1,2,3,4-tetrahydropyridin-6-yl, 1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-yl, 1,2,3,4-tetrahydropyridin-4-yl, 1,2,3,4-tetrahydropyridin-3-yl, 1,2,3,4-tetrahydropyridin-2-yl, 2H-5,6-dihydropyran-2-yl, 2H-5,6-dihydropyran-3-yl, 2H-5,6-dihydropyran-4-yl, 2H-5,6-dihydropyran-5-yl, 2H-5,6-dihydropyran-6-yl, 2H-5,6-dihydrothiopyran-2-yl, 2H-5,6-dihydrothiopyran-3-yl, 2H-5,6-dihydrothiopyran-4-yl, 2H-5,6-dihydrothiopyran-5-yl, 2H-5,6-dihydrothiopyran-6-yl, 1,2,5,6-tetrahydropyridin-2-yl, 1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl, 1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl, 1,2,5,6-tetrahydropyridin-5-yl, 1,2,5,6-tetrahydropyridin-6-yl, 2,3,4,5-tetrahydropyridin-2-yl, 2,3,4,5-tetrahydropyridin-3-yl, 2,3,4,5-tetrahydropyridin-4-yl, 2,3,4,5-tetrahydropyridin-5-yl, 2,3,4,5-tetrahydropyridin-6-yl, 4H-pyran-2-yl, 4H-pyran-3-yl, 4H-pyran-4-yl, 4H-thiopyran-2-yl, 4H-thiopyran-3-yl, 4H-thiopyran-4-yl, 1,4-dihydropyridin-2-yl, 1,4-dihydropyridin-3-yl, 1,4-dihydropyridin-4-yl, 2H-pyran-2-yl, 2H-pyran-3-yl, 2H-pyran-4-yl, 2H-pyran-5-yl, 2H-pyran-6-yl, 2H-thiopyran-2-yl, 2H-thiopyran-3-yl, 2H-thiopyran-4-yl, 2H-thiopyran-5-yl, 2H-thiopyran-6-yl, 1,2-dihydropyridin-2-yl, 1,2-dihydropyridin-3-yl, 1,2-dihydropyridin-4-yl, 1,2-dihydropyridin-5-yl, 1,2-dihydropyridin-6-yl, 3,4-dihydropyridin-2-yl, 3,4-dihydropyridin-3-yl, 3,4-dihydropyridin-4-yl, 3,4-dihydropyridin-5-yl, 3,4-dihydropyridin-6-yl, 2,5-dihydropyridin-2-yl,

2,5-dihydropyridin-3-yl, 2,5-dihydropyridin-4-yl, 2,5-dihydropyridin-5-yl, 2,5-dihydropyridin-6-yl, 2,3-dihydropyridin-2-yl, 2,3-dihydropyridin-3-yl, 2,3-dihydropyridin-4-yl, 2,3-dihydropyridin-5-yl, 2,3-dihydropyridin-6-yl, 2H-5,6-dihydro-1,2-oxazin-3-yl, 2H-5,6-dihydro-1,2-oxazin-4-yl, 2H-5,6-dihydro-1,2-oxazin-5-yl, 2H-5,6-dihydro-1,2-oxazin-6-yl, 2H-5,6-dihydro-1,2-thiazin-3-yl, 2H-5,6-dihydro-1,2-thiazin-4-yl, 2H-5,6-dihydro-1,2-thiazin-5-yl, 2H-5,6-dihydro-1,2-thiazin-6-yl, 4H-5,6-dihydro-1,2-oxazin-3-yl, 4H-5,6-dihydro-1,2-oxazin-4-yl, 4H-5,6-dihydro-1,2-oxazin-5-yl, 4H-5,6-dihydro-1,2-oxazin-6-yl, 4H-5,6-dihydro-1,2-thiazin-3-yl, 4H-5,6-dihydro-1,2-thiazin-4-yl, 4H-5,6-dihydro-1,2-thiazin-5-yl, 4H-5,6-dihydro-1,2-thiazin-6-yl, 2H-3,6-dihydro-1,2-oxazin-3-yl, 2H-3,6-dihydro-1,2-oxazin-4-yl, 2H-3,6-dihydro-1,2-oxazin-5-yl, 2H-3,6-dihydro-1,2-oxazin-6-yl, 2H-3,6-dihydro-1,2-thiazin-3-yl, 2H-3,6-dihydro-1,2-thiazin-4-yl, 2H-3,6-dihydro-1,2-thiazin-5-yl, 2H-3,6-dihydro-1,2-thiazin-6-yl, 2H-3,4-dihydro-1,2-oxazin-3-yl, 2H-3,4-dihydro-1,2-oxazin-4-yl, 2H-3,4-dihydro-1,2-oxazin-5-yl, 2H-3,4-dihydro-1,2-oxazin-6-yl, 2H-3,4-dihydro-1,2-thiazin-3-yl, 2H-3,4-dihydro-1,2-thiazin-4-yl, 2H-3,4-dihydro-1,2-thiazin-5-yl, 2H-3,4-dihydro-1,2-thiazin-6-yl, 2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-yl, 2,3,4,5-tetrahydropyridazin-4-yl, 2,3,4,5-tetrahydropyridazin-5-yl, 2,3,4,5-tetrahydropyridazin-6-yl, 3,4,5,6-tetrahydropyridazin-3-yl, 3,4,5,6-tetrahydropyridazin-4-yl, 1,2,5,6-tetrahydropyridazin-3-yl, 1,2,5,6-tetrahydropyridazin-4-yl, 1,2,5,6-tetrahydropyridazin-5-yl, 1,2,5,6-tetrahydropyridazin-6-yl, 1,2,3,6-tetrahydropyridazin-3-yl, 1,2,3,6-tetrahydropyridazin-4-yl, 4H-5,6-dihydro-1,3-oxazin-2-yl, 4H-5,6-dihydro-1,3-oxazin-4-yl, 4H-5,6-dihydro-1,3-oxazin-5-yl, 4H-5,6-dihydro-1,3-oxazin-6-yl, 4H-5,6-dihydro-1,3-thiazin-2-yl, 4H-5,6-dihydro-1,3-thiazin-4-yl, 4H-5,6-dihydro-1,3-thiazin-5-yl, 4H-5,6-dihydro-1,3-thiazin-6-yl, 3,4,5-6-tetrahydropyrimidin-2-yl, 3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-4-yl, 3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-5-yl, 3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-6-yl, 1,2,3,4-tetrahydropyrazin-2-yl, 1,2,3,4-tetrahydropyrazin-5-yl, 1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-yl, 1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-4-yl, 1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl, 1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-6-yl, 2,3-dihydro-1,4-thiazin-2-yl, 2,3-dihydro-1,4-thiazin-3-yl, 2,3-dihydro-1,4-thiazin-5-yl, 2,3-dihydro-1,4-thiazin-6-yl, 2H-1,3-oxazin-

2-yl, 2H-1,3-oxazin-4-yl, 2H-1,3-oxazin-5-yl, 2H-1,3-oxazin-6-yl, 2H-1,3-thiazin-2-yl, 2H-1,3-thiazin-4-yl, 2H-1,3-thiazin-5-yl, 2H-1,3-thiazin-6-yl, 4H-1,3-oxazin-2-yl, 4H-1,3-oxazin-4-yl, 4H-1,3-oxazin-5-yl, 4H-1,3-oxazin-6-yl, 4H-1,3-thiazin-2-yl, 4H-1,3-thiazin-4-yl, 4H-1,3-thiazin-5-yl, 4H-1,3-thiazin-6-yl, 6H-1,3-oxazin-2-yl, 6H-1,3-oxazin-4-yl, 6H-1,3-oxazin-5-yl, 6H-1,3-oxazin-6-yl, 6H-1,3-thiazin-2-yl, 6H-1,3-oxazin-4-yl, 6H-1,3-oxazin-5-yl, 6H-1,3-thiazin-6-yl, 2H-1,4-oxazin-2-yl, 2H-1,4-oxazin-3-yl, 2H-1,4-oxazin-5-yl, 2H-1,4-oxazin-6-yl, 2H-1,4-thiazin-2-yl, 2H-1,4-thiazin-3-yl, 2H-1,4-thiazin-5-yl, 2H-1,4-thiazin-6-yl, 4H-1,4-oxazin-2-yl, 4H-1,4-oxazin-3-yl, 4H-1,4-thiazin-2-yl, 4H-1,4-thiazin-3-yl, 1,4-dihydropyridazin-3-yl, 1,4-dihydropyridazin-4-yl, 1,4-dihydropyridazin-5-yl, 1,4-dihydropyridazin-6-yl, 1,4-dihydropyrazin-2-yl, 1,2-dihydropyrazin-2-yl, 1,2-dihydropyrazin-3-yl, 1,2-dihydropyrazin-5-yl, 1,2-dihydropyrazin-6-yl, 1,4-dihydropyrimidin-2-yl, 1,4-dihydropyrimidin-4-yl, 1,4-dihydropyrimidin-5-yl, 1,4-dihydropyrimidin-6-yl, 3,4-dihydropyrimidin-2-yl, 3,4-dihydropyrimidin-4-yl, 3,4-dihydropyrimidin-5-yl or 3,4-dihydropyrimidin-6-yl.

N-bonded, 5-membered, partially unsaturated rings such as: 2,3-dihydro-1H-pyrrol-1-yl, 2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl, 4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl, 2,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl, 2,3-dihydro-1H-pyrazol-1-yl, 2,5-dihydroisoxazol-2-yl, 2,3-dihydroisoxazol-2-yl, 2,5-dihydroisothiazol-2-yl, 2,3-dihydroisoxazol-2-yl, 4,5-dihydro-1H-imidazol-1-yl, 2,5-dihydro-1H-imidazol-1-yl, 2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl, 2,3-dihydrooxazol-3-yl, 2,3-dihydrothiazol-3-yl.

N-bonded, 6-membered, partially unsaturated rings such as: 1,2,3,4-tetrahydropyridin-1-yl, 1,2,5,6-tetrahydropyridin-1-yl, 1,4-dihydropyridin-1-yl, 1,2-dihydropyridin-1-yl, 2H-5,6-dihydro-1,2-oxazin-2-yl, 2H-5,6-dihydro-1,2-thiazin-2-yl, 2H-3,6-dihydro-1,2-oxazin-2-yl, 2H-3,6-dihydro-1,2-thiazin-2-yl, 2H-3,4-dihydro-1,2-oxazin-2-yl, 2H-3,4-dihydro-1,2-thiazin-2-yl, 2,3,4,5-tetrahydropyridazin-2-yl, 1,2,5,6-tetrahydropyridazin-1-yl, 1,2,5,6-tetrahydropyridazin-2-yl, 1,2,3,6-tetrahydropyridazin-1-yl, 3,4,5,6-

tetrahydropyrimidin-3-yl, 1,2,3,4-tetrahydropyrazin-1-yl, 1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-1-yl, 1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-3-yl, 2,3-dihydro-1,4-thiazin-4-yl, 2H-1,2-oxazin-2-yl, 2H-1,2-thiazin-2-yl, 4H-1,4-oxazin-4-yl, 4H-1,4-thiazin-4-yl, 1,4-dihydropyridazin-1-yl, 1,4-dihydropyrazin-1-yl, 1,2-dihydropyrazin-1-yl, 1,4-dihydropyrimidin-1-yl or 3,4-dihydropyrimidin-3-yl.

Hetaryl: a 5- or 6-membered aromatic heterocyclic radical which ordinarily has 1, 2, 3 or 4 nitrogen atoms or a heteroatom selected from oxygen and sulfur and, optionally, 1, 2 or 3 nitrogen atoms as ring members besides carbon atoms as ring members: for example

C-bonded, 5-membered heteroaromatic radicals having 1, 2, 3 or 4 nitrogen atoms or a heteroatom selected from oxygen and sulfur and, if appropriate, having 1, 2 or 3 nitrogen atoms as ring members, such as:
2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, pyrrol-2-yl, pyrrol-3-yl, pyrazol-3-yl, pyrazol-4-yl, isoxazol-3-yl, isoxazol-4-yl, isoxazol-5-yl, isothiazol-3-yl, isothiazol-4-yl, isothiazol-5-yl, imidazol-2-yl, imidazol-4-yl, oxazol-2-yl, oxazol-4-yl, oxazol-5-yl, thiazol-2-yl, thiazol-4-yl, thiazol-5-yl, 1,2,3-oxadiazol-4-yl, 1,2,3-oxadiazol-5-yl, 1,2,4-oxadiazol-3-yl, 1,2,4,-oxadiazol-5-yl, 1,3,4-oxadiazol-2-yl, 1,2,3-thiadiazol-4-yl, 1,2,3-thiadiazol-5-yl, 1,2,4-thiadiazol-3-yl, 1,2,4-thiadiazol-5-yl, 1,3,4-thiadiazolyl-2-yl, 1,2,3-triazol-4-yl, 1,2,4-triazol-3-yl, tetrazol-5-yl.

C-bonded, 6-membered heteroaromatic radicals having 1, 2, 3 or 4 nitrogen atoms as ring members, such as:
pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, pyridazin-3-yl, pyridazin-4-yl, pyrimidin-2-yl, pyrimidin-4-yl, pyrimidin-5-yl, pyrazin-2-yl, 1,3,5-triazin-2-yl, 1,2,4-triazin-3-yl, 1,2,4-triazin-5-yl, 1,2,4-triazin-6-yl, 1,2,4,5-tetrazin-3-yl.

N-bonded, 5-membered heteroaromatic radicals having 1, 2, 3 or 4 nitrogen atoms as ring members, such as:
pyrrol-1-yl, pyrazol-1-yl, imidazol-1-yl, 1,2,3-triazol-1-yl, 1,2,4-triazol-1-yl,

tetrazol-1-yl.

Heterocyclyl also includes bicyclic heterocycles which have one of the aforementioned 5- or 6-membered heterocyclic rings and a further saturated, unsaturated or aromatic carbocycle fused thereto, for example a benzene, cyclohexane, cyclohexene or cyclohexadiene ring, or a further 5- or 6-membered heterocyclic ring fused thereto, where the latter may likewise be saturated, unsaturated or aromatic. These include for example quinolinyl, isoquinolinyl, indolyl, indolizynyl, isoindolyl, indazolyl, benzofuryl, benzothienyl, benzo[b]thiazolyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl and benzimidazolyl. Examples of 5- to 6-membered heteroaromatic compounds comprising a fused benzene ring include dihydroindolyl, dihydroindolizynyl, dihydroisoindolyl, dihydroquinolinyl, dihydroisoquinolinyl, chromenyl and chromanyl.

Arylalkyl: an aryl radical as defined above which is linked via an alkylene group, in particular via a methylene, 1,1-ethylene or 1,2-ethylene group, e.g. benzyl, 1-phenylethyl and 2-phenylethyl.

Arylalkenyl: an aryl radical as defined above, which is linked via an alkenylene group, in particular via a 1,1-ethenyl, 1,2-ethenyl or 1,3-propenyl group, e.g. 2-phenylethen-1-yl and 1-phenylethen-1-yl.

Cycloalkoxy: a cycloalkyl radical as defined above which is linked via an oxygen atom, e.g. cyclopropyloxy, cyclobutyloxy, cyclopentyloxy or cyclohexyloxy.

Cycloalkylalkyl: a cycloalkyl radical as defined above which is linked via an alkylene group, in particular via a methylene, 1,1-ethylene or 1,2-ethylene group, e.g. cyclopropylmethyl, cyclobutylmethyl, cyclopentylmethyl or cyclohexylmethyl.

Heterocyclylalkyl and hetarylalkyl: a heterocyclyl or hetaryl radical as defined above which is linked via an alkylene group, in particular via a methylene, 1,1-ethylene or 1,2-ethylene group.

The expression "optionally substituted" means in the context of the present invention that the respective moiety is substituted or has 1, 2 or 3, in particular 1, substituents which are selected from halogen, C_1-C_4-alkyl, OH, SH, CN, CF_3, O-CF_3, COOH, O-CH_2-COOH, C_1-C_6-alkoxy, C_1-C_6-alkylthio, C_3-C_7-cycloalkyl, COO-C_1-C_6-alkyl, $CONH_2$, CONH-C_1-C_6-alkyl, SO_2NH-C_1-C_6-alkyl, CON-(C_1-C_6-alkyl)$_2$, SO_2N-(C_1-C_6-alkyl)$_2$, NH-SO_2-C_1-C_6-alkyl, NH-CO-C_1-C_6-alkyl, SO_2-C_1-C_6-alkyl, O-phenyl, O-CH_2-phenyl, CONH-phenyl, SO_2NH-phenyl, CONH-hetaryl, SO_2NH-hetaryl, SO_2-phenyl, NH-SO_2-phenyl, NH-CO-phenyl, NH-SO_2-hetaryl and NH-CO-hetaryl, where phenyl and hetaryl in the last 11 radicals mentioned are unsubstituted or may have 1, 2 or 3 substituents which are selected from halogen, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-alkoxy and C_1-C_4-haloalkoxy.

In relation to their use as calpain inhibitors, the variables R^1, R^2, R^4, Q, A, Y and X preferably have the following meanings, where these represent, both considered on their own and in combination with one another, special embodiments of the compounds of the formula I:

R^1 C_1-C_{10}-alkyl, preferably C_3-C_{10}-alkyl, which may be partly or completely halogenated and/or have 1, 2 or 3 substituents R^{1a}, in particular unsubstituted C_1-C_{10}-alkyl, specifically unsubstituted C_3-C_{10}-alkyl or C_3-C_{10}-alkyl which is partly or completely halogenated and/or has 1, 2 or 3 substituents R^{1a},

C_3-C_7-cycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, specifically C_3-C_7-cycloalkylmethyl, 1-(C_3-C_7-cycloalkyl)ethyl or 2-(C_3-C_7-cycloalkyl)ethyl, where the cycloalkyl moiety may have 1, 2, 3 or 4 radicals R^{1b}, very specifically cyclohexylmethyl,

phenyl-C_1-C_4-alkyl and hetaryl-C_1-C_4-alkyl, in particular benzyl, 1-phenylethyl, 2-phenylethyl, hetarylmethyl, 1-hetarylethyl, 2-hetarylethyl such as thienylmethyl, pyridinylmethyl, where phenyl and hetaryl in the last radicals mentioned may be unsubstituted or carry 1, 2, 3 or 4 identical or different radicals R^{1c}.

Preferred among these are compounds of the general formula I where R^1 is C_3-C_{10}-alkyl which is unsubstituted or may be partly or completely halogenated and/or have 1, 2 or 3 substituents R^{1a}, in particular C_3-C_{10}-alkyl and most preferred C_3-C_8-alkyl.

Likewise preferred among these are compounds of the general formula I where R^1 is phenyl-C_1-C_4-alkyl or hetaryl-C_1-C_4-alkyl, where phenyl and hetaryl in the last 2 radicals mentioned is unsubstituted or carries 1, 2, 3 or 4 identical or different radicals R^{1c}. In hetaryl-C_1-C_4-alkyl, the hetaryl moiety is preferably pyridyl or thienyl.

In a particular preferred embodiment R^1 is phenyl-C_1-C_4-alkyl and most preferred benzyl, wherein the phenyl ring in phenyl-C_1-C_4-alkyl or benzyl is unsubstituted or carries 1, 2, 3 or 4 identical or different radicals R^{1c}.

In this connection, R^{1a}, R^{1b} and R^{1c}, where present, have the aforementioned meanings. In particular:

R^{1a} is C_1-C_4-alkoxy or C_1-C_4-haloalkoxy;

R^{1b} is halogen, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-alkoxy or C_1-C_4-haloalkoxy; and

R^{1c} is halogen, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, OH, SH, CN, COOH, O-CH_2-COOH, C_1-C_6-alkoxy, C_1-C_4-haloalkoxy, C_1-C_6-alkylthio, C_3-C_7-cycloalkyl, COO-C_1-C_6-alkyl, $CONH_2$, CONH-C_1-C_6-alkyl, SO_2NH-C_1-C_6-alkyl, CON-(C_1-C_6-alkyl)$_2$, SO_2N-(C_1-C_6-alkyl)$_2$, NH-SO_2-C_1-C_6-alkyl, NH-CO-C_1-C_6-alkyl, SO_2-C_1-C_6-alkyl,
O-phenyl, O-CH_2-phenyl, CONH-phenyl, SO_2NH-phenyl, CONH-hetaryl, SO_2NH-hetaryl, SO_2-phenyl, NH-SO_2-phenyl, NH-CO-phenyl, NH-SO_2-hetaryl, NH-CO-hetaryl where phenyl and hetaryl in the last 11 radicals mentioned are unsubstituted or may have 1, 2 or 3 substituents which are selected from halogen, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-alkoxy and C_1-C_4-haloalkoxy,
-$(CH_2)_p$-$NR^{c6}R^{c7}$ with p = 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6, in particular 0, and

$-O-(CH_2)_q-NR^{c6}R^{c7}$ with q = 2, 3, 4, 5 or 6, in particular 2, where R^{c6}, R^{c7} are independently of one another hydrogen or C_1-C_6-alkyl, or together with the nitrogen atom to which they are bonded, are a morpholine, piperidine, pyrrolidine, azetidine or piperazine residue, where the last 5 radicals mentioned are unsubstituted or may carry 1, 2, 3 or 4 radicals selected from C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-alkoxy or C_1-C_4-haloalkoxy. R^{1c} is in particular halogen, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, especially C_1-C_2-fluoroalkyl such as CF_3, CHF_2, CH_2F, specially CF_3, C_1-C_4-alkoxy or C_1-C_4-haloalkoxy, especially C_1-C_2-fluoroalkoxy such as O-CF_3, O-CHF_2 or O-CH_2F, specially OCF_3.

R^2 is, in particular:

aryl or hetaryl, where aryl and hetaryl in the last 2 radicals mentioned may be unsubstituted or carry 1, 2, 3 or 4 identical or different radicals R^{2b}.

Preferred among these are those compounds of the general formula I in which R^2 is selected from aryl and hetaryl, specifically from phenyl, naphthyl, thienyl and pyridyl, and most preferred from phenyl and naphthyl, where aryl and hetaryl (or phenyl, naphthyl, thienyl and pyridyl) may be unsubstituted or carry 1, 2, 3 or 4, in particular 1 or 2, identical or different radicals R^{2b}.

In this connection R^{2b}, where present, has the aforementioned meanings. In particular:

R^{2b} is halogen, C_1-C_4-alkyl, OH, SH, CN, CF_3, O-CF_3, COOH, O-CH_2-COOH, C_1-C_6-alkoxy, C_1-C_6-alkylthio, C_3-C_7-cycloalkyl, COO-C_1-C_6-alkyl, $CONH_2$, CONH-C_1-C_6-alkyl, SO_2NH-C_1-C_6-alkyl, CON-(C_1-C_6-alkyl)$_2$, SO_2N-(C_1-C_6-alkyl)$_2$, NH-SO_2-C_1-C_6-alkyl, NH-CO-C_1-C_6-alkyl, SO_2-C_1-C_6-alkyl, O-phenyl, O-CH_2-phenyl, CONH-phenyl, SO_2NH-phenyl, CONH-hetaryl, SO_2NH-hetaryl, SO_2-phenyl, NH-SO_2-phenyl, NH-CO-phenyl, NH-SO_2-hetaryl, NH-CO-hetaryl, where phenyl and hetaryl in the last 11 radicals mentioned are unsubstituted or may have 1, 2 or 3

substituents which are selected from halogen, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-alkoxy and C_1-C_4-haloalkoxy,
$-(CH_2)_p-NR^{c6}R^{c7}$ with p = 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6, in particular 0, and
$-O-(CH_2)_q-NR^{c6}R^{c7}$ with q = 2, 3, 4, 5 or 6, in particular 2, where
R^{c6}, R^{c7} are independently of one another hydrogen or C_1-C_6-alkyl, or together with the nitrogen atom to which they are bonded are a morpholine, piperidine, pyrrolidine, azetidine or piperazine residue, where the last 5 radicals mentioned are unsubstituted or may carry 1, 2, 3 or 4 radicals selected from C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-alkoxy or C_1-C_4-haloalkoxy.

R^{3a}, R^{3b} in particular OH or the group $CR^{3a}R^{3b}$ is a carbonyl group, wherein the latter is most preferred.

Q is a single bond or a moiety Alk'-Z, wherein
Z is bound to R^2 and preferably selected from a single bond, O, S and NR^q, where R^q is selected from hydrogen, C_1-C_4-alkyl and C_1-C_4-haloalkyl; and
Alk' is preferably a linear C_1-C_3-alkandiyl.

Particular preference is given to compounds of the formula I, wherein Q is a single bond, CH_2 or CH_2-CH_2 and specifically CH_2 or CH_2-CH_2.

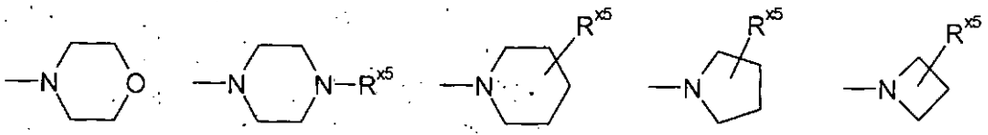
X is a radical $C(=O)-NR^{x2}R^{x3}$ in which R^{x2} and R^{x3} have one of the aforementioned meanings. Compounds preferred among these are those in which:

R^{x2} is H, OH, CN, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-haloalkyl, C_1-C_6-alkyl which has 1, 2 or 3 substituents R^{xa}, or C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_6-alkynyl, C_3-C_7-cycloalkyl, C_3-C_7-cycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, C_3-C_7-heterocycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_4-alkyl, aryl, hetaryl, aryl-C_1-C_4-alkyl or hetaryl-C_1-C_4-alkyl, where aryl and hetaryl in the last 4 radicals mentioned are unsubstituted or have 1, 2 or 3 substituents R^{xd}. In particular, R^{x2} is hydrogen, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-haloalkyl, C_1-C_6-alkyl which has 1 or 2 substituents R^{xa}, C_3-C_7-cycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, C_3-C_7-heterocycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, aryl, hetaryl,

aryl-C_1-C_4-alkyl or hetaryl-C_1-C_4-alkyl.

R^{x3} is H, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-haloalkyl or C_1-C_6-alkyl which has 1, 2 or 3 substituents R^{xa}. In particular, R^{x3} is hydrogen, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-haloalkyl, C_1-C_6-alkyl which has 1 or 2 substituents R^{xa}. R^{x3} is very particularly preferably hydrogen.

Compounds of the formula I which are likewise preferred are those in which the group $NR^{x2}R^{x3}$ is a nitrogen heterocycle of the following formulae:



in which R^{x5} is hydrogen or has the meaning indicated for R^{xb}. In particular, R^{x5} is C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-haloalkyl, C_1-C_6-alkyl which has 1, 2 or 3 substituents R^{xa}, or C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_4-alkyl, or COO-C_1-C_6-alkyl, $CONH_2$, CONH-C_1-C_6-alkyl, SO_2NH-C_1-C_6-alkyl, CON-(C_1-C_6-alkyl)$_2$, SO_2N-(C_1-C_6-alkyl)$_2$, NH-SO_2-C_1-C_6-alkyl, CONH-phenyl, SO_2NH-phenyl, CONH-hetaryl, SO_2NH-hetaryl, where phenyl and hetaryl in the last 4 radicals mentioned are unsubstituted or may have 1, 2 or 3 substituents which are selected from the halogen, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-alkoxy and C_1-C_4-haloalkoxy. In particular, R^{x5} is hydrogen or C_1-C_4-alkyl. In this embodiment the group $NR^{x2}R^{x3}$ is preferably morpholin-4-yl.

In a particularly preferred embodiment of the invention, X is C(O)-NH_2.

In another particularly preferred embodiment of the invention, X is C(O)-NHR^{x22} in which R^{x22} is preferably selected from C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy-C_1-C_4-alkyl, hydroxy-C_1-C_4-alkyl, hydroxy-C_1-C_4-alkoxy, phenyl, wherein phenyl is unsubstituted or substituted by one, two or three radicals R^{xd}, phenyl-C_1-C_4-alkyl, wherein the phenyl moiety of phenyl-C_1-C_4-alkyl is unsubstituted or substituted by one, two or three radicals R^{xd}, hetaryl, C_3-C_7-cycloalkyl and C_3-C_7-cycloalkyl-C_1-C_4-alkyl. In another particularly preferred embodiment of the

invention, X is C(O)-NHR^{x22} in which R^{x22} is C_3-C_7-heterocycloalkyl-C_1-C_4-alkyl or hetaryl-C_1-C_4-alkyl where heterocyclyl is a 5-, 6- or 7-membered heterocyclic radical which has as ring members 1 or 2 heteroatoms selected from O, S and N and hetaryl is a 5-or 6-membered heteroaromatic radical which has as ring members 1 or 2 heteroatoms selected from O, S and N and wherein the hetaryl moiety of hetaryl-C_1-C_4-alkyl is unsubstituted or substituted by one, two or three radicals R^{xd}. Preferred examples of C_3-C_7-heterocycloalkyl-C_1-C_4-alkyl are tetrahydrofuran-2-ylmethyl or tetrahydrofuran-2-ylethyl. Preferred examples of hetaryl-C_1-C_4-alkyl are pyridin-2-ylmethyl, pyridin-3-ylmethyl, pyridin-4-ylmethyl, pyridin-2-ylethyl, pyridin-3-ylethyl, pyridin-4-ylethyl, pyridin-2-ylpropyl, pyridin-3-ylpropyl, pyridin-4-ylpropyl, thiophen-2-ylmethyl, thiophen-2-ylethyl, furan-2-ylmethyl, furan-2-ylethyl, oxazo-2-ylmethyl, oxazol-2-ylethyl, thiazol-5-ylmethyl, thiazol-2-ylmethyl, thiazol-5-ylethyl, thiazol-2-ylethyl, thiazol-4-ylmethyl, thiazol-4-ylmethyl, benzothiazol-2-ylmethyl or benzothiazol-2-ylethyl.

In particular R^{x22} is C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-cycloalkyl, heterocycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, phenyl, phenyl-C_1-C_4-alkyl or hetaryl-C_1-C_4-alkyl, where phenyl and hetaryl in the last 3 radicals mentioned are unsubstituted or have 1, 2 or 3 substituents R^{xd}, hetaryl is a 5-or 6-membered heteroaromatic radical which has as ring members 1 or 2 heteroatoms selected from O, S and N and heterocyclyl is a 5-, 6- or 7-membered heterocyclic radical which has as ring members 1 or 2 heteroatoms selected from O, S and N. R^{xd} is preferably halogen such as chlorine or fluorine, C_1-C_4-haloalkyl, especially C_1-C_2-fluoroalkyl such trifluoromethyl or C_1-C_4-alkyl such as methyl or ethyl or two radicals R^{xd} bonded to adjacent C atoms form together a moiety -O-CH_2-O-.

Particularly preferred are compounds of formula I, wherein R^{x22} is methyl, ethyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclohexyl, benzyl, 2-chlorobenzyl, 4-trifluoromethylbenzyl, 1,3-benzodioxol-5-ylmethyl, 2-phenylethyl, 3-phenylpropyl, pyridin-2-ylmethyl, pyridin-2-ylethyl, pyridin-2-ylpropyl, pyridin-4-ylmethyl, thiophen-2-ylmethyl, furan-2-ylmethyl, oxazol-2-ylmethyl, thiazol-

5-ylmethyl, thiazol-2-ylmethyl, benzothiazol-2-ylmethyl, oxazol-2-ylmethyl or tetrahydrofuran-2-yl.

In another embodiment of the invention, X is $C(=O)-N(R^{x4})NR^{x2}R^{x3}$ in which R^{x4} is preferably hydrogen or C_1-C_6-alkyl, especially hydrogen. In this embodiment R^{x3} is preferably hydrogen. R^{x2} is preferably CO-aryl, especially benzoyl or aryl-C_1-C_4-alkyl, especially benzyl.

In another embodiment of the invention, X is hydrogen.

In another embodiment of the invention, X is $C(O)OR^{x1}$ in which R^{x1} has the aforementioned meanings. In particular, R^{x1} is C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-haloalkyl, C_1-C_6-alkyl which has 1, 2 or 3 substituents R^{xa}, or C_3-C_7-cycloalkyl, C_3-C_7-cycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, C_3-C_7-heterocycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_4-alkyl, aryl, hetaryl, aryl-C_1-C_4-alkyl or hetaryl-C_1-C_4-alkyl stands, where aryl and hetaryl in the last 4 radicals mentioned are unsubstituted or have 1, 2 or 3 substituents R^{xd}.

In this connection, R^{xa} has the aforementioned meanings and is in particular OH, C_1-C_4-alkoxy, or C_1-C_4-haloalkoxy. In this connection, R^{xd} has the aforementioned meanings and is preferably F, Cl, OH, COOH, $C(O)NH_2$, CN, NH_2, OCH_2COOH, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-haloalkoxy, C_1-C_4-alkylthio, C_1-C_4-haloalkylthio, CO-C_1-C_4-alkyl, CO-O-C_1-C_4-alkyl, NH-C_1-C_4-alkyl, NH-$C(O)C_1$-C_4-alkyl or SO_2-C_1-C_4-alkyl.

A is selected from C=O, S(=O) and $S(=O)_2$.

In a preferred embodiment of the invention, A is C=O.

R^4 is hydrogen. In a preferred embodiment of the invention, the carbon atom carrying the radical R^4 has predominantly R-configuration.

In another preferred embodiment of the invention, R^4 is absent.

Y is a moiety CH_2-CH_2, $CH_2CH_2CH_2$, $N(R^{y\#})$-CH_2 or $N(R^{y\#})$-CH_2-CH_2 or, if R^4 is absent, a moiety CH=CH-CH=, each of which may have 1 or 2 hydrogen atoms replaced by a radical R^y, wherein the radicals R^y, which may be identical or different, and the radical $R^{y\#}$ have one of the aforementioned meanings.

In a preferred embodiment of the invention Y is a moiety CH_2-CH_2 or $CH_2CH_2CH_2$ and particular preferred a moiety CH_2-CH_2, each of which may have 1 or 2 hydrogen atoms replaced by a radical R^y, wherein the radicals R^y may be identical or different, each having one of the aforementioned meanings.

In another preferred embodiment of the invention Y is a moiety $N(R^{y\#})$-CH_2 or $N(R^{y\#})$-CH_2-CH_2, each of which may have 1 or 2 hydrogen atoms replaced by a radical R^y, wherein the radicals R^y, which may be identical or different, and the radical $R^{y\#}$ have one of the aforementioned meanings. Preferably, $N(R^{y\#})$-CH_2 and $N(R^{y\#})$-CH_2-CH_2, respectively, are bonded to the variable A via the nitrogen atom.

In a preferred embodiment of the invention Y is a moiety CH=CH-CH=, which may have 1 or 2 hydrogen atoms replaced by a radical R^y, wherein the radicals R^y may be identical or different, each having one of the aforementioned meanings.

The cyclic radical of formula I that includes the variable Y preferably has 0, 1 or 2 identical or different substituents R^y other than hydrogen and more preferably 0 or 1 substituent R^y other than hydrogen. Particularly preferred are compounds of formula I, wherein all substituents R^y are hydrogen.

Where a substituent R^y is present that is not hydrogen, it is preferably selected from OH, F, Cl, NH_2, CN, CF_3, CHF_2, O-CF_3, O-CHF_2, O-CH_2F, C_1-C_6-alkyl, C_3-C_7-cycloalkyl, C_1-C_6-alkylamino, C_1-C_6-dialkylamino, pyrrolidinyl,

piperidinyl, morpholinyl, imidazolyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-alkoxy-C_1-C_4-alkyl, $CONR^{y2}R^{y3}$, $SO_2NR^{y2}R^{y3}$, NH-SO_2-R^{y4}, -$(CH_2)_p$-$NR^{y6}R^{y7}$, NH-CO-R^{y5}, in which p is 0, 1, 2, 3, 4, or 5, and in which R^{y2}, R^{y3}, R^{y4}, R^{y5}, R^{y6}, R^{y7} have the aforementioned meanings, preferably the meanings mentioned as preferred below, and are in particular H and C_1-C_6-alkyl,

phenyl, benzyl and O-benzyl, where the phenyl ring in the last 3 groups mentioned may have 1, 2 or 3 substituents selected from halogen, OH, SH, NO_2, COOH, C(O)NH_2, CHO, CN, NH_2, OCH_2COOH, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-haloalkyl, C_1-C_6-alkoxy, C_1-C_6-haloalkoxy, C_1-C_6-alkylthio, C_1-C_6-haloalkylthio, CO-C_1-C_6-alkyl, CO-O-C_1-C_6-alkyl, NH-C_1-C_6-alkyl, NHCHO, NH-C(O)C_1-C_6-alkyl, and SO_2-C_1-C_6-alkyl.

In particular, R^y that is not hydrogen, is OH, F, Cl, NH_2, CN, CF_3, CHF_2, O-CF_3, O-CHF_2, O-CH_2F, C_1-C_6-alkyl, C_3-C_7-cycloalkyl, C_1-C_6-alkylamino, C_1-C_6-dialkylamino, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, imidazolyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-alkoxy-C_1-C_4-alkyl, CONH-C_1-C_6-alkyl, $SO_2N(C_1$-C_6-alkyl$)_2$, NH-SO_2-C_1-C_6-alkyl, NH-CO-C_1-C_6-alkyl, $(CH_2)_p$-$N(C_1$-C_6-alkyl$)_2$, in which p is 2, 3 or 4.

R^y that is not hydrogen, is particularly preferably F, Cl, CN, CF_3, CHF_2, O-CF_3, O-CHF_2, O-CH_2F or C_1-C_3-alkyl.

Where a substituent $R^{y\#}$ is present that is not hydrogen, it is preferably selected from NH_2, CN, CF_3, CHF_2, O-CF_3, O-CHF_2, O-CH_2F, C_1-C_6-alkyl, C_3-C_7-cycloalkyl, C_1-C_6-alkylamino, C_1-C_6-dialkylamino, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, imidazolyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-alkoxy-C_1-C_4-alkyl, $CONR^{y2}R^{y3}$, $SO_2NR^{y2}R^{y3}$, NH-SO_2-R^{y4}, -$(CH_2)_p$-$NR^{y6}R^{y7}$, NH-CO-R^{y5}, in which p is 0, 1, 2, 3, 4, or 5, and in which R^{y2}, R^{y3}, R^{y4}, R^{y5}, R^{y6}, R^{y7} have the aforementioned meanings, preferably the meanings mentioned as preferred below, and are in particular H and C_1-C_6-alkyl,

phenyl, benzyl and O-benzyl, where the phenyl ring in the last 3 groups mentioned may have 1, 2 or 3 substituents selected from halogen, OH, SH, NO_2,

COOH, $C(O)NH_2$, CHO, CN, NH_2, OCH_2COOH, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-haloalkyl, C_1-C_6-alkoxy, C_1-C_6-haloalkoxy, C_1-C_6-alkylthio, C_1-C_6-haloalkylthio, CO-C_1-C_6-alkyl, CO-O-C_1-C_6-alkyl, NH-C_1-C_6-alkyl, NHCHO, NH-$C(O)C_1$-C_6-alkyl, and SO_2-C_1-C_6-alkyl.

In particular, $R^{y\#}$ that is not hydrogen, is NH_2, CN, CF_3, CHF_2, O-CF_3, O-CHF_2, O-CH_2F, C_1-C_6-alkyl, C_3-C_7-cycloalkyl, C_1-C_6-alkylamino, C_1-C_6-dialkylamino, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, imidazolyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-alkoxy-C_1-C_4-alkyl, CONH-C_1-C_6-alkyl, $SO_2N(C_1$-C_6-alkyl$)_2$, NH-SO_2-C_1-C_6-alkyl, NH-CO-C_1-C_6-alkyl, $(CH_2)_p$-$N(C_1$-C_6-alkyl$)_2$, in which p is 2, 3 or 4.

$R^{y\#}$ that is not hydrogen, is particularly preferably CF_3, CHF_2 or C_1-C_3-alkyl.

More preferred are compounds of the formula I wherein:

Y is a moiety CH_2-CH_2 or CH_2-CH_2-CH_2, each optionally having 1 or 2 H-atoms replaced with identical or different radicals R^y,

Q is a single bond, a moiety CH_2 or CH_2-CH_2,

A is C=O,

R^1 is phenyl-C_1-C_4-alkyl, which is unsubstituted or carries 1, 2, 3 or 4 identical or different radicals R^{1c},

R^2 is phenyl or naphthyl, where phenyl and naphthyl may be unsubstituted or substituted with 1 or 2 identical or different radicals R^{2b},

X is $CONH_2$ or $CONHR^{x22}$, and

R^{3a} and R^{3b} are each OH or the group $CR^{3a}R^{3b}$ is a carbonyl group.

Also more preferred are compounds of the formula I wherein:

Y is a moiety CH_2-CH_2 or CH_2-CH_2-CH_2, each optionally having 1 or 2 H-atoms replaced with identical or different radicals R^y,

Q is a single bond, a moiety CH_2 or CH_2-CH_2,

A is C=O,

R^1 is C_3-C_8-alkyl,

R^2 is phenyl or naphthyl, where phenyl and naphthyl may be unsubstituted or

substituted with 1 or 2 identical or different radicals R^{2b},

X is $CONH_2$ or $CONHR^{x22}$, and

R^{3a} and R^{3b} are each OH or the group $CR^{3a}R^{3b}$ is a carbonyl group.

Also more preferred are compounds of the formula I wherein:

Y is a moiety CH_2-CH_2 or CH_2-CH_2-CH_2, each optionally having 1 or 2 H-atoms replaced with identical or different radicals R^y,

Q is a single bond, a moiety CH_2 or CH_2-CH_2,

A is C=O,

R^1 is phenyl-C_1-C_4-alkyl, which is unsubstituted or carries 1, 2, 3 or 4 identical or different radicals R^{1c},

R^2 is phenyl or naphthyl, where phenyl and naphthyl may be unsubstituted or substituted with 1 or 2 identical or different radicals R^{2b},

X is $C(=O)$-$N(R^{x4})NR^{x2}R^{x3}$, and

R^{3a} and R^{3b} are each OH or the group $CR^{3a}R^{3b}$ is a carbonyl group

Also more preferred are compounds of the formula I wherein:

Y is a moiety CH_2-CH_2 or CH_2-CH_2-CH_2, each optionally having 1 or 2 H-atoms replaced with identical or different radicals R^y,

Q is a single bond, a moiety CH_2 or CH_2-CH_2,

A is C=O,

R^1 is C_3-C_8-alkyl,

R^2 is phenyl or naphthyl, where phenyl and naphthyl may be unsubstituted or substituted with 1 or 2 identical or different radicals R^{2b},

X is $C(=O)$-$N(R^{x4})NR^{x2}R^{x3}$, and

R^{3a} and R^{3b} are each OH or the group $CR^{3a}R^{3b}$ is a carbonyl group.

Also more preferred are compounds of the formula I wherein:

Y is a moiety $N(R^{y\#})$-CH_2 or $N(R^{y\#})$-CH_2-CH_2, each optionally having 1 or 2 H-atoms replaced with identical or different radicals R^y,

Q is a single bond, a moiety CH_2 or CH_2-CH_2,

A is C=O,

R^1 is phenyl-C_1-C_4-alkyl, which is unsubstituted or carries 1, 2, 3 or 4 identical or

different radicals R^{1c},

R^2 is phenyl or naphthyl, where phenyl and naphthyl may be unsubstituted or substituted with 1 or 2 identical or different radicals R^{2b},

X is $CONH_2$ or $CONHR^{x22}$, and

R^{3a} and R^{3b} are each OH or the group $CR^{3a}R^{3b}$ is a carbonyl group.

Also more preferred are compounds of the formula I wherein:

Y is a moiety $N(R^{y\#})$-CH_2 or $N(R^{y\#})$-CH_2-CH_2, each optionally having 1 or 2 H-atoms replaced with identical or different radicals R^y, wherein $N(R^{y\#})$-CH_2 and $N(R^{y\#})$-CH_2-CH_2, respectively, are preferably bonded to the variable A via the nitrogen atom,

Q is a single bond, a moiety CH_2 or CH_2-CH_2,

A is C=O,

R^1 is C_3-C_8-alkyl,

R^2 is phenyl or naphthyl, where phenyl and naphthyl may be unsubstituted or substituted with 1 or 2 identical or different radicals R^{2b},

X is $CONH_2$ or $CONHR^{x22}$, and

R^{3a} and R^{3b} are each OH or the group $CR^{3a}R^{3b}$ is a carbonyl group.

Also more preferred are compounds of the formula I wherein:

Y is a moiety CH=CH-CH=, optionally having 1 or 2 H-atoms replaced with identical or different radicals R^y,

Q is a single bond, a moiety CH_2 or CH_2-CH_2,

A is C=O,

R^1 is phenyl-C_1-C_4-alkyl, which is unsubstituted or carries 1, 2, 3 or 4 identical or different radicals R^{1c},

R^2 is phenyl or naphthyl, where phenyl and naphthyl may be unsubstituted or substituted with 1 or 2 identical or different radicals R^{2b},

X is $CONH_2$ or $CONHR^{x22}$, and

R^{3a} and R^{3b} are each OH or the group $CR^{3a}R^{3b}$ is a carbonyl group.

Also more preferred are compounds of the formula I wherein:

Y is a moiety CH=CH-CH=, optionally having 1 or 2 H-atoms replaced with identical or different radicals R^y,

Q is a single bond, a moiety CH_2 or CH_2-CH_2,

A is C=O,

R^1 is C_3-C_8-alkyl,

R^2 is phenyl or naphthyl, where phenyl and naphthyl may be unsubstituted or substituted with 1 or 2 identical or different radicals R^{2b},

X is $CONH_2$ or $CONHR^{x22}$, and

R^{3a} and R^{3b} are each OH or the group $CR^{3a}R^{3b}$ is a carbonyl group.

Otherwise, the radicals 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} and R^{y7} have, unless otherwise indicated, independently of one another preferably one of the following meanings:

R^{ya}: C_1-C_4-alkoxy or C_1-C_4-haloalkoxy.

R^{yb}: halogen, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-alkoxy or C_1-C_4-haloalkoxy.

R^{yd}: F, Cl, OH, COOH, $C(O)NH_2$, CN, NH_2, OCH_2COOH, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-haloalkoxy, C_1-C_4-alkylthio, C_1-C_4-haloalkylthio, CO-C_1-C_4-alkyl, CO-O-C_1-C_4-alkyl, NH-C_1-C_4-alkyl, NH-C(O)C_1-C_4-alkyl or SO_2-C_1-C_4-alkyl.

R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, R^{y1} independently of one another: hydrogen, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-haloalkyl, phenyl, benzyl, hetaryl and hetarylmethyl, where phenyl and hetaryl in the last 4 radicals mentioned are unsubstituted or have 1, 2 or 3 substituents which are selected from halogen, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-alkoxy and C_1-C_4-haloalkoxy.

R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, R^{y2} independently of one another: hydrogen, C_1-C_6-alkyl, phenyl, benzyl, hetaryl and hetarylmethyl, where phenyl and hetaryl in the last 4 radicals mentioned

are unsubstituted or have 1, 2 or 3 substituents which are selected from halogen, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-alkoxy and C_1-C_4-haloalkoxy.

R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, R^{y3} independently of one another: hydrogen or C_1-C_6-alkyl,

or R^{a2} with R^{a3} (and likewise R^{b2} with R^{b3}, R^{c2} with R^{c3} and R^{y2} with R^{y3}) together with the nitrogen atom to which they are bonded are a morpholine, piperidine, pyrrolidine, azetidine or piperazine residue, where the last 5 radicals mentioned are unsubstituted or may carry 1, 2, 3 or 4 radicals selected from C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-alkoxy or C_1-C_4-haloalkoxy.

R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, R^{y4} independently of one another: C_1-C_6-alkyl, phenyl, benzyl, hetaryl and hetarylmethyl, where phenyl and hetaryl in the last 4 radicals mentioned are unsubstituted or have 1, 2 or 3 substituents which are selected from halogen, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-alkoxy and C_1-C_4-haloalkoxy.

R^{a5}, R^{b5}, R^{c5}, R^{y5} independently of one another: hydrogen, C_1-C_6-alkyl, phenyl, benzyl, hetaryl and hetarylmethyl, where phenyl and hetaryl in the last 4 radicals mentioned are unsubstituted or have 1, 2 or 3 substituents which are selected from halogen, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-alkoxy and C_1-C_4-haloalkoxy.

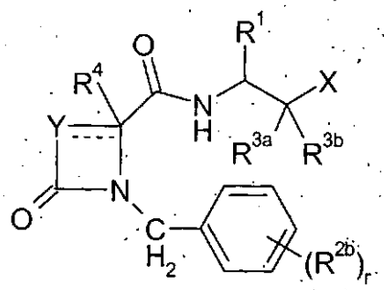
R^{a6}, R^{b6}, R^{c6}, R^{y6} independently of one another: hydrogen, C_1-C_6-alkyl, phenyl, benzyl, hetaryl and hetarylmethyl, where phenyl and hetaryl in the last 4 radicals mentioned are unsubstituted or have 1, 2 or 3 substituents which are selected from halogen, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-alkoxy and C_1-C_4-haloalkoxy.

R^{a7}, R^{b7}, R^{c7}, R^{y7} independently of one another: hydrogen or C_1-C_6-alkyl,

or R^{a6} with R^{a7} (and likewise R^{b6} with R^{b7}, R^{c6} with R^{c7} and R^{y6} with R^{y7}) together with the nitrogen atom to which they are bonded are a morpholine, piperidine, pyrrolidine, azetidine or piperazine residue, where the last 5 radicals mentioned are unsubstituted or may carry 1, 2, 3 or 4 radicals selected from C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_1-C_4-

alkoxy or C_1-C_4-haloalkoxy.

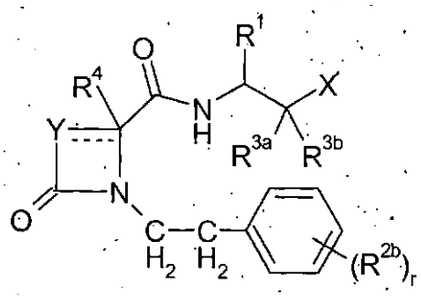
Preferred among the carboxamide compounds of the invention of the formula I are those compounds which correspond to the general formula Ia,



(Ia)

in which X, Y, R^1, R^{3a}, R^{3b}, R^4 and R^{2b} have the aforementioned meanings, in particular the meanings mentioned as preferred, and r is an integer from 0 to 4, preferably from 0 to 2, and particularly from 0 to 1. In formula Ia the variable Y is preferably a moiety CH_2-CH_2, CH_2-CH_2-CH_2, $N(R^{y\#})$-CH_2, $N(R^{y\#})$-CH_2-CH_2 or CH=CH-CH=, each optionally having 1 or 2, and preferably 1, H-atoms replaced with identical or different radicals R^y. Also preferred are the tautomers of Ia, the pharmaceutically suitable salts thereof and the tautomers thereof.

Also preferred among the carboxamide compounds of the invention of the formula I are those compounds which correspond to the general formula Ib,

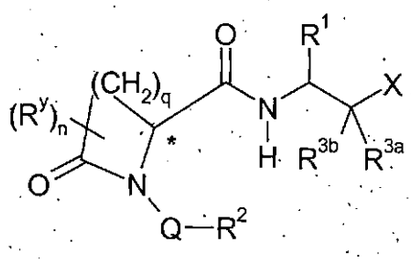


(Ib)

in which X, Y, R^1, R^{3a}, R^{3b}, R^4 and R^{2b} have the aforementioned meanings, in particular the meanings mentioned as preferred, and r is an integer from 0 to 4, preferably from 0 to 2, and particularly from 0 to 1. In formula Ib the variable Y is

preferably a moiety CH_2-CH_2, CH_2-CH_2-CH_2, N($R^{y\#}$)-CH_2, N($R^{y\#}$)-CH_2-CH_2 or CH=CH-CH=, each optionally having 1 or 2, and preferably 1, H-atoms replaced with identical or different radicals R^y. Also preferred are the tautomers of Ib, the pharmaceutically suitable salts thereof and the tautomers thereof.

Also preferred among the carboxamide compounds of the invention of the formula I are those compounds which correspond to the general formula I-A,



(I-A)

in which X, Q, R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b} and R^y have the aforementioned meanings, in particular the meanings mentioned as preferred, the variable n is 0, 1 or 2, preferably 0 or 1, and the variable q is 2 or 3, preferably 2. In formula 1-A Q is preferably a single bond, a moiety CH_2 or CH_2-CH_2 and particularly preferred a moiety CH_2 or CH_2-CH_2. The variable R^2 is preferably phenyl, which is unsubstituted or carries 1 to 4, preferably 1 to 2, identical or different radicals R^{2b}. In preferred compounds of formula I-A the carbon atom indicated with an asterisk has predominantly R-configuration. Also preferred are the tautomers of I-A, the pharmaceutically suitable salts thereof and the tautomers thereof.

In the compounds of the formula I-A the carbon atom indicated with an asterisk (*) is a center of chirality. Thus, the compounds I-A may have R-configuration or S-configuration with regard to this center of chirality. Mixtures of the stereoisomers of I-A containing almost equal amounts of the compounds wherein this center has R-configuration and compounds wherein this center has S-configuration are denominated as *rac*-compounds, while compounds where one configuration significantly dominates are denominated as R-compound and S-compound, respectively.

Preferred examples of compounds of the formula I-A comprise:

rac-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

rac-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(3-chlorobenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(3-chlorobenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(3-chlorobenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

rac-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(4-fluorobenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

(2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(4-fluorobenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(4-fluorobenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

rac-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(3-methoxybenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

(2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(3-methoxybenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(3-methoxybenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

rac-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(3-trifluoromethyl-benzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(3-trifluoromethyl-benzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(3-trifluoromethyl-benzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

rac-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(3-fluorobenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(3-fluorobenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(3-fluorobenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

rac-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-[2-(trifluoromethoxy)-benzyl]pyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-[2-(trifluoromethoxy)-benzyl]pyrrolidine-2-carboxamide,

(2S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-[2-(trifluoromethoxy)-benzyl]pyrrolidine-2-carboxamide,

rac-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(naphthalen-1-ylmethyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(naphthalen-1-ylmethyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(naphthalen-1-ylmethyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

rac-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(naphthalen-2-ylmethyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(naphthalen-2-ylmethyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(naphthalen-2-ylmethyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

rac-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-[3-(trifluoromethoxy)benzyl]-pyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-[3-(trifluoromethoxy)benzyl]pyrrolidine-2-carboxamide,

(2S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-[3-(trifluoromethoxy)benzyl]pyrrolidine-2-carboxamide,

rac-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-benzyl-6-oxopiperidine-2-carboxamide,

(2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-benzyl-6-oxopiperidine-2-carboxamide,

(2S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-benzyl-6-oxopiperidine-2-carboxamide,

rac-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-phenylpyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-phenylpyrrolidine-2-carboxamide,

(2S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-phenylpyrrolidine-2-carboxamide,

rac-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(3-cyanobenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

(2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(3-cyanobenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(3-cyanobenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

rac-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-[2-(trifluoromethyl)benzyl]-pyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-[2-(trifluoromethyl)benzyl]-pyrrolidine-2-carboxamide,

(2S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-[2-(trifluoromethyl)benzyl]-pyrrolidine-2-carboxamide,

(2RS,4S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-benzyl-4-methyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2R,4S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-benzyl-4-methyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2S,4S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-benzyl-4-methyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

rac-1-benzyl-N-{3,4-dioxo-1-phenyl-4-[(pyridin-2-ylmethyl)amino]butan-2-yl}-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-1-benzyl-N-{3,4-dioxo-1-phenyl-4-[(pyridin-2-ylmethyl)amino]butan-2-yl}-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2S)-1-benzyl-N-{3,4-dioxo-1-phenyl-4-[(pyridin-2-ylmethyl)amino]butan-2-yl}-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

rac-1-benzyl-N-[4-(ethylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl]-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-1-benzyl-N-[4-(ethylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl]-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2S)-1-benzyl-N-[4-(ethylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl]-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

rac-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(3,5-dimethoxybenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(3,5-dimethoxybenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(3,5-dimethoxybenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

rac-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-(pyridin-4-ylmethyl)pyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-(pyridin-4-ylmethyl)pyrrolidine-2-carboxamide,

(2S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-(pyridin-4-ylmethyl)pyrrolidine-2-carboxamide,

rac-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(3,5-difluorobenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(3,5-difluorobenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(3,5-difluorobenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

rac-1-benzyl-N-(4-(methylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-1-benzyl-N-(4-(methylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2S)-1-benzyl-N-(4-(methylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

rac-1-benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(propylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-1-benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(propylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2S)-1-benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(propylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

rac-1-benzyl-N-(4-(cyclopropylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-1-benzyl-N-(4-(cyclopropylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2S)-1-benzyl-N-(4-(cyclopropylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

rac-1-benzyl-N-(4-(isobutylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-1-benzyl-N-(4-(isobutylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2S)-1-benzyl-N-(4-(isobutylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

rac-1-benzyl-N-(4-(cyclobutylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-1-benzyl-N-(4-(cyclobutylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2S)-1-benzyl-N-(4-(cyclobutylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

rac-1-benzyl-N-(4-(methoxyamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-1-benzyl-N-(4-(methoxyamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2S)-1-benzyl-N-(4-(methoxyamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

rac-1-benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(2-(pyridin-2-yl)ethylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-1-benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(2-(pyridin-2-yl)ethylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2S)-1-benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(2-(pyridin-2-yl)ethylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

rac-1-benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(3-(pyridin-2-yl)propylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-1-benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(3-(pyridin-2-yl)propylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2S)-1-benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(3-(pyridin-2-yl)propylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

rac-1-benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(3-phenylpropylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-1-benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(3-phenylpropylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2S)-1-benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(3-phenylpropylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

rac-1-benzyl-N-(4-(ethyl(methyl)amino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-1-benzyl-N-(4-(ethyl(methyl)amino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2S)-1-benzyl-N-(4-(ethyl(methyl)amino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

rac-1-benzyl-N-(4-(2-chlorobenzylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-1-benzyl-N-(4-(2-chlorobenzylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2S)-1-benzyl-N-(4-(2-chlorobenzylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

rac-N-(4-(cyclopropylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-(2-(trifluoromethyl)benzyl)pyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-N-(4-(cyclopropylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-(2-(trifluoromethyl)benzyl)pyrrolidine-2-carboxamide,

(2S)-N-(4-(cyclopropylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-(2-(trifluoromethyl)benzyl)pyrrolidine-2-carboxamide,

rac-N-(4-(ethylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-(2-(trifluoromethyl)benzyl)pyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-N-(4-(ethylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-(2-(trifluoromethyl)benzyl)pyrrolidine-2-carboxamide,

(2S)-N-(4-(ethylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-(2-(trifluoromethyl)benzyl)pyrrolidine-2-carboxamide,

rac-N-(4-(benzylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-(2-(trifluoromethyl)benzyl)pyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-N-(4-(benzylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-(2-(trifluoromethyl)benzyl)pyrrolidine-2-carboxamide,

(2S)-N-(4-(benzylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-(2-(trifluoromethyl)benzyl)pyrrolidine-2-carboxamide,

rac-N-(4-(isopropylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-(2-(trifluoromethyl)benzyl)pyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-N-(4-(isopropylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-(2-(trifluoromethyl)benzyl)pyrrolidine-2-carboxamide,

(2S)-N-(4-(isopropylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-(2-(trifluoromethyl)benzyl)pyrrolidine-2-carboxamide,

rac-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(2-(pyridin-2-yl)ethylamino)butan-2-yl)-5-oxo-1-(2-(trifluoromethyl)benzyl)pyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(2-(pyridin-2-yl)ethylamino)butan-2-yl)-5-oxo-1-(2-(trifluoromethyl)benzyl)pyrrolidine-2-carboxamide,

(2S)-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(2-(pyridin-2-yl)ethylamino)butan-2-yl)-5-oxo-1-(2-(trifluoromethyl)benzyl)pyrrolidine-2-carboxamide,

rac-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(3-(pyridin-2-yl)propylamino)butan-2-yl)-5-oxo-1-(2-(trifluoromethyl)benzyl)pyrrolidine-2-carboxamide

(2R)-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(3-(pyridin-2-yl)propylamino)butan-2-yl)-5-oxo-1-(2-(trifluoromethyl)benzyl)pyrrolidine-2-carboxamide,

(2S)-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(3-(pyridin-2-yl)propylamino)butan-2-yl)-5-oxo-1-(2-(trifluoromethyl)benzyl)pyrrolidine-2-carboxamide,

rac-N-(4-(ethylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(2-methoxy-6-(trifluoromethyl)benzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-N-(4-(ethylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(2-methoxy-6-(trifluoromethyl)benzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2S)-N-(4-(ethylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(2-methoxy-6-(trifluoromethyl)benzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

rac-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(pyridin-2-ylmethylamino)butan-2-yl)-1-(2-methoxy-6-(trifluoromethyl)benzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(pyridin-2-ylmethylamino)butan-2-yl)-1-(2-methoxy-6-(trifluoromethyl)benzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2S)-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(pyridin-2-ylmethylamino)butan-2-yl)-1-(2-methoxy-6-(trifluoromethyl)benzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

rac-N-(4-(benzylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(2-methoxy-6-(trifluoromethyl)benzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-N-(4-(benzylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(2-methoxy-6-(trifluoromethyl)benzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2S)-N-(4-(benzylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(2-methoxy-6-(trifluoromethyl)benzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

rac-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(2-(pyridin-2-yl)ethylamino)butan-2-yl)-5-oxo-1-(2-(trifluoromethoxy)benzyl)pyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(2-(pyridin-2-yl)ethylamino)butan-2-yl)-5-oxo-1-(2-(trifluoromethoxy)benzyl)pyrrolidine-2-carboxamide,

(2S)-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(2-(pyridin-2-yl)ethylamino)butan-2-yl)-5-oxo-1-(2-(trifluoromethoxy)benzyl)pyrrolidine-2-carboxamide,

rac-1-(2-chlorobenzyl)-N-(4-(cyclopropylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-1-(2-chlorobenzyl)-N-(4-(cyclopropylamino)-3;4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2S)-1-(2-chlorobenzyl)-N-(4-(cyclopropylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

rac-1-(2-chlorobenzyl)-N-(4-(ethylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-1-(2-chlorobenzyl)-N-(4-(ethylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2S)-1-(2-chlorobenzyl)-N-(4-(ethylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

rac-N-(4-(cyclopropylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(2,6-difluorobenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-N-(4-(cyclopropylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(2,6-difluorobenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2S)-N-(4-(cyclopropylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(2,6-difluorobenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

rac-1-(2,6-difluorobenzyl)-N-(4-(ethylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-1-(2,6-difluorobenzyl)-N-(4-(ethylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2S)-1-(2,6-difluorobenzyl)-N-(4-(ethylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

rac-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-[2-methoxy-6-(trifluoromethyl)benzyl]pyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-[2-methoxy-6-(trifluoromethyl)benzyl]pyrrolidine-2-carboxamide,

(2S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-[2-methoxy-6-(trifluoromethyl)benzyl]pyrrolidine-2-carboxamide,

rac-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-(2,6-difluorobenzyl)pyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-(2,6-difluorobenzyl)pyrrolidine-2-carboxamide,

(2S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-(2,6-difluorobenzyl)pyrrolidine-2-carboxamide,

rac-1-benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(2-phenylethylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-1-benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(2-phenylethylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2S)-1-benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(2-phenylethylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

rac-1-benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(thiazol-5-ylmethylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-1-benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(thiazol-5-ylmethylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

(2S)-1-benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(thiazol-5-ylmethylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

rac-N-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylmethylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-N-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylmethylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2S)-N-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylmethylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

rac-1-benzyl-N-(4-morpholino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-1-benzyl-N-(4-morpholino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2S)-1-benzyl-N-(4-morpholino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

rac-N-(4-(ethylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-(4-(trifluoromethyl)benzyl)pyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-N-(4-(ethylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-(4-(trifluoromethyl)benzyl)pyrrolidine-2-carboxamide,

(2S)-N-(4-(ethylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-(4-(trifluoromethyl)benzyl)pyrrolidine-2-carboxamide,

rac-1-benzyl-N-(4-(cyclohexylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-1-benzyl-N-(4-(cyclohexylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2S)-1-benzyl-N-(4-(cyclohexylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

rac-N-(4-(2-benzoylhydrazinyl)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-N-(4-(2-benzoylhydrazinyl)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2S)-N-(4-(2-benzoylhydrazinyl)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

rac-N-(4-(cyclopropylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-(4-(trifluoromethyl)benzyl)pyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-N-(4-(cyclopropylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-(4-(trifluoromethyl)benzyl)pyrrolidine-2-carboxamide,

(2S)-N-(4-(cyclopropylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-(4-(trifluoromethyl)benzyl)pyrrolidine-2-carboxamide,

rac-1-benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(thiazol-2-ylmethylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-1-benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(thiazol-2-ylmethylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2S)-1-benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(thiazol-2-ylmethylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

rac-1-benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(thiophen-2-ylmethylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-1-benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(thiophen-2-ylmethylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2S)-1-benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(thiophen-2-ylmethylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

rac-N-(4-(cyclopropylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(2,6-dichlorobenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-N-(4-(cyclopropylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(2,6-dichlorobenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2S)-N-(4-(cyclopropylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(2,6-dichlorobenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

rac-1-(2,6-dichlorobenzyl)-N-(4-(ethylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-1-(2,6-dichlorobenzyl)-N-(4-(ethylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2S)-1-(2,6-dichlorobenzyl)-N-(4-(ethylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

rac-1-benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(pyridin-4-ylmethylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-1-benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(pyridin-4-ylmethylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2S)-1-benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(pyridin-4-ylmethylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

rac-1-benzyl-N-(4-(oxazol-2-ylmethylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-1-benzyl-N-(4-(oxazol-2-ylmethylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2S)-1-benzyl-N-(4-(oxazol-2-ylmethylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

rac-1-benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(phenylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-1-benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(phenylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(S)-1-benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(phenylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

rac-N-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-N-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2S)-N-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

rac-1-benzyl-N-(4-(4-fluorobenzylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-1-benzyl-N-(4-(4-fluorobenzylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2S)-1-benzyl-N-(4-(4-fluorobenzylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

rac-1-benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(4-(trifluoromethyl)benzylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-1-benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(4-(trifluoromethyl)benzylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2S)-1-benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(4-(trifluoromethyl)benzylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

rac-1-benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(((R)-tetrahydrofuran-2-yl)methylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-1-benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(((R)-tetrahydrofuran-2-yl)methylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2S)-1-benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(((R)-tetrahydrofuran-2-yl)methylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

rac-1-benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(((S)-tetrahydrofuran-2-yl)methylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-1-benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(((S)-tetrahydrofuran-2-yl)methylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2S)-1-benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(((S)-tetrahydrofuran-2-yl)methylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

rac-1-benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(2-(thiophen-3-yl)ethylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-1-benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(2-(thiophen-3-yl)ethylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2S)-1-benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(2-(thiophen-3-yl)ethylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

rac-1-benzyl-N-(4-(furan-2-ylmethylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-1-benzyl-N-(4-(furan-2-ylmethylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2S)-1-benzyl-N-(4-(furan-2-ylmethylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

rac-1-benzyl-N-(4-(2-benzylhydrazinyl)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

(2R)-1-benzyl-N-(4-(2-benzylhydrazinyl)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

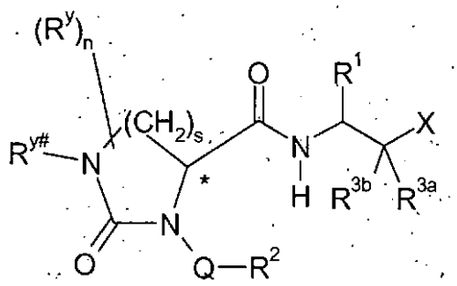
(2S)-1-benzyl-N-(4-(2-benzylhydrazinyl)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

rac-N-(4-(cyclopropylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(2-methoxy-6-(trifluoromethyl)benzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

(2R)-N-(4-(cyclopropylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(2-methoxy-6-(trifluoromethyl)benzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide and

(2S)-N-(4-(cyclopropylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(2-methoxy-6-(trifluoromethyl)benzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide.

Also preferred among the carboxamide compounds of the invention of the formula I are those compounds which correspond to the general formula I-B,



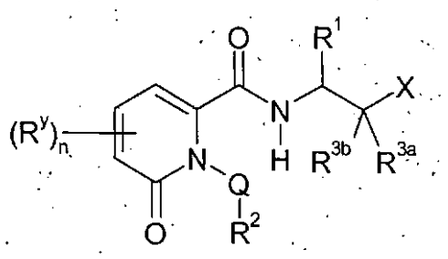
(I-B)

in which X, Q, R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^y and $R^{y\#}$ have the aforementioned meanings, in particular the meanings mentioned as preferred, the variable n is 0, 1 or 2, preferably 0 or 1, and the variable s is 1 or 2, preferably 1. In formula 1-B Q is preferably a single bond, a moiety CH_2 or CH_2-CH_2 and particularly preferred a moiety CH_2 or CH_2-CH_2. The variable R^2 is preferably phenyl, which is unsubstituted or carries 1 to 4, preferably 1 to 2, identical or different radicals R^{2b}. In preferred compounds of formula I-B the carbon atom indicated with an asterisk has predominantly R-configuration. Also preferred are the tautomers of I-B, the pharmaceutically suitable salts thereof and the tautomers thereof.

In the compounds of the formula I-B the carbon atom indicated with an asterisk (*) is a center of chirality. Thus, the compounds I-B may have R-configuration or S-configuration with regard to this center of chirality. Mixtures of the stereoisomers of I-A containing almost equal amounts of the compounds wherein this center has R-configuration and compounds wherein this center has S-configuration are denominated as *rac*-compounds, while compounds where one configuration significantly dominates are denominated as R-compound and S-compound, respectively.

Preferred examples of compounds of the formula I-B comprise:
rac-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-3-benzyl-1-methyl-2-oxoimidazolidine-4-carboxamide,
(4R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-3-benzyl-1-methyl-2-oxoimidazolidine-4-carboxamide,
(4S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-3-benzyl-1-methyl-2-oxoimidazolidine-4-carboxamide.

Also preferred among the carboxamide compounds of the invention of the formula I are those compounds which correspond to the general formula I-C,



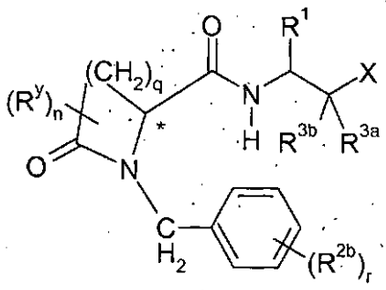
(I-C)

in which X, Q, R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b} and R^y have the aforementioned meanings, in particular the meanings mentioned as preferred, the variable n is 0, 1 or 2, and preferably 0 or 1. In formula 1-C Q is preferably a single bond, a moiety CH_2 or CH_2-CH_2 and particularly preferred a moiety CH_2 or CH_2-CH_2. The variable R^2 is preferably phenyl, which is unsubstituted or carries 1 to 4, preferably 1 to 2, identical or different radicals R^{2b}. Also preferred are the tautomers of I-C, the pharmaceutically suitable salts thereof and the tautomers thereof.

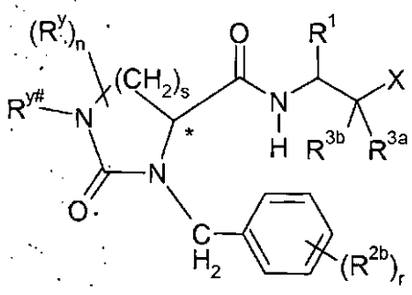
Preferred examples of compounds of formula I-C comprise:
N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-benzyl-6-oxo-1,6-dihydropyridine-2-carboxamide.

Preferred examples of compounds of formula I, wherein Y is CH_2-CH_2, A is SO_2 and Q is CH_2 comprise:
N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-2-benzylisothiazolidine-3-carboxamide 1,1-dioxide,
(3R)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-2-benzylisothiazolidine-3-carboxamide 1,1-dioxide and
(3S)-N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-2-benzylisothiazolidine-3-carboxamide 1,1-dioxide.

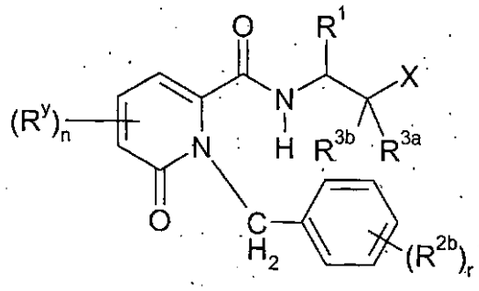
In turn preferred among the carboxamide compounds of the invention of the formula I-A are compounds which correspond to the general formulae Ia-A, Ia-B or Ia-C,



(Ia-A)



(Ia-B)

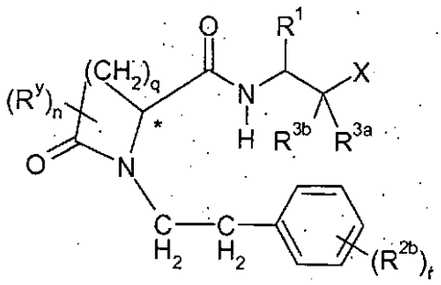


(Ia-C)

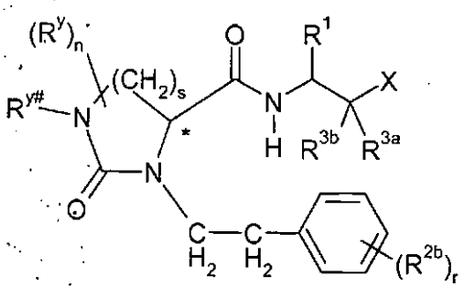
in which n, q, s, r, R^y, $R^{y\#}$, R^{2b}, X, R^1, R^{3a} and R^{3b} have the aforementioned meanings,

in particular those mentioned as preferred.

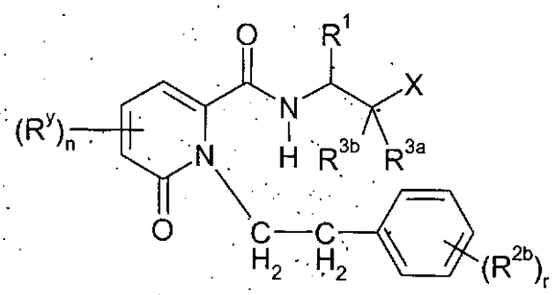
In turn preferred among the carboxamide compounds of the invention of the formula I-B are compounds which correspond to the general formulae Ib-A, Ib-B or IB-C,



(Ib-A)



(Ib-B)

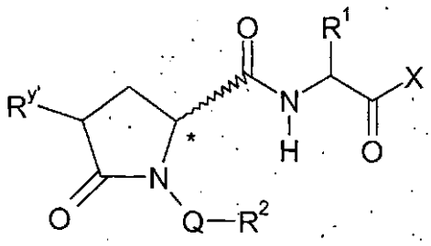


(Ib-C)

in which n, q, r, s, R^y, $R^{y\#}$, R^{2b}, X, R^1, R^{3a} and R^{3b} have the aforementioned meanings, in particular those mentioned as preferred.

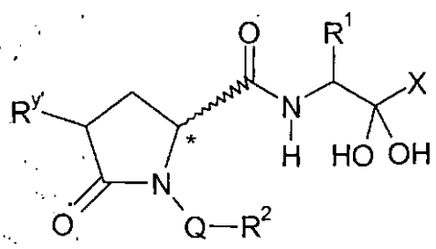
The compounds of the general formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', which are indicated in Tables 1 to 228 below and in which $CR^{3a}R^{3b}$ is a carbonyl function or a $C(OH)_2$ group, and their tautomers, prodrugs and pharmaceutically acceptable salts, represent per se preferred embodiments of the present invention. Formulae I-A'.*rac*, I-A".*rac*, I-B'.*rac* and I-B".*rac* depict carboxamide compounds I-A and I-B that have predominantly R/S-configuration at the carbon atom indicated with an asterisk, as illustrated by the zigzag lines. Formulae I-A'.*R*, I-A".*R*, I-B'.*R* and I-B".*R*, on the other hand, depict carboxamide compounds

I-A and I-B that have predominantly R-configuration at the corresponding carbon atom, as illustrated by the dashed-wedged lines. The asterisk indicates the stereocenter. The meanings for R^1 and R^2 indicated in Table A below represent embodiments of the invention which are likewise preferred independently of one another and especially in combination.

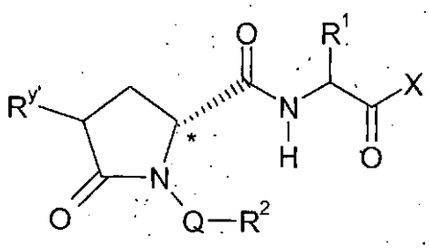


$CR^{3a}R^{3b}$ = C=O

(I-A'.*rac*)

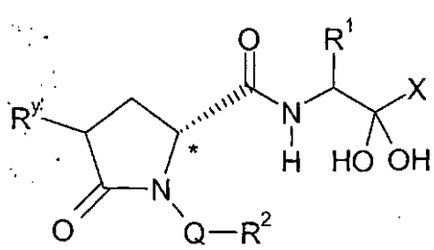


$CR^{3a}R^{3b}$ = $C(OH)_2$

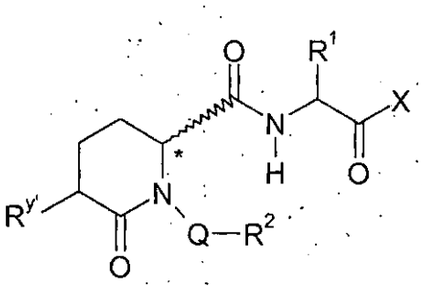


$CR^{3a}R^{3b}$ = C=O

(I-A'.*R*)

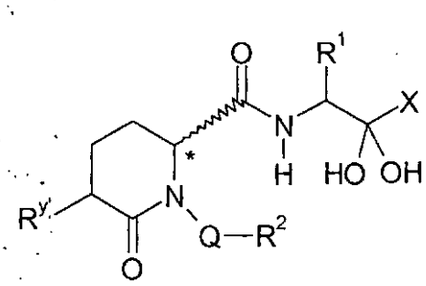


$CR^{3a}R^{3b}$ = $C(OH)_2$

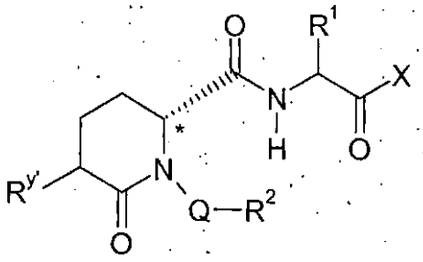


$CR^{3a}R^{3b}$ = C=O

(I-A".*rac*)

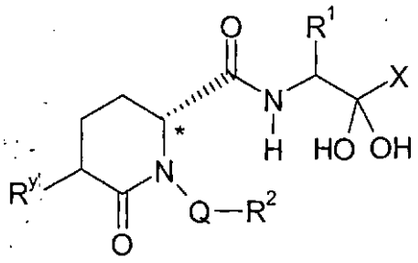


$CR^{3a}R^{3b}$ = $C(OH)_2$

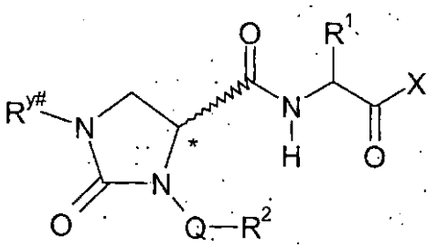


$CR^{3a}R^{3b}$ = C=O

(I-A".*R*)

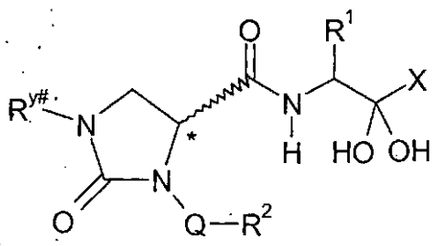


$CR^{3a}R^{3b}$ = $C(OH)_2$

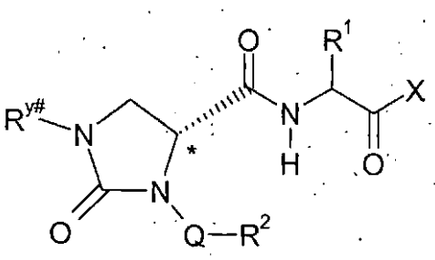


$CR^{3a}R^{3b}$ = C=O

(I-B'.*rac*)

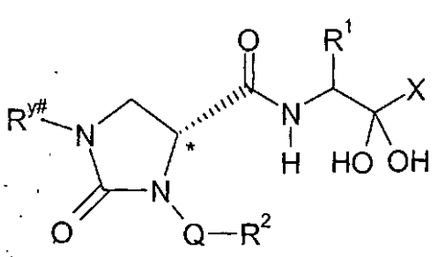


$CR^{3a}R^{3b}$ = $C(OH)_2$

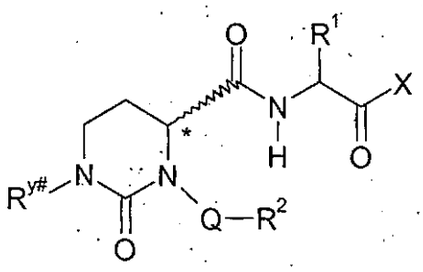


$CR^{3a}R^{3b}$ = C=O

(I-B'.*R*)

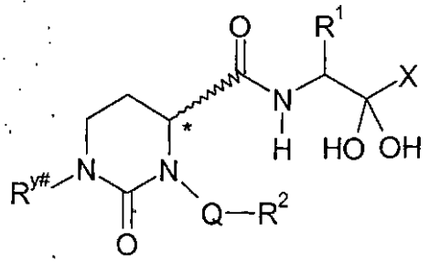


$CR^{3a}R^{3b}$ = $C(OH)_2$

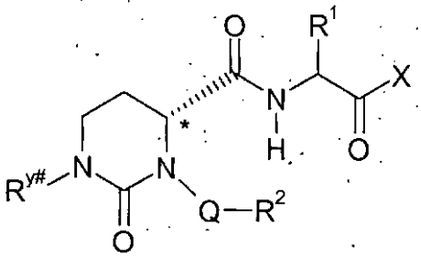


$CR^{3a}R^{3b}$ = C=O

(I-B".*rac*)

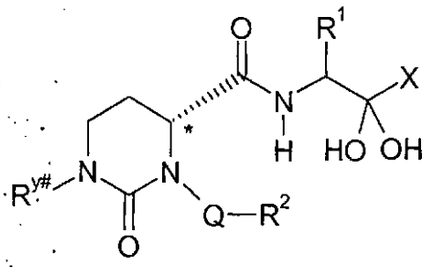


$CR^{3a}R^{3b}$ = $C(OH)_2$

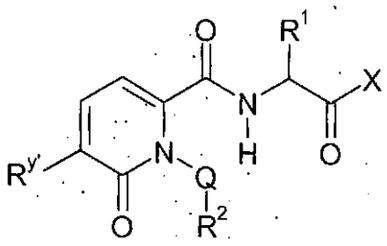


$CR^{3a}R^{3b}$ = C=O

(I-B".*R*)

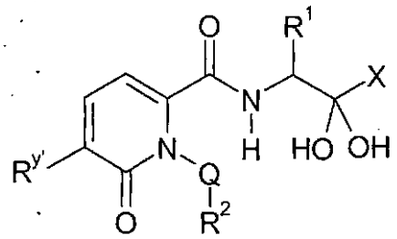


$CR^{3a}R^{3b}$ = $C(OH)_2$



$CR^{3a}R^{3b}$ = C=O

(I-C')



$CR^{3a}R^{3b}$ = $C(OH)_2$

Table 1

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is carbamoyl, $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is hydrogen, Q is a single bond, and the combination of R^1 and

R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 2

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is carbamoyl, $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CH_3, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 3

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is carbamoyl, $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CN, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 4

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is carbamoyl, $R^{y'}$ is Cl, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 5

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is carbamoyl, $R^{y'}$ is F, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 6

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is $-C(O)NHCH_3$, $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is hydrogen, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 7

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is $-C(O)NHCH_3$, $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CH_3, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 8

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is $-C(O)NHCH_3$, $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CN, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 9

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is $-C(O)NHCH_3$, $R^{y'}$ is Cl, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 10

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is $-C(O)NHCH_3$, $R^{y'}$ is F, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 11

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is carbamoyl, $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is hydrogen, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 12

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*,

I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is carbamoyl, $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CH_3, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 13

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is carbamoyl, $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CN, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 14

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is carbamoyl, $R^{y'}$ is Cl, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 15

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is carbamoyl, $R^{y'}$ is F, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 16

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is $-C(O)NHCH_3$, $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is hydrogen, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 17

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is $-C(O)NHCH_3$, $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CH_3, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2

for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 18:

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is $-C(O)NHCH_3$, $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CN, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 19:

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is $-C(O)NHCH_3$, $R^{y'}$ is Cl, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 20:

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is $-C(O)NHCH_3$, $R^{y'}$ is F, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 21:

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is carbamoyl, $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is hydrogen, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 22:

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is carbamoyl, $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CH_3, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 23

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is carbamoyl, $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CN, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 24

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is carbamoyl, $R^{y'}$ is Cl, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 25

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is carbamoyl, $R^{y'}$ is F, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 26

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is $-C(O)NHCH_3$, $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is hydrogen, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 27

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is $-C(O)NHCH_3$, $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CH_3, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 28

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is $-C(O)NHCH_3$, $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CN, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a

compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 29

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is $-C(O)NHCH_3$, $R^{y'}$ is Cl, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 30

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is $-C(O)NHCH_3$, $R^{y'}$ is F, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 31

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is carbamoyl, $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is hydrogen, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 32

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is carbamoyl, $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CH_3, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 33

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is carbamoyl, $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CN, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 34

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the

group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is carbamoyl, $R^{y'}$ is Cl, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 35

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is carbamoyl, $R^{y'}$ is F, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 36

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is $-C(O)NHCH_3$, $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is hydrogen, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 37

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is $-C(O)NHCH_3$, $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CH_3, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 38

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is $-C(O)NHCH_3$, $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CN, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 39

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is $-C(O)NHCH_3$, $R^{y'}$ is Cl, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 40

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is $-C(O)NHCH_3$, $R^{y'}$ is F, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 41

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is carbamoyl, $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is hydrogen, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 42

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is carbamoyl, $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CH_3, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 43

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is carbamoyl, $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CN, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 44

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is carbamoyl, $R^{y'}$ is Cl, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 45

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is carbamoyl, $R^{y'}$ is F, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 46

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is $-C(O)NHCH_3$, $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is hydrogen, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 47

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is $-C(O)NHCH_3$, $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CH_3, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 48

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is $-C(O)NHCH_3$, $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CN, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 49

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is $-C(O)NHCH_3$, $R^{y'}$ is Cl, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 50

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is $-C(O)NHCH_3$, $R^{y'}$ is F, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 51

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is carbamoyl, $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is hydrogen, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 52

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is carbamoyl, $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CH_3, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 53

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is carbamoyl, $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CN, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 54

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is carbamoyl, $R^{y'}$ is Cl, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 55

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is carbamoyl, $R^{y'}$ is F, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 56

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is -C(O)NHCH$_3$,

$R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is hydrogen, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 57:

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is -C(O)NHCH$_3$, $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CH_3, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 58:

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is -C(O)NHCH$_3$, $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CN, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 59:

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is -C(O)NHCH$_3$, $R^{y'}$ is Cl, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 60:

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is -C(O)NHCH$_3$, $R^{y'}$ is F, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 61:

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is -C(O)NHcyclopropyl, $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is hydrogen, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of

Table A.

Table 62

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is -C(O)NHcyclopropyl, $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CH_3, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 63

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is -C(O)NHcyclopropyl, $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CN, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 64.

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is-C(O)NHcyclopropyl, $R^{y'}$ is Cl, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 65.

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is -C(O)NHcyclopropyl, $R^{y'}$ is F, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 66.

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is -C(O)NHcyclopropyl, $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is hydrogen, Q is a single bond, and

the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 67

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is --C(O)NHcyclopropyl, $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CH_3, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 68

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is -C(O)NHcyclopropyl, $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CN, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 69

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is-C(O)NHcyclopropyl, $R^{y'}$ is Cl, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 70

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is -C(O)NHcyclopropyl, $R^{y'}$ is F, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A,

Table 71

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is

-C(O)NHcyclopropyl, $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is hydrogen, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 72

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is -C(O)NHcyclopropyl, $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CH_3, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 73

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is -C(O)NHcyclopropyl, $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CN, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 74

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is -C(O)NHcyclopropyl, $R^{y'}$ is Cl, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 75

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is -C(O)NHcyclopropyl, $R^{y'}$ is F, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 76

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is -C(O)NHcyclopropyl, $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is hydrogen, Q is CH_2, and the

combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 77

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is -C(O)NHcyclopropyl, $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CH_3, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 78

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is -C(O)NHcyclopropyl, $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CN, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 79

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is-C(O)NHcyclopropyl, $R^{y'}$ is Cl, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 80

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is -C(O)NHcyclopropyl, $R^{y'}$ is F, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 81

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is -C(O)NHcyclopropyl, $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is hydrogen, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of

Table A.

Table 82

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is -C(O)NHcyclopropyl, $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CH_3, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 83

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is -C(O)NHcyclopropyl, $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CN, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 84

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is -C(O)NHcyclopropyl, $R^{y'}$ is Cl, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 85

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is -C(O)NHcyclopropyl, $R^{y'}$ is F, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 86

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NHcyclopropyl, $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is hydrogen, Q is CH_2-CH_2, and the

combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 87

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NHcyclopropyl, $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CH_3, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 88

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NHcyclopropyl, $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CN, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 89

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NHcyclopropyl, $R^{y'}$ is Cl, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 90

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NHcyclopropyl, $R^{y'}$ is F, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 91

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(benzyl),

$R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is hydrogen, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 92

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(benzyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CH_3, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 93

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(benzyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CN, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 94

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(benzyl), $R^{y'}$ is Cl, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 95

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(benzyl), $R^{y'}$ is F, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 96

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(benzyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is hydrogen, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of

Table A.

Table 97

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(benzyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CH_3, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 98

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(benzyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CN, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 99

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(benzyl), $R^{y'}$ is Cl, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 100

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(benzyl), $R^{y'}$ is F, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 101

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(benzyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is hydrogen, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for

a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 102

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(benzyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CH_3, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 103

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(benzyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CN, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 104

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(benzyl), $R^{y'}$ is Cl, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 105

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(benzyl), $R^{y'}$ is F, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 106

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(benzyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is hydrogen, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 107

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(benzyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CH_3, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 108

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(benzyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CN, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 109

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(benzyl), $R^{y'}$ is Cl, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 110

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(benzyl), $R^{y'}$ is F, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 111

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(benzyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is hydrogen, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 112

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(benzyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CH_3, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 113

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(benzyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CN, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 114

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(benzyl), $R^{y'}$ is Cl, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 115

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(benzyl), $R^{y'}$ is F, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 116

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(benzyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is hydrogen, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 117

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*,

I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(benzyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CH_3, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 118

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(benzyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CN, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 119

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(benzyl), $R^{y'}$ is Cl, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 120

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(benzyl), $R^{y'}$ is F, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 121

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(4-trifluoromethylbenzyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is hydrogen, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 122

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*,

I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(4-trifluoromethylbenzyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CH_3, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 123

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(4-trifluoromethylbenzyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CN, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 124

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(4-trifluoromethylbenzyl), $R^{y'}$ is Cl, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 125

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(4-trifluoromethylbenzyl), $R^{y'}$ is F, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 126

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(4-trifluoromethylbenzyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is hydrogen, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 127

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(4-trifluoromethylbenzyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CH_3, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 128

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(4-trifluoromethylbenzyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CN, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 129

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(4-trifluoromethylbenzyl), $R^{y'}$ is Cl, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 130

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(4-trifluoromethylbenzyl), $R^{y'}$ is F, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 131

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(4-trifluoromethylbenzyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is hydrogen, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 132

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(4-trifluoromethylbenzyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CH_3, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 133

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(4-trifluoromethylbenzyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CN, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 134

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(4-trifluoromethylbenzyl), $R^{y'}$ is Cl, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 135

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(4-trifluoromethylbenzyl), $R^{y'}$ is F, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 136

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(4-trifluoromethylbenzyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is hydrogen, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 137

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(4-trifluoromethylbenzyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CH_3, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 138

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(4-trifluoromethylbenzyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CN, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 139

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(4-trifluoromethylbenzyl), $R^{y'}$ is Cl, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 140

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(4-trifluoromethylbenzyl), $R^{y'}$ is F, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 141

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(4-trifluoromethylbenzyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is hydrogen, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 142

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(4-trifluoromethylbenzyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CH_3, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 143

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(4-trifluoromethylbenzyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CN, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 144

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(4-trifluoromethylbenzyl), $R^{y'}$ is Cl, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 145

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(4-trifluoromethylbenzyl), $R^{y'}$ is F, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 146

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(4-trifluoromethylbenzyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is hydrogen, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 147

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(4-trifluoromethylbenzyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CH_3, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 148

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(4-trifluoromethylbenzyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CN, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 149

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(4-trifluoromethylbenzyl), $R^{y'}$ is Cl, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 150

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(4-trifluoromethylbenzyl), $R^{y'}$ is F, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 151

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(pyridin-4-ylmethyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is hydrogen, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of

Table A.

Table 152

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(pyridin-4-ylmethyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CH_3, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 153

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(pyridin-4-ylmethyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CN, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 154

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(pyridin-4-ylmethyl), $R^{y'}$ is Cl, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 155

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(pyridin-4-ylmethyl), $R^{y'}$ is F, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 156

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(pyridin-4-ylmethyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is hydrogen, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 157

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(pyridin-4-ylmethyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CH_3, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 158

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(pyridin-4-ylmethyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CN, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 159

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(pyridin-4-ylmethyl), $R^{y'}$ is Cl, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 160

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(pyridin-4-ylmethyl), $R^{y'}$ is F, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 161

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(pyridin-4-ylmethyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is hydrogen, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 162

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(pyridin-4-ylmethyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CH_3, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 163

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(pyridin-4-ylmethyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CN, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 164

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(pyridin-4-ylmethyl), $R^{y'}$ is Cl, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 165

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(pyridin-4-ylmethyl), $R^{y'}$ is F, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 166

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(pyridin-4-ylmethyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is hydrogen, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 167

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(pyridin-4-ylmethyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CH_3, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 168

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(pyridin-4-ylmethyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CN, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 169

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(pyridin-4-ylmethyl), $R^{y'}$ is Cl, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 170

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(pyridin-4-ylmethyl), $R^{y'}$ is F, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 171

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(pyridin-4-ylmethyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is hydrogen, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 172

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(pyridin-4-ylmethyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CH_3, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 173

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(pyridin-4-ylmethyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CN, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 174

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(pyridin-4-ylmethyl), $R^{y'}$ is Cl, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 175

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(pyridin-4-ylmethyl), $R^{y'}$ is F, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 176

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(pyridin-4-ylmethyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is hydrogen, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 177

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(pyridin-4-ylmethyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CH_3, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 178

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(pyridin-4-ylmethyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CN, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 179

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(pyridin-4-ylmethyl), $R^{y'}$ is Cl, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 180

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(pyridin-4-ylmethyl), $R^{y'}$ is F, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 181

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(phenylpropyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is H, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 182

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(phenylpropyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is H, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 183

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(phenylpropyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is H, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 184

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(phenylpropyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is H, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 185

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(phenylpropyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is H, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 186

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(phenylpropyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is H, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 187

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(phenylpropyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CH_3, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 188

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(phenylpropyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CH_3, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 189

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(phenylpropyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CH_3, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 190

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(phenylpropyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CH_3, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 191

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is

C(O)NH(phenylpropyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CH_3, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 192

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(phenylpropyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CH_3, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 193

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(pyridin-2-ylpropyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is H, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 194

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(pyridin-2-ylpropyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is H, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 195

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(pyridin-2-ylpropyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is H, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 196

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is

C(O)NH(pyridin-2-ylpropyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is H, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 197

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(pyridin-2-ylpropyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is H, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 198

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(pyridin-2-ylpropyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is H, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 199

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(pyridin-2-ylpropyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CH_3, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 200

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(pyridin-2-ylpropyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CH_3, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 201

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*,

I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(pyridin-2-ylpropyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CH_3, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 202

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(pyridin-2-ylpropyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CH_3, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 203

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(pyridin-2-ylpropyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CH_3, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 204

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(pyridin-2-ylpropyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CH_3, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 205

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(pyridin-3-ylpropyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is H, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 206

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(pyridin-3-ylpropyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is H, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 207

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(pyridin-3-ylpropyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is H, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 208

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(pyridin-3-ylpropyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is H, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 209

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(pyridin-3-ylpropyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is H, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 210

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(pyridin-3-ylpropyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is H, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 211

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(pyridin-3-ylpropyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CH_3, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 212

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(pyridin-3-ylpropyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CH_3, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 213

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(pyridin-3-ylpropyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CH_3, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 214

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(pyridin-3-ylpropyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CH_3, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 215

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(pyridin-3-ylpropyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CH_3, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 216

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(pyridin-3-ylpropyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CH_3, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 217

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(pyridin-4-ylpropyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is H, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 218

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(pyridin-4-ylpropyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is H, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 219

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(pyridin-4-ylpropyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is H, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 220

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(pyridin-4-ylpropyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is H, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 221

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(pyridin-4-ylpropyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is H, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 222

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(pyridin-4-ylpropyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is H, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 223

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(pyridin-4-ylpropyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CH_3, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 224

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(pyridin-4-ylpropyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CH_3, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 225

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is C=O, X is C(O)NH(pyridin-4-ylpropyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CH_3, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 226

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(pyridin-4-ylpropyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CH_3, Q is a single bond, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 227

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(pyridin-4-ylpropyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CH_3, Q is CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table 228

Compounds of the formulae I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* and I-C', in which the group $C(R^{3a}R^{3b})$ is $C(OH)_2$, X is C(O)NH(pyridin-4-ylpropyl), $R^{y'}$ and $R^{y\#}$, respectively, is CH_3, Q is CH_2-CH_2, and the combination of R^1 and R^2 for a compound in each case corresponds to one line of Table A.

Table A

No.	R^1	R^2
A-1	n-Butyl	Phenyl
A-2	n-Butyl	2-Methylphenyl
A-3	n-Butyl	2-Methoxyphenyl
A-4	n-Butyl	2-Chlorophenyl
A-5	n-Butyl	2-Fluorophenyl
A-6	n-Butyl	2-Trifluoromethylphenyl
A-7	n-Butyl	2-Trifluoromethoxyphenyl
A-8	n-Butyl	3-Methylphenyl

No.	R^1	R^2
A-9	n-Butyl	3-Methoxyphenyl
A-10	n-Butyl	3-Chlorophenyl
A-11	n-Butyl	3-Fluorophenyl
A-12	n-Butyl	3-Trifluoromethylphenyl
A-13	n-Butyl	3-Trifluoromethoxyphenyl
A-14	n-Butyl	3-Cyanophenyl
A-15	n-Butyl	3-[(Phenylmethyl)oxy]phenyl
A-16	n-Butyl	3-Morpholin-4-ylphenyl
A-17	n-Butyl	3-Pyrrolidin-1-ylphenyl
A-18	n-Butyl	4-Methylphenyl
A-19	n-Butyl	4-(1-Methylethyl)phenyl
A-20	n-Butyl	4-Methoxyphenyl
A-21	n-Butyl	4-Chlorophenyl
A-22	n-Butyl	4-Fluorophenyl
A-23	n-Butyl	4-Trifluoromethylphenyl
A-24	n-Butyl	4-Diethylaminophenyl
A-25	n-Butyl	4-[(Diethylamino)methyl]phenyl
A-26	n-Butyl	4-Cyanophenyl
A-27	n-Butyl	4-(Piperidin-1-yl)phenyl
A-28	n-Butyl	4-(4-Methylpiperazin-1-yl)phenyl
A-29	n-Butyl	4-Pyrrolidin-1-ylphenyl
A-30	n-Butyl	4-(1H-Imidazol-1-yl)phenyl
A-31	n-Butyl	4-Morpholin-4-ylphenyl
A-32	n-Butyl	2,4-Difluorophenyl
A-33	n-Butyl	2,6-Difluorophenyl
A-34	n-Butyl	3,5-Difluorophenyl
A-35	n-Butyl	2,4-Dichlorophenyl
A-36	n-Butyl	2,6-Dichlorophenyl
A-37	n-Butyl	3,5-Dichlorophenyl
A-38	n-Butyl	2,4-Dimethoxyphenyl

No.	R^1	R^2
A-39	n-Butyl	2,6-Dimethoxyphenyl
A-40	n-Butyl	3,5-Dimethoxyphenyl
A-41	n-Butyl	2-Chloro-4-fluorophenyl
A-42	n-Butyl	2-Chloro-4-morpholin-4-ylphenyl
A-43	n-Butyl	2-Fluoro-4-morpholin-4-ylphenyl
A-44	n-Butyl	Naphth-1-yl
A-45	n-Butyl	Naphth-2-yl
A-46	n-Butyl	Pyridin-2-yl
A-47	n-Butyl	Pyridin-4-yl
A-48	n-Butyl	Thien-2-yl
A-49	n-Butyl	2,3-Dihydrobenzo[b]furan-5-yl
A-50	Isobutyl	Phenyl
A-51	Isobutyl	2-Methylphenyl
A-52	Isobutyl	2-Methoxyphenyl
A-53	Isobutyl	2-Chlorophenyl
A-54	Isobutyl	2-Fluorophenyl
A-55	Isobutyl	2-Trifluoromethylphenyl
A-56	Isobutyl	2-Trifluoromethoxyphenyl
A-57	Isobutyl	3-Methylphenyl
A-58	Isobutyl	3-Methoxyphenyl
A-59	Isobutyl	3-Chlorophenyl
A-60	Isobutyl	3-Fluorophenyl
A-61	Isobutyl	3-Trifluoromethylphenyl
A-62	Isobutyl	3-Trifluoromethoxyphenyl
A-63	Isobutyl	3-Cyanophenyl
A-64	Isobutyl	3-[(Phenylmethyl)oxy]phenyl
A-65	Isobutyl	3-Morpholin-4-ylphenyl
A-66	Isobutyl	3-Pyrrolidin-1-ylphenyl
A-67	Isobutyl	4-Methylphenyl
A-68	Isobutyl	4-(1-Methylethyl)phenyl

No.	R^1	R^2
A-69	Isobutyl	4-Methoxyphenyl
A-70	Isobutyl	4-Chlorophenyl
A-71	Isobutyl	4-Fluorophenyl
A-72	Isobutyl	4-Trifluoromethylphenyl
A-73	Isobutyl	4-Diethylaminophenyl
A-74	Isobutyl	4-[(Diethylamino)methyl]phenyl
A-75	Isobutyl	4-Cyanophenyl
A-76	Isobutyl	4-(Piperidin-1-yl)phenyl
A-77	Isobutyl	4-(4-Methylpiperazin-1-yl)phenyl
A-78	Isobutyl	4-Pyrrolidin-1-ylphenyl
A-79	Isobutyl	4-(1H-Imidazol-1-yl)phenyl
A-80	Isobutyl	4-Morpholin-4-ylphenyl
A-81	Isobutyl	2,4-Difluorophenyl
A-82	Isobutyl	2,6-Difluorophenyl
A-83	Isobutyl	3,5-Difluorophenyl
A-84	Isobutyl	2,4-Dichlorophenyl
A-85	Isobutyl	2,6-Dichlorophenyl
A-86	Isobutyl	3,5-Dichlorophenyl
A-87	Isobutyl	2,4-Dimethoxyphenyl
A-88	Isobutyl	2,6-Dimethoxyphenyl
A-89	Isobutyl	3,5-Dimethoxyphenyl
A-90	Isobutyl	2-Chloro-4-fluorophenyl
A-91	Isobutyl	2-Chloro-4-morpholin-4-ylphenyl
A-92	Isobutyl	2-Fluoro-4-morpholin-4-ylphenyl
A-93	Isobutyl	Naphth-1-yl
A-94	Isobutyl	Naphth-2-yl
A-95	Isobutyl	Pyridin-2-yl
A-96	Isobutyl	Pyridin-4-yl
A-97	Isobutyl	Thien-2-yl
A-98	Isobutyl	2,3-Dihydrobenzo[b]furan-5-yl

No.	R^1	R^2
A-99	Benzyl	Phenyl
A-100	Benzyl	2-Methylphenyl
A-101	Benzyl	2-Methoxyphenyl
A-102	Benzyl	2-Chlorophenyl
A-103	Benzyl	2-Fluorophenyl
A-104	Benzyl	2-Trifluoromethylphenyl
A-105	Benzyl	2-Trifluoromethoxyphenyl
A-106	Benzyl	3-Methylphenyl
A-107	Benzyl	3-Methoxyphenyl
A-108	Benzyl	3-Chlorophenyl
A-109	Benzyl	3-Fluorophenyl
A-110	Benzyl	3-Trifluoromethylphenyl
A-111	Benzyl	3-Trifluoromethoxyphenyl
A-112	Benzyl	3-Cyanophenyl
A-113	Benzyl	3-[(Phenylmethyl)oxy]phenyl
A-114	Benzyl	3-Morpholin-4-ylphenyl
A-115	Benzyl	3-Pyrrolidin-1-ylphenyl
A-116	Benzyl	4-Methylphenyl
A-117	Benzyl	4-(1-Methylethyl)phenyl
A-118	Benzyl	4-Methoxyphenyl
A-119	Benzyl	4-Chlorophenyl
A-120	Benzyl	4-Fluorophenyl
A-121	Benzyl	4-Trifluoromethylphenyl
A-122	Benzyl	4-Diethylaminophenyl
A-123	Benzyl	4-[(Diethylamino)methyl]phenyl
A-124	Benzyl	4-Cyanophenyl
A-125	Benzyl	4-(Piperidin-1-yl)phenyl
A-126	Benzyl	4-(4-Methylpiperazin-1-yl)phenyl
A-127	Benzyl	4-Pyrrolidin-1-ylphenyl
A-128	Benzyl	4-(1H-Imidazol-1-yl)phenyl

No.	R^1	R^2
A-129	Benzyl	4-Morpholin-4-ylphenyl
A-130	Benzyl	2,4-Difluorophenyl
A-131	Benzyl	2,6-Difluorophenyl
A-132	Benzyl	3,5-Difluorophenyl
A-133	Benzyl	2,4-Dichlorophenyl
A-134	Benzyl	2,6-Dichlorophenyl
A-135	Benzyl	3,5-Dichlorophenyl
A-136	Benzyl	2,4-Dimethoxyphenyl
A-137	Benzyl	2,6-Dimethoxyphenyl
A-138	Benzyl	3,5-Dimethoxyphenyl
A-139	Benzyl	2-Chloro-4-fluorophenyl
A-140	Benzyl	2-Chloro-4-morpholin-4-ylphenyl
A-141	Benzyl	2-Fluoro-4-morpholin-4-ylphenyl
A-142	Benzyl	Naphth-1-yl
A-143	Benzyl	Naphth-2-yl
A-144	Benzyl	Pyridin-2-yl
A-145	Benzyl	Pyridin-4-yl
A-146	Benzyl	Thien-2-yl
A-147	Benzyl	2,3-Dihydrobenzo[b]furan-5-yl
A-148	4-Chlorobenzyl	Phenyl
A-149	4-Chlorobenzyl	2-Methylphenyl
A-150	4-Chlorobenzyl	2-Methoxyphenyl
A-151	4-Chlorobenzyl	2-Chlorophenyl
A-152	4-Chlorobenzyl	2-Fluorophenyl
A-153	4-Chlorobenzyl	2-Trifluoromethylphenyl
A-154	4-Chlorobenzyl	2-Trifluoromethoxyphenyl
A-155	4-Chlorobenzyl	3-Methylphenyl
A-156	4-Chlorobenzyl	3-Methoxyphenyl
A-157	4-Chlorobenzyl	3-Chlorophenyl
A-158	4-Chlorobenzyl	3-Fluorophenyl

No.	R^1	R^2
A-159	4-Chlorobenzyl	3-Trifluoromethylphenyl
A-160	4-Chlorobenzyl	3-Trifluoromethoxyphenyl
A-161	4-Chlorobenzyl	3-Cyanophenyl
A-162	4-Chlorobenzyl	3-[(Phenylmethyl)oxy]phenyl
A-163	4-Chlorobenzyl	3-Morpholin-4-ylphenyl
A-164	4-Chlorobenzyl	3-Pyrrolidin-1-ylphenyl
A-165	4-Chlorobenzyl	4-Methylphenyl
A-166	4-Chlorobenzyl	4-(1-Methylethyl)phenyl
A-167	4-Chlorobenzyl	4-Methoxyphenyl
A-168	4-Chlorobenzyl	4-Chlorophenyl
A-169	4-Chlorobenzyl	4-Fluorophenyl
A-170	4-Chlorobenzyl	4-Trifluoromethylphenyl
A-171	4-Chlorobenzyl	4-Diethylaminophenyl
A-172	4-Chlorobenzyl	4-[(Diethylamino)methyl]phenyl
A-173	4-Chlorobenzyl	4-Cyanophenyl
A-174	4-Chlorobenzyl	4-(Piperidin-1-yl)phenyl
A-175	4-Chlorobenzyl	4-(4-Methylpiperazin-1-yl)phenyl
A-176	4-Chlorobenzyl	4-Pyrrolidin-1-ylphenyl
A-177	4-Chlorobenzyl	4-(1H-Imidazol-1-yl)phenyl
A-178	4-Chlorobenzyl	4-Morpholin-4-ylphenyl
A-179	4-Chlorobenzyl	2,4-Difluorophenyl
A-180	4-Chlorobenzyl	2;6-Difluorophenyl
A-181	4-Chlorobenzyl	3,5-Difluorophenyl
A-182	4-Chlorobenzyl	2,4-Dichlorophenyl
A-183	4-Chlorobenzyl	2,6-Dichlorophenyl
A-184	4-Chlorobenzyl	3,5-Dichlorophenyl
A-185	4-Chlorobenzyl	2,4-Dimethoxyphenyl
A-186	4-Chlorobenzyl	2,6-Dimethoxyphenyl
A-187	4-Chlorobenzyl	3,5-Dimethoxyphenyl
A-188	4-Chlorobenzyl	2-Chloro-4-fluorophenyl

No.	R^1	R^2
A-189	4-Chlorobenzyl	2-Chloro-4-morpholin-4-ylphenyl
A-190	4-Chlorobenzyl	2-Fluoro-4-morpholin-4-ylphenyl
A-191	4-Chlorobenzyl	Naphth-1-yl
A-192	4-Chlorobenzyl	Naphth-2-yl
A-193	4-Chlorobenzyl	Pyridin-2-yl
A-194	4-Chlorobenzyl	Pyridin-4-yl
A-195	4-Chlorobenzyl	Thien-2-yl
A-196	4-Chlorobenzyl	2,3-Dihydrobenzo[b]furan-5-yl
A-197	4-Methoxybenzyl	Phenyl
A-198	4-Methoxybenzyl	2-Methylphenyl
A-199	4-Methoxybenzyl	2-Methoxyphenyl
A-200	4-Methoxybenzyl	2-Chlorophenyl
A-201	4-Methoxybenzyl	2-Fluorophenyl
A-202	4-Methoxybenzyl	2-Trifluoromethylphenyl
A-203	4-Methoxybenzyl	2-Trifluoromethoxyphenyl
A-204	4-Methoxybenzyl	3-Methylphenyl
A-205	4-Methoxybenzyl	3-Methoxyphenyl
A-206	4-Methoxybenzyl	3-Chlorophenyl
A-207	4-Methoxybenzyl	3-Fluorophenyl
A-208	4-Methoxybenzyl	3-Trifluoromethylphenyl
A-209	4-Methoxybenzyl	3-Trifluoromethoxyphenyl
A-210	4-Methoxybenzyl	3-Cyanophenyl
A-211	4-Methoxybenzyl	3-[(Phenylmethyl)oxy]phenyl
A-212	4-Methoxybenzyl	3-Morpholin-4-ylphenyl
A-213	4-Methoxybenzyl	3-Pyrrolidin-1-ylphenyl
A-214	4-Methoxybenzyl	4-Methylphenyl
A-215	4-Methoxybenzyl	4-(1-Methylethyl)phenyl
A-216	4-Methoxybenzyl	4-Methoxyphenyl
A-217	4-Methoxybenzyl	4-Chlorophenyl
A-218	4-Methoxybenzyl	4-Fluorophenyl

No.	R^1	R^2
A-219	4-Methoxybenzyl	4-Trifluoromethylphenyl
A-220	4-Methoxybenzyl	4-Diethylaminophenyl
A-221	4-Methoxybenzyl	4-[(Diethylamino)methyl]phenyl
A-222	4-Methoxybenzyl	4-Cyanophenyl
A-223	4-Methoxybenzyl	4-(Piperidin-1-yl)phenyl
A-224	4-Methoxybenzyl	4-(4-Methylpiperazin-1-yl)phenyl
A-225	4-Methoxybenzyl	4-Pyrrolidin-1-ylphenyl
A-226	4-Methoxybenzyl	4-(1H-Imidazol-1-yl)phenyl
A-227	4-Methoxybenzyl	4-Morpholin-4-ylphenyl
A-228	4-Methoxybenzyl	2,4-Difluorophenyl
A-229	4-Methoxybenzyl	2,6-Difluorophenyl
A-230	4-Methoxybenzyl	3,5-Difluorophenyl
A-231	4-Methoxybenzyl	2,4-Dichlorophenyl
A-232	4-Methoxybenzyl	2,6-Dichlorophenyl
A-233	4-Methoxybenzyl	3,5-Dichlorophenyl
A-234	4-Methoxybenzyl	2,4-Dimethoxyphenyl
A-235	4-Methoxybenzyl	2,6-Dimethoxyphenyl
A-236	4-Methoxybenzyl	3,5-Dimethoxyphenyl
A-237	4-Methoxybenzyl	2-Chloro-4-fluorophenyl
A-238	4-Methoxybenzyl	2-Chloro-4-morpholin-4-ylphenyl
A-239	4-Methoxybenzyl	2-Fluoro-4-morpholin-4-ylphenyl
A-240	4-Methoxybenzyl	Naphth-1-yl
A-241	4-Methoxybenzyl	Naphth-2-yl
A-242	4-Methoxybenzyl	Pyridin-2-yl
A-243	4-Methoxybenzyl	Pyridin-4-yl
A-244	4-Methoxybenzyl	Thien-2-yl
A-245	4-Methoxybenzyl	2,3-Dihydrobenzo[b]furan-5-yl
A-246	Cyclohexylmethyl	Phenyl
A-247	Cyclohexylmethyl	2-Methylphenyl
A-248	Cyclohexylmethyl	2-Methoxyphenyl

No.	R^1	R^2
A-249	Cyclohexylmethyl	2-Chlorophenyl
A-250	Cyclohexylmethyl	2-Fluorophenyl
A-251	Cyclohexylmethyl	2-Trifluoromethylphenyl
A-252	Cyclohexylmethyl	2-Trifluoromethoxyphenyl
A-253	Cyclohexylmethyl	3-Methylphenyl
A-254	Cyclohexylmethyl	3-Methoxyphenyl
A-255	Cyclohexylmethyl	3-Chlorophenyl
A-256	Cyclohexylmethyl	3-Fluorophenyl
A-257	Cyclohexylmethyl	3-Trifluoromethylphenyl
A-258	Cyclohexylmethyl	3-Trifluoromethoxyphenyl
A-259	Cyclohexylmethyl	3-Cyanophenyl
A-260	Cyclohexylmethyl	3-[(Phenylmethyl)oxy]phenyl
A-261	Cyclohexylmethyl	3-Morpholin-4-ylphenyl
A-262	Cyclohexylmethyl	3-Pyrrolidin-1-ylphenyl
A-263	Cyclohexylmethyl	4-Methylphenyl
A-264	Cyclohexylmethyl	4-(1-Methylethyl)phenyl
A-265	Cyclohexylmethyl	4-Methoxyphenyl
A-266	Cyclohexylmethyl	4-Chlorophenyl
A-267	Cyclohexylmethyl	4-Fluorophenyl
A-268	Cyclohexylmethyl	4-Trifluoromethylphenyl
A-269	Cyclohexylmethyl	4-Diethylaminophenyl
A-270	Cyclohexylmethyl	4-[(Diethylamino)methyl]phenyl
A-271	Cyclohexylmethyl	4-Cyanophenyl
A-272	Cyclohexylmethyl	4-(Piperidin-1-yl)phenyl
A-273	Cyclohexylmethyl	4-(4-Methylpiperazin-1-yl)phenyl
A-274	Cyclohexylmethyl	4-Pyrrolidin-1-ylphenyl
A-275	Cyclohexylmethyl	4-(1H-Imidazol-1-yl)phenyl
A-276	Cyclohexylmethyl	4-Morpholin-4-ylphenyl
A-277	Cyclohexylmethyl	2,4-Difluorophenyl
A-278	Cyclohexylmethyl	2,6-Difluorophenyl

No.	R^1	R^2
A-279	Cyclohexylmethyl	3,5-Difluorophenyl
A-280	Cyclohexylmethyl	2,4-Dichlorophenyl
A-281	Cyclohexylmethyl	2,6-Dichlorophenyl
A-282	Cyclohexylmethyl	3,5-Dichlorophenyl
A-283	Cyclohexylmethyl	2,4-Dimethoxyphenyl
A-284	Cyclohexylmethyl	2,6-Dimethoxyphenyl
A-285	Cyclohexylmethyl	3,5-Dimethoxyphenyl
A-286	Cyclohexylmethyl	2-Chloro-4-fluorophenyl
A-287	Cyclohexylmethyl	2-Chloro-4-morpholin-4-ylphenyl
A-288	Cyclohexylmethyl	2-Fluoro-4-morpholin-4-ylphenyl
A-289	Cyclohexylmethyl	Naphth-1-yl
A-290	Cyclohexylmethyl	Naphth-2-yl
A-291	Cyclohexylmethyl	Pyridin-2-yl
A-292	Cyclohexylmethyl	Pyridin-4-yl
A-293	Cyclohexylmethyl	Thien-2-yl
A-294	Cyclohexylmethyl	2,3-Dihydrobenzo[b]furan-5-yl
A-295	2-Thienylmethyl	Phenyl
A-296	2-Thienylmethyl	2-Methylphenyl
A-297	2-Thienylmethyl	2-Methoxyphenyl
A-298	2-Thienylmethyl	2-Chlorophenyl
A-299	2-Thienylmethyl	2-Fluorophenyl
A-300	2-Thienylmethyl	2-Trifluoromethylphenyl
A-301	2-Thienylmethyl	2-Trifluoromethoxyphenyl
A-302	2-Thienylmethyl	3-Methylphenyl
A-303	2-Thienylmethyl	3-Methoxyphenyl
A-304	2-Thienylmethyl	3-Chlorophenyl
A-305	2-Thienylmethyl	3-Fluorophenyl
A-306	2-Thienylmethyl	3-Trifluoromethylphenyl
A-307	2-Thienylmethyl	3-Trifluoromethoxyphenyl
A-308	2-Thienylmethyl	3-Cyanophenyl

No.	R^1	R^2
A-309	2-Thienylmethyl	3-[(Phenylmethyl)oxy]phenyl
A-310	2-Thienylmethyl	3-Morpholin-4-ylphenyl
A-311	2-Thienylmethyl	3-Pyrrolidin-1-ylphenyl
A-312	2-Thienylmethyl	4-Methylphenyl
A-313	2-Thienylmethyl	4-(1-Methylethyl)phenyl
A-314	2-Thienylmethyl	4-Methoxyphenyl
A-315	2-Thienylmethyl	4-Chlorophenyl
A-316	2-Thienylmethyl	4-Fluorophenyl
A-317	2-Thienylmethyl	4-Trifluoromethylphenyl
A-318	2-Thienylmethyl	4-Diethylaminophenyl
A-319	2-Thienylmethyl	4-[(Diethylamino)methyl]phenyl
A-320	2-Thienylmethyl	4-Cyanophenyl
A-321	2-Thienylmethyl	4-(Piperidin-1-yl)phenyl
A-322	2-Thienylmethyl	4-(4-Methylpiperazin-1-yl)phenyl
A-323	2-Thienylmethyl	4-Pyrrolidin-1-ylphenyl
A-324	2-Thienylmethyl	4-(1H-Imidazol-1-yl)phenyl
A-325	2-Thienylmethyl	4-Morpholin-4-ylphenyl
A-326	2-Thienylmethyl	2,4-Difluorophenyl
A-327	2-Thienylmethyl	2,6-Difluorophenyl
A-328	2-Thienylmethyl	3,5-Difluorophenyl
A-329	2-Thienylmethyl	2,4-Dichlorophenyl
A-330	2-Thienylmethyl	2,6-Dichlorophenyl
A-331	2-Thienylmethyl	3,5-Dichlorophenyl
A-332	2-Thienylmethyl	2,4-Dimethoxyphenyl
A-333	2-Thienylmethyl	2,6-Dimethoxyphenyl
A-334	2-Thienylmethyl	3,5-Dimethoxyphenyl
A-335	2-Thienylmethyl	2-Chloro-4-fluorophenyl
A-336	2-Thienylmethyl	2-Chloro-4-morpholin-4-ylphenyl
A-337	2-Thienylmethyl	2-Fluoro-4-morpholin-4-ylphenyl
A-338	2-Thienylmethyl	Naphth-1-yl

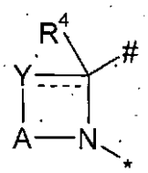
No.	R^1	R^2
A-339	2-Thienylmethyl	Naphth-2-yl
A-340	2-Thienylmethyl	Pyridin-2-yl
A-341	2-Thienylmethyl	Pyridin-4-yl
A-342	2-Thienylmethyl	Thien-2-yl
A-343	2-Thienylmethyl	2,3-Dihydrobenzo[b]furan-5-yl
A-344	Pyridin-3-ylmethyl	Phenyl
A-345	Pyridin-3-ylmethyl	2-Methylphenyl
A-346	Pyridin-3-ylmethyl	2-Methoxyphenyl
A-347	Pyridin-3-ylmethyl	2-Chlorophenyl
A-348	Pyridin-3-ylmethyl	2-Fluorophenyl
A-349	Pyridin-3-ylmethyl	2-Trifluoromethylphenyl
A-350	Pyridin-3-ylmethyl	2-Trifluoromethoxyphenyl
A-351	Pyridin-3-ylmethyl	3-Methylphenyl
A-352	Pyridin-3-ylmethyl	3-Methoxyphenyl
A-353	Pyridin-3-ylmethyl	3-Chlorophenyl
A-354	Pyridin-3-ylmethyl	3-Fluorophenyl
A-355	Pyridin-3-ylmethyl	3-Trifluoromethylphenyl
A-356	Pyridin-3-ylmethyl	3-Trifluoromethoxyphenyl
A-357	Pyridin-3-ylmethyl	3-Cyanophenyl
A-358	Pyridin-3-ylmethyl	3-[(Phenylmethyl)oxy]phenyl
A-359	Pyridin-3-ylmethyl	3-Morpholin-4-ylphenyl
A-360	Pyridin-3-ylmethyl	3-Pyrrolidin-1-ylphenyl
A-361	Pyridin-3-ylmethyl	4-Methylphenyl
A-362	Pyridin-3-ylmethyl	4-(1-Methylethyl)phenyl
A-363	Pyridin-3-ylmethyl	4-Methoxyphenyl
A-364	Pyridin-3-ylmethyl	4-Chlorophenyl
A-365	Pyridin-3-ylmethyl	4-Fluorophenyl
A-366	Pyridin-3-ylmethyl	4-Trifluoromethylphenyl
A-367	Pyridin-3-ylmethyl	4-Diethylaminophenyl
A-368	Pyridin-3-ylmethyl	4-[(Diethylamino)methyl]phenyl

No.	R^1	R^2
A-369	Pyridin-3-ylmethyl	4-Cyanophenyl
A-370	Pyridin-3-ylmethyl	4-(Piperidin-1-yl)phenyl
A-371	Pyridin-3-ylmethyl	4-(4-Methylpiperazin-1-yl)phenyl
A-372	Pyridin-3-ylmethyl	4-Pyrrolidin-1-ylphenyl
A-373	Pyridin-3-ylmethyl	4-(1H-Imidazol-1-yl)phenyl
A-374	Pyridin-3-ylmethyl	4-Morpholin-4-ylphenyl
A-375	Pyridin-3-ylmethyl	2,4-Difluorophenyl
A-376	Pyridin-3-ylmethyl	2,6-Difluorophenyl
A-377	Pyridin-3-ylmethyl	3,5-Difluorophenyl
A-378	Pyridin-3-ylmethyl	2,4-Dichlorophenyl
A-379	Pyridin-3-ylmethyl	2,6-Dichlorophenyl
A-380	Pyridin-3-ylmethyl	3,5-Dichlorophenyl
A-381	Pyridin-3-ylmethyl	2,4-Dimethoxyphenyl
A-382	Pyridin-3-ylmethyl	2,6-Dimethoxyphenyl
A-383	Pyridin-3-ylmethyl	3,5-Dimethoxyphenyl
A-384	Pyridin-3-ylmethyl	2-Chloro-4-fluorophenyl
A-385	Pyridin-3-ylmethyl	2-Chloro-4-morpholin-4-ylphenyl
A-386	Pyridin-3-ylmethyl	2-Fluoro-4-morpholin-4-ylphenyl
A-387	Pyridin-3-ylmethyl	Naphth-1-yl
A-388	Pyridin-3-ylmethyl	Naphth-2-yl
A-389	Pyridin-3-ylmethyl	Pyridin-2-yl
A-390	Pyridin-3-ylmethyl	Pyridin-4-yl
A-391	Pyridin-3-ylmethyl	Thien-2-yl
A-392	Pyridin-3-ylmethyl	2,3-Dihydrobenzo[b]furan-5-yl

The compounds of the invention of the general formula I and the required starting materials used to prepare them can be prepared in analogy to known processes of organic chemistry as are described in standard works of organic chemistry, e.g. Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie", Thieme-Verlag Stuttgart; Jerry March "Advanced Organic Chemistry", 5th edition, Wiley & Sons and the literature cited therein; and R. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", 2nd edition,

Weinheim 1999, and the literature cited therein. The compounds of the invention of the general formula I are advantageously prepared by the methods described below and/or in the experimental section.

In the following the variables R^1, R^2, Q, and X exhibit the aforementioned meanings and the variable W represents the diradical:

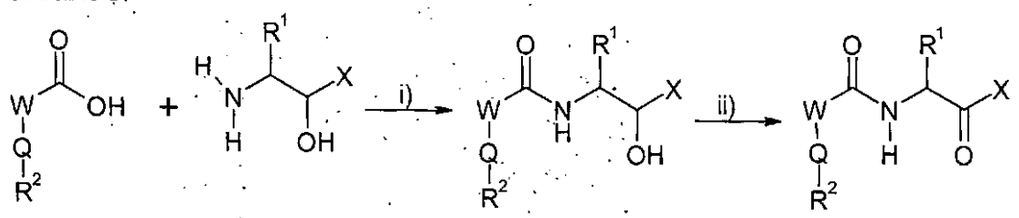


(W)

in which R^4, Y and A are as defined herein and wherein * indicates the point of attachment to Q, while # indicates the point of attachment to the carbonyl group.

The compounds of formula I can be prepared in analogy to the schemes and methods described in WO 99/54305 and WO 2008/080969.

Scheme 1:



(II) (III) (IV) (I)

As shown in Scheme 1, in a first step i) a carboxylic acid II is converted by reaction with an amino alcohol III into a corresponding hydroxy amide IV. In this connection, conventional peptide coupling methods are ordinarily used, as are described for example in R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, pages 972-976, or in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4th edition, E5, Chap. V. It may be advantageous to first activate the carboxylic acid II. For this purpose, for example, the carboxylic acid II is reacted with a carbodiimide such as dicyclohexylcarbodiimide (DCC) or 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimide (EDC) in the presence of hydroxybenzotriazole (HOBt), nitrophenol,

pentafluorophenol, 2,4,5-trichlorophenol or N-hydroxysuccinimide, to obtain an activated ester IIa. An alternative to the use of dicyclohexylcarbodiimide (DCC) or 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide (EDC) is the use of 2-(7-aza-1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HATU). It may further be advantageous to prepare the activated ester IIa in the presence of a base, for example a tertiary amine. The activated ester IIa is subsequently reacted with the amino alcohol of the formula III or its hydrohalide salt to give the hydroxy amide IV. The reaction is normally performed in anhydrous inert solvents, such as chlorinated hydrocarbons, e.g. dichloromethane or dichloroethane, ethers, e.g. tetrahydrofuran or 1,4-dioxane or carboxamides, e.g. N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide or N-methylpyrrolidone. Step i) is ordinarily carried out at temperatures in the range from -20°C to +25°C.

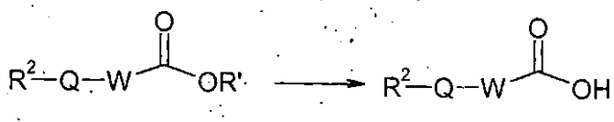
Subsequently, in a second step ii), the hydroxy amide compound IV is oxidized to the carboxamide compound I. Various conventional oxidation reactions are suitable for this (see R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, page 604 et seq.) such as, for example, Swern oxidation and Swern analogous oxidations (T.T. Tidwell, Synthesis 1990, pp. 857-870) or Pfitzner-Moffatt oxidation. Suitable oxidizing agents are dimethyl sulfoxide (DMSO) in combination with dicyclohexylcarbodiimide or 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide, dimethyl sulfoxide in combination with the pyridine-SO_3 complex or dimethyl sulfoxide in combination with oxalyl chloride, sodium hypochloride/TEMPO (S. L. Harbenson et al., J. Med. Chem. 1994, 37, 2918-2929), and hypervalent iodine reagents like 2-iodoxybenzoic acid (IBX) (J. Org. Chem. **1995**, *60*, 7272), the Dess-Martin reagent (J. Org. Chem. 1983, 48, 4155) or polymer-supported IBX (H.S Jang, Tetrahedron Lett. 2007, 48, 3731-3734). Depending on the oxidizing agent used, the oxidation of the hydroxy amide compound IV is performed at temperatures of from -50 to +25°C.

If not commercially available the amino alcohols III can be prepared by processes disclosed in the literature (for amino hydroxy carboxylic acid derivatives, see, for example, S. L. Harbenson et al., J. Med. Chem. 1994, 37, 2918-2929 or J. P. Burkhardt

et al., Tetrahedron Lett. 1988, 29, 3433-3436) or by the methods and procedures described in WO 2008/08969.

The carboxylic acid II can be prepared according to Scheme 2 by hydrolyzing the carboxylic ester V with acids or bases under generally customary conditions. The hydrolysis preferably takes place with bases such as alkali metal or alkaline earth metal hydroxides, for example lithium hydroxide, sodium hydroxide or potassium hydroxide in aqueous medium or in a mixture of water and organic solvents, e.g. alcohols such as methanol or ethanol, ethers such as tetrahydrofuran or dioxane, at room temperature or elevated temperature such as 25-100°C.

Scheme 2:

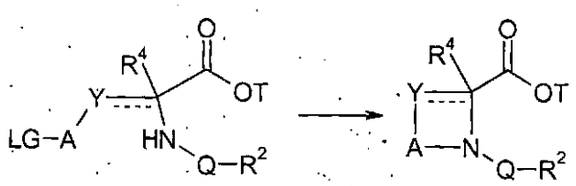


(V) (II)

In Scheme 2 R^2, Q and W have the aforementioned meanings. In formula V, R' is e.g. alkyl, aryl or arylalkyl, preferably C_1-C_6-alkyl or benzyl.

In general, carboxylic acids of formula II or esters of formula V are commercially available or can be prepared using standard reactions for ring closure or general methods for alkylation or arylation employing the appropriate starting materials as depicted in Schemes 3, 5 and 6.

Scheme 3:



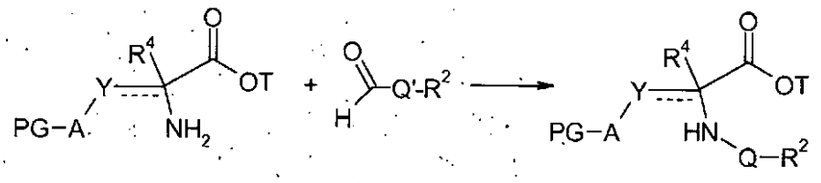
(VI) (II) or (V)

In Scheme 3 T is hydrogen or a variable R' as defined before and LG represents a leaving group such as halogen if A is CO, SO or SO_2, or, if A is CO, OH, OR",

O(C)O)R'", halogen or N-imidazole (R" is e.g. an activating group of an active ester as described below and R'" is e.g. alkyl, aryl or arylalkyl). In case A-LG is CO-OH it may be advantageous to first activate the carboxylic acid VI using standard methods. For this purpose the carboxylic acid VI is e.g. reacted with a carbodiimide such as dicyclohexylcarbodiimide (DCC) or 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide (EDC) in the presence of hydroxybenzotriazole (HOBt), nitrophenol, pentafluorophenol, 2,4,5-trichlorophenol or N-hydroxysuccinimide, to obtain an activated ester VIa, which usually cyclizes to the desired compound V. Representative cyclisation reactions are described in e.g. H. McAlonan et al., Tetrahedron Asymmetry 1995, 6(1), 239-244; S. Marchalin et al., Synthetic Communications 1998, 28(19), 3619-3624; B. Debnathet 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; and D. Goswamiet al., Pharmazie 2001, 56(5), 366-371.

Compounds of the formula VI', in which Q is a moiety Alk'-Z, as defined before, and Y is CH_2-CH_2, CH_2-CH_2-CH_2 or CH=CH-CH=, can be prepared according to the synthesis depicted in Scheme 4.

Scheme 4:



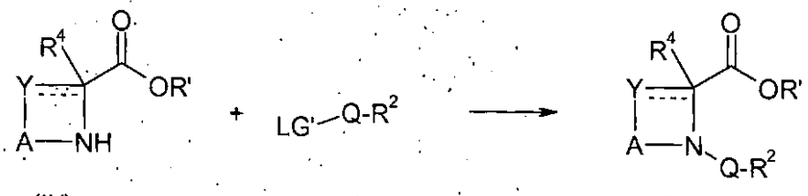
(VII) (VIII) (VI')

In Scheme 4 PG is a suitable protecting group and Q' represents a moiety Alk'-Z with Alk' being Alk minus a methylene group. As shown in Scheme 4 a 2-amino carboxylic acid derivative VII is converted by reductive amination with an aldehyde VIII to the secondary amine VI' using a reducing agent such like $NaBH_4$. The reaction may be carried out in a one-step process or, alternatively, in two separate steps by initially forming the Schiff base of educts VII and VIII followed by reduction. The appropriate starting materials of the formula VII, such as glutaminic acid, can either be purchased

or prepared by generally known methods.

Alternatively, carboxylic ester of the formula V, in which Q is a moiety Alk'-Z, as defined before, can be prepared as outlined in Scheme 5 by alkylating the amino group of a precursor IX using standard methods.

Scheme 5:

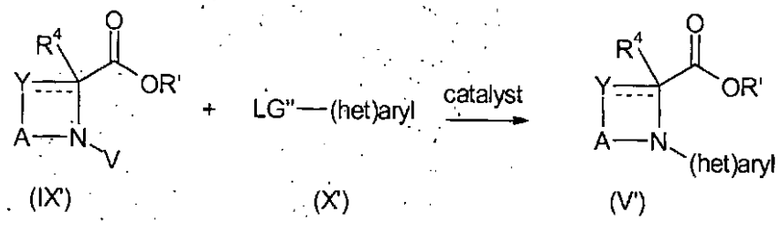


(IX) (X) (V)

In Scheme 5, the variable LG' represents a leaving group, such as halogen, tosylate or triflate. In general the presence of an organic or inorganic base is required such as triethylamine, DIPEA, KOtBu, K_2CO_3, Cs_2CO_3 or NaH. As an example, an ester V with the substituent Q-R^2 being benzyl can be obtained by reacting the corresponding secondary amine IX with benzyl bromide X in the presence of potassium carbonate in DMF at room temperature. Representative methods for the conversion of a precursor IX are e.g. described in 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 and Tetrahedron 2001, 57(34), 7277-7289.

Compounds of formula V wherein Q is a single bond and R^2 is aryl or hetaryl, hereafter denoted as compounds of formula V', can be prepared using a transition metal-catalyzed C-N coupling reaction, employing the ester IX' and the (het)aryl compound X', as depicted in Scheme 6.

Scheme 6:

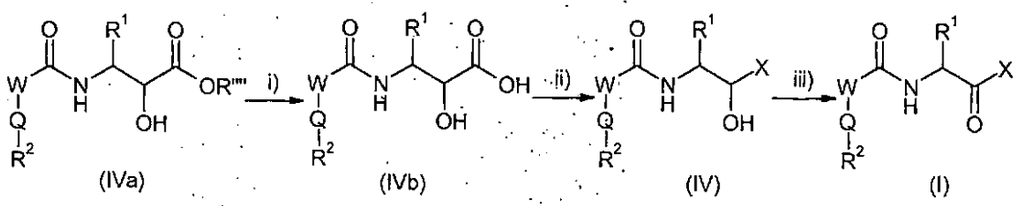


In Scheme 6, LG" represents a leaving group like halogen or triflate which is known to be displaceable in transition metal-catalyzed reactions. The variable V represents the required complementary group and is usually hydrogen. Suitable catalysts for these reactions are for example palladium complexes comprising Pd(0) or Pd(II) and a phosphine ligand such as 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (Xantphos), as described for example in Guram et al., Angew. Chem. Int. Ed. Eng. 1995, 34, 1348. Alternatively, Cu(I) complexes such as Cu(1,10-phenantroline)(PPh_3)Br may also be used for catalyzing these reactions, as known for example from Gujadhur et al. Org. Lett. 2001, 2, 4315. Besides the catalyst the reactions according to Scheme 3 generally also include a base, such as potassium t-butoxylate or cesium carbonate, and are usually carried out at elevated temperatures.

Compounds of the formula I in which X is -C(O)N(R^{x4})-(C_1-C_6-alkylene)-$NR^{x2}R^{x3}$ or -C(O)N(R^{x4})$NR^{x2}R^{x3}$, in which R^{x2}, R^{x3} and R^{x4} have the aforementioned meanings, can additionally be prepared by reacting compounds of the formula I, in which X is COOH, with hydrazine compounds of the formula NH(R^{x4})$NR^{x2}R^{x3}$ or diamines of the formula NH(R^{x4})-(C_1-C_6-alkylene)-$NR^{x2}R^{x3}$. The reaction can be carried out using methods analogous to those described for the coupling reaction of step i) in Scheme 1.

Alternatively compounds of the formula I in which X is -C(O)-$NR^{x2}R^{x3}$, -C(O)-N(R^{x4})-(C_1-C_6-alkylene)-$NR^{x2}R^{x3}$ or -C(O)-N(R^{x4})-$NR^{x2}R^{x3}$, can also be prepared according to Scheme 7.

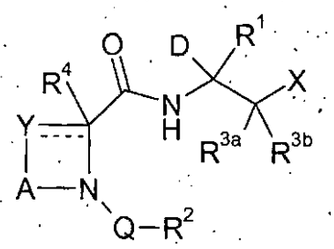
Scheme 7:



As shown in Scheme 7, in a first step i), a carboxylic ester of the formula IVa (R"" is e.g. alkyl, aryl or arylalkyl, preferably C_1-C_6-alkyl or benzyl) prepared according to Scheme 1 is hydrolyzed to the corresponding carboxylic acid IVb, which in step ii) is reacted with an amine $HNR^{x2}R^{x3}$, $HN(R^{x4})$-(C_1-C_6-alkylene)-$NR^{x2}R^{x3}$ or $HN(R^{x4})$-$NR^{x2}R^{x3}$ to amides of the general formula IV using conventional coupling methods as described above. The final oxidation (step iii) is achieved as outlined above.

Furthermore, imidazolidinone derivatives of formulae V, IX or IX' in which Y is a moiety $N(R^{y\#})$-CH_2 or $N(R^{y\#})$-CH_2-CH_2 can for instance be prepared by reacting the corresponding precursors derived from 2,3-diamino propionic acid or 2,4-diamino butyric acid with phosgene or an equivalent thereof in the presence of a base, such as triethylamine. A substituent $R^{y\#}$ different from hydrogen may be introduced either before or after this ring closure reaction using well-established standard procedures. Suitable starting materials for this synthetic route to compounds VI' and VI are besides the mentioned diamino acid precursors also their derivates having two different or only one amino protective groups.

According to one aspect of the invention the hydrogen atom linked to the carbon atom carrying the radical R^1 of a compound I is replaced by a deuterium atom, as shown in formula I-D below. R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^4, A, Y, Q and X in formula I-D have the aforementioned meanings.



(I-D)

Compounds of formula I-D can be prepared in analogy to methods described by F.

Maltais et al., J. Med. Chem. **2009**, *52 (24)*, 7993-8001 (DOI 10.1021/jm901023f). The degree of deuteration at said position usually exceeds 80%, preferably exceeds 90% and in particular exceeds 95%. The deuterated compounds of formula I-D often show a markedly higher stability against racematisation than their counterparts of formula I, probably due to a kinetic isotope effect (see F. Maltais et al., J. Med. Chem. **2009**, *52 (24)*, 7993-8001).

The reaction mixtures are worked up in a conventional way, e.g. by mixing with water, separating the phases and, where appropriate, purifying the crude products by chromatography. The intermediates and final products in some cases result in the form of colorless or pale brownish, viscous oils which are freed of volatiles or purified under reduced pressure and at moderately elevated temperature. If the intermediates and final products are obtained as solids, the purification can also take place by recrystallization or digestion.

If individual compounds I are not obtainable by the routes described above, they can be prepared by derivatization of other compounds I.

The compounds of the invention exhibit extremely low Ki values in relation to the inhibition of calpain and thus permit efficient inhibition of calpain, especially calpain I, at low serum levels. The compounds of the invention ordinarily exhibit Ki values in relation to the inhibition of calpain in vitro of < 600 nM, in particular < 100 nM and specifically < 50 nM. The compounds of the invention are therefore particularly suitable for the treatment of disorders associated with an elevated calpain activity.

In addition, the compounds of the invention are selective calpain inhibitors, i.e. the inhibition of other cysteine proteases such as cathepsin B, cathepsin K, cathepsin L or cathepsin S takes place only at concentrations which are distinctly higher than the concentrations necessary for inhibition of calpain. Accordingly, the compounds of the invention ought to show distinctly fewer side effects than the prior art compounds which are comparatively unselective in relation to inhibition of calpain and likewise inhibit other cysteine proteases.

Compounds preferred according to the invention accordingly have a selectivity in relation to inhibition of cathepsin B, expressed in the form of the ratio of the Ki for inhibition of cathepsin B to the Ki for inhibition of calpain of > 5, preferably > 10 and in particular > 30.

Compounds preferred according to the invention accordingly have a selectivity in relation to inhibition of cathepsin K, expressed in the form of the ratio of the Ki for inhibition of cathepsin K to the Ki for inhibition of calpain of > 5, preferably > 10 and in particular > 30.

Compounds preferred according to the invention accordingly have a selectivity in relation to inhibition of cathepsin L, expressed in the form of the ratio of the Ki for inhibition of cathepsin L to the Ki for inhibition of calpain of > 5, preferably > 10 and in particular > 30.

Compounds preferred according to the invention accordingly have a selectivity in relation to inhibition of cathepsin S, expressed in the form of the ratio of the Ki for inhibition of cathepsin S to the Ki for inhibition of calpain of > 10, preferably > 30 and in particular > 100.

In addition, the compounds of the present invention feature an improved stability in the cytosole of human cells, which markedly contributes to their good overall metabolic stability. The cytosolic stability can be measured for example by incubating a solution of a compound of the invention with liver cytosole from particular species (for example rat, dog, monkey or human) and determining the half-life of the compound under these conditions. It is possible to conclude from larger half-lives that the metabolic stability of the compound is improved. The stability in the presence of human liver cytosole is of particular interest because it makes it possible to predict the metabolic degradation of the compound in the human liver. Compounds with enhanced cytosolic stability therefore are likely to be degraded at reduced rates in the liver. Slower metabolic degradation in the liver in turn can lead to higher and/or longer-

lasting concentrations (effective levels) of the compound in the body, so that the elimination half-life of the compounds of the invention is increased. Increased and/or longer-lasting effective levels may lead to a better efficacy of the compound in the treatment or prophylaxis of various calpain-dependent diseases. An improved metabolic stability may additionally lead to an increased bioavailability after oral administration, because the compound is subjected, after being absorbed in the intestine, to less metabolic degradation in the liver (termed the first pass effect). An increased oral bioavailability may, because the concentration (effective level) of the compound is increased, lead to a better efficacy of the compound after oral administration.

Accordingly, due to their improved cytosolic stability the compounds of the invention remain in the cytosol for extended periods, i.e. have a decreased cytosolic clearance, and therefore ought to show enhanced human pharmacokinetics.

Compounds preferred according to the invention accordingly have a cytosolic clearance in human liver cytosol of $\leq$ 30 µl/min/mg, in particular of $\leq$ 15 µl/min/mg.

The improved cytosolic stability of the compounds according to the present invention is probably primarily due to their reduced susceptibility to aldo-keto reductases (AKRs) which mediate the metabolic degradation of compounds having a carbonyl group in the liver cytosole of humans and monkeys. Thus, the AKR-catalyzed reduction of the ketoamides of formula I should be less pronounced than that of less stable ketoamides. Hence, the ratio of the concentration of the parent compound, i.e. the ketamide of formula I, to the concentration of the metabolite, i.e. the hydroxyamide stemming form the ketoamide, is a measure for the stability of the compounds of the invention.

Compounds preferred according to the invention accordingly have, after an incubation in human hepatocytes for 4 hours, a concentration ratio of the hydroxyamide metabolite to their corresponding parent compound of formula I of $\leq$ 5, in particular $\leq$ 2 and specifically $\leq$ 0.5.

Owing to their inhibitory effect on calpain and their selectivity for calpain by comparison with other cysteine proteases, the compounds of the invention of the formula I, their tautomers and their pharmaceutically suitable salts are particularly suitable for the treatment of a disorder or of a condition which is associated with an elevated calpain activity as are described for example in the prior art cited at the outset.

Disorders associated with an elevated calpain activity are in particular neurodegenerative disorders, especially those neurodegenerative disorders occurring as a result of a chronic brain supply deficit, of an ischemia (stroke) or of a trauma such as brain trauma, and the neurodegenerative disorders Alzheimer's disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis and Huntington's disease, also multiple sclerosis and the damage to the nervous system associated therewith, especially damage to the optic nerve (optic neuritis) and the nerves which control the movement of the eye. Accordingly, preferred embodiments of the invention relate to the treatment of neurodegenerative disorders, especially of the aforementioned neurodegenerative disorders in humans, and to the use of the compounds of the invention of the formula I, their tautomers and their pharmaceutically suitable salts for the manufacture of a medicament for the treatment of these disorders.

Disorders associated with an elevated calpain activity also include epilepsy. Accordingly, preferred embodiments of the invention relate to the treatment of epilepsy in humans, and to the use of the compounds of the invention of the formula I, their tautomers and their pharmaceutically suitable salts for the manufacture of a medicament for the treatment of epilepsy.

The disorders or conditions associated with an elevated calpain activity also include pain and painful conditions. Accordingly, preferred embodiments of the invention relate to the treatment of pain and painful conditions in mammals, especially in humans, and to the use of the compounds of the invention of the formula I, their tautomers and their pharmaceutically suitable salts for the manufacture of a medicament for the treatment of pain and painful conditions.

The disorders or conditions associated with an elevated calpain activity also include damage to the heart following cardiac ischemias, damage to the kidneys following renal ischemias, skeletal muscle damage, muscular dystrophies, damage arising through proliferation of smooth muscle cells, coronary vasospasms, cerebral vasospasms, macular degeneration, cataracts of the eyes, or restenosis of blood vessels following angioplasty. Accordingly, preferred embodiments of the invention relate to the treatment of diseases or conditions associated with damage to the heart following cardiac ischemias, damage to the kidneys following renal ischemias, skeletal muscle damage, muscular dystrophies, damage arising through proliferation of smooth muscle cells, coronary vasospasms, cerebral vasospasms, macular degeneration, cataracts of the eyes, or restenosis of blood vessels following angioplasty in mammals, especially in humans, and to the use of the compounds of the invention of the formula I, their tautomers and their pharmaceutically suitable salts for the manufacture of a medicament for the treatment of these disorders.

It has further emerged that inhibition of calpain brings about cytotoxic effects on tumor cells. Accordingly, the compounds of the invention are suitable for the chemotherapy of tumors and metastasis thereof. Preferred embodiments of the invention therefore relate to the use of the compounds of the invention of the formula I, their tautomers and their pharmaceutically suitable salts in the therapy of tumors and metastases, and to their use for the manufacture of a medicament for the therapy of tumors and metastases.

It has further been found that various impairments associated with an HIV disorder, especially nerve damage (HIV-induced neurotoxicity), are mediated by calpain and therefore inhibition of calpain allows such impairments to be treated or alleviated. Accordingly, the compounds of the invention of the formula I, their tautomers and their pharmaceutically suitable salts are suitable for the treatment of HIV patients. Preferred embodiments of the invention therefore relate to the use of the compounds of the invention of the formula I, their tautomers and their pharmaceutically suitable salts for the treatment of HIV-infected patients, especially the treatment of those

impairments caused by an HIV-induced neurotoxicity, and to their use for the manufacture of a medicament for the treatment of HIV patients.

It has further been found that the release of interleukin-I, TNF or beta-amyloid peptides (Aß or Aß-peptides) can be reduced or completely inhibited by calpain inhibitors. Accordingly, impairments or disorders associated with an elevated interleukin-I, TNF or Aß level can be treated by using the compounds of the invention of the formula I, their tautomers and their pharmaceutically suitable salts. Preferred embodiments of the invention therefore relate to the use of the compounds of the invention of the formula I, their tautomers, their prodrugs and their pharmaceutically acceptable salts for the treatment of impairments or disorders associated with an elevated interleukin-I, TNF or Aß level such as rheumatism, rheumatoid arthritis and to their use for the manufacture of a medicament for the treatment of such impairments or disorders.

The compounds of the general formula (I) are distinguished in particular also by a good metabolic stability. The metabolic stability of a compound can be measured for example by incubating a solution of this compound with liver microsomes from particular species (for example rat, dog or human) and determining the half-life of the compound under these conditions (RS Obach, Curr Opin Drug Discov Devel. 2001, 4, 36-44). It is possible to conclude from larger half-lives that the metabolic stability of the compound is improved. The stability in the presence of human liver microsomes is of particular interest because it makes it possible to predict the metabolic degradation of the compound in the human liver. Compounds with increased metabolic stability are therefore probably also degraded more slowly in the liver (measured in the liver microsome test). Slower metabolic degradation in the liver can lead to higher and/or longer-lasting concentrations (effective levels) of the compound in the body, so that the elimination half-life of the compounds of the invention is increased. Increased and/or longer-lasting effective levels may lead to a better efficacy of the compound in the treatment or prophylaxis of various calpain-dependent diseases. An improved metabolic stability may additionally lead to an increased bioavailability after oral administration, because the compound is subjected, after being absorbed in the

intestine, to less metabolic degradation in the liver (termed the first pass effect). An increased oral bioavailability may, because the concentration (effective level) of the compound is increased, lead to a better efficacy of the compound after oral administration.

The compounds of the invention of the formula I are further distinguished by exhibiting an improved pharmacological activity, compared with the carboxamide compounds of the formula I disclosed in the prior art, in patients or relevant animal models allowing prognostic statements for use in treatment.

The present invention also relates to pharmaceutical compositions (i.e. medicaments) which comprise at least one compound of the invention of the formula I or a tautomer or a pharmaceutically suitable salt thereof and, where appropriate, one or more suitable drug carriers.

The drug carriers are chosen according to the pharmaceutical form and the desired mode of administration.

The compounds of the invention of the general formula I, their tautomers and the pharmaceutically suitable salts of these compounds can be used to manufacture pharmaceutical compositions for oral, sublingual, subcutaneous, intramuscular, intravenous, topical, intratracheal, intranasal, transdermal or rectal administration, and be administered to animals or humans in unit dose forms, mixed with conventional pharmaceutical carriers, for the prophylaxis or treatment of the above impairments or diseases.

Suitable unit dose forms include forms for oral administration, such as tablets, gelatin capsules, powders, granules and solutions or suspensions for oral intake, forms for sublingual, buccal, intratracheal or intranasal administration, aerosols, implants, forms of subcutaneous, intramuscular or intravenous administration and forms of rectal administration.

The compounds of the invention can be used in creams, ointments or lotions for topical administration.

In order to achieve the desired prophylactic or therapeutic effect, the dose of the active basic ingredient may vary between 0.01 and 50 mg per kg of body weight and per day.

Each unit dose may comprise from 0.05 to 5000 mg, preferably 1 to 1000 mg, of the active ingredient in combination with a pharmaceutical carrier. This unit dose can be administered 1 to 5 times a day, so that a daily dose of from 0.5 to 25 000 mg, preferably 1 to 5000 mg, is administered.

If a solid composition is prepared in the form of tablets, the main ingredient is mixed with a pharmaceutical carrier such as gelatin, starch, lactose, magnesium stearate, talc, silicon dioxide or the like.

The tablets may be coated with sucrose, a cellulose derivative or another suitable substance or be treated otherwise in order to display a prolonged or delayed activity and in order to release a predetermined amount of the active basic ingredient continuously.

A preparation in the form of gelatin capsules is obtained by mixing the active ingredient with an extender and taking up the resulting mixture in soft or hard gelatin capsules.

A preparation in the form of a syrup or elixir or for administration in the form of drops may comprise active ingredients together with a sweetener, which is preferably calorie-free, methylparaben or propylparaben as antiseptics, a flavoring and a suitable coloring.

The water-dispersible powders or granules may comprise the active ingredients mixed with dispersants, wetting agents or suspending agents such as polyvinylpyrrolidones, and sweeteners or taste improvers.

Rectal administration is achieved by the use of suppositories which are prepared with binders which melt at the rectal temperature, for example cocobutter or polyethylene glycols. Parenteral administration is effected by using aqueous suspensions, isotonic salt solutions or sterile and injectable solutions which comprise pharmacologically suitable dispersants and/or wetting agents, for example propylene glycol or polyethylene glycol.

The active basic ingredient may also be formulated as microcapsules or liposomes/centrosomes, if suitable with one or more carriers or additives.

In addition to the compounds of the general formula I, their tautomers or their pharmaceutically suitable salts, the compositions of the invention may comprise further active basic ingredients which may be beneficial for the treatment of the impairments or diseases indicated above.

The present invention thus further relates to pharmaceutical compositions in which a plurality of active basic ingredients are present together, where at least one thereof is a compound of the invention.

The compounds of the invention also include those compounds in which one or more atoms have been replaced by their stable, non-radioactive isotopes, for example, a hydrogen atom by deuterium.

Stable isotopes (e.g., deuterium, ^{13}C, ^{15}N, ^{18}O) are nonradioactive isotopes which contain one additional neutron than the normally abundant isotope of the respective atom. Deuterated compounds have been used in pharmaceutical research to investigate the in vivo metabolic fate of the compounds by evaluation of the mechanism of action and metabolic pathway of the non deuterated parent compound (Blake et al. *J. Pharm. Sci.* 64, 3, 367-391 (1975)). Such metabolic studies are important in the design of safe, effective therapeutic drugs, either because the in vivo active compound administered to the patient or because the metabolites produced from the parent compound prove to be

toxic or carcinogenic (Foster et al., Advances in Drug Research Vol. 14, pp. 2-36, Academic press, London, 1985; Kato et al., J. *Labelled Comp. Radiopharmaceut.*, 36(10):927-932 (1995); Kushner et al., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 77, 79-88 (1999).

Incorporation of a heavy atom particularly substitution of deuterium for hydrogen, can give rise to an isotope effect that could alter the pharmacokinetics of the drug. This effect is usually insignificant if the label is placed at a metabolically inert position of the molecule.

Stable isotope labeling of a drug can alter its physico-chemical properties such as pKa and lipid solubility. These changes may influence the fate of the drug at different steps along its passage through the body. Absorption, distribution, metabolism or excretion can be changed. Absorption and distribution are processes that depend primarily on the molecular size and the lipophilicity of the substance. These effects and alterations can affect the pharmacodynamic response of the drug molecule if the isotopic substitution affects a region involved in a ligand-receptor interaction.

Drug metabolism can give rise to large isotopic effect if the breaking of a chemical bond to a deuterium atom is the rate limiting step in the process. While some of the physical properties of a stable isotope-labeled molecule are different from those of the unlabeled one, the chemical and biological properties are the same, with one important exception: because of the increased mass of the heavy isotope, any bond involving the heavy isotope and another atom will be stronger than the same bond between the light isotope and that atom. In any reaction in which the breaking of this bond is the rate limiting step, the reaction will proceed slower for the molecule with the heavy isotope due to "kinetic isotope effect". A reaction involving breaking a C--D bond can be up to 700 percent slower than a similar reaction involving breaking a C--H bond. If the C--D bond is not involved in any of the steps leading to the metabolite, there may not be any effect to alter the behavior of the drug. If a deuterium is placed at a site involved in the metabolism of a drug, an isotope effect will be observed only if breaking of the C--D bond is the rate limiting step. There is evidence to suggest that whenever cleavage of an aliphatic C--H bond occurs, usually by oxidation catalyzed by a mixed-function

oxidase, replacement of the hydrogen by deuterium will lead to observable isotope effect. It is also important to understand that the incorporation of deuterium at the site of metabolism slows its rate to the point where another metabolite produced by attack at a carbon atom not substituted by deuterium becomes the major pathway a process called "metabolic switching".

Deuterium tracers, such as deuterium-labeled drugs and doses, in some cases repeatedly, of thousands of milligrams of deuterated water, are also used in healthy humans of all ages, including neonates and pregnant women, without reported incident (e.g. Pons G and 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). Thus, it is clear that any deuterium released, for instance, during the metabolism of compounds of this invention poses no health risk.

The weight percentage of hydrogen in a mammal (approximately 9%) and natural abundance of deuterium (approximately 0.015%) indicates that a 70 kg human normally contains nearly a gram of deuterium. Furthermore, replacement of up to about 15% of normal hydrogen with deuterium has been effected and maintained for a period of days to weeks in mammals, including rodents and dogs, with minimal observed adverse effects (Czajka D M and Finkel A J, Ann. N.Y. Acad. Sci. 1960 84: 770; Thomson J F, Ann. New York Acad. Sci 1960 84: 736; Czakja D M et al., Am. J. Physiol. 1961 201: 357). Higher deuterium concentrations, usually in excess of 20%, can be toxic in animals. However, acute replacement of as high as 15%-23% of the hydrogen in humans' fluids with deuterium was found not to cause toxicity (Blagojevic N et al. in "Dosimetry & Treatment Planning for Neutron Capture Therapy", Zamenhof R, Solares G and Harling O Eds. 1994. Advanced Medical Publishing, Madison Wis. pp.125-134; Diabetes Metab. 23: 251 (1997)).

Increasing the amount of deuterium present in a compound above its natural abundance is called enrichment or deuterium-enrichment. Examples of the amount of

enrichment include from about 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, to about 100 mol %.

The hydrogens present on a particular organic compound have different capacities for exchange with deuterium. Certain hydrogen atoms are easily exchangeable under physiological conditions and, if replaced by deuterium atoms, it is expected that they will readily exchange for protons after administration to a patient. Certain hydrogen atoms may be exchanged for deuterium atoms by the action of a deuteric acid such as D_2SO_4/D_2O. Alternatively, deuterium atoms may be incorporated in various combinations during the synthesis of compounds of the invention. Certain hydrogen atoms are not easily exchangeable for deuterium atoms. However, deuterium atoms at the remaining positions may be incorporated by the use of deuterated starting materials or intermediates during the construction of compounds of the invention.

Deuterated and deuterium-enriched compounds of the invention can be prepared by using known methods described in the literature. Such methods can be carried out utilizing corresponding deuterated and optionally, other isotope-containing reagents and/or intermediates to synthesize the compounds delineated herein, or invoking standard synthetic protocols known in the art for introducing isotopic atoms to a chemical structure. Relevant procedures and intermediates are disclosed, for instance in 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); PCT publications WO1997010223, WO2005099353, WO1995007271, WO2006008754; US Patent Nos. 7538189; 7534814; 7531685; 7528131; 7521421; 7514068; 7511013; and US Patent Application Publication Nos. 20090137457; 20090131485; 20090131363; 20090118238; 20090111840; 20090105338; 20090105307; 20090105147; 20090093422; 20090088416; 20090082471, the methods are hereby incorporated by reference.

The following examples illustrate the invention without restricting it. Depending on the management of the reaction and working up, the compounds of the general formula I result as mixtures of carbonyl form and the corresponding hydrates. Conversion into

the pure carbonyl compounds generally takes place by treating the substances with HCl in an inert solvent.

Preparation examples

I. Preparation of building blocks of the general formula II

The following building blocks II are commercially available:
(R)-1-Benzyl-5-oxo-pyrrolidine-2-carboxylic acid and (S)-1-benzyl-5-oxo-pyrrolidine-2-carboxylic acid.

Example A:
(R)-1-(3-methoxy-benzyl)-5-oxo-pyrrolidine-2-carboxylic acid
To the solution of (R)-2-aminopentanedioic acid (99% pure; 1000 mg, 6.37 mmol) in 6.37 ml of 2N NaOH (13,46 mmol) 3-methoxybenzaldehyde (0,827 ml; 925 mg, 6.37 mmol) in 1.8 ml ethanol was added, and the resulting mixture stirred overnight at room temperature to allow imine formation. Subsequent addition of $NaBH_4$ (309 mg; 8,07 mmol) resulted in a slightly exothermic reaction (temperature rise to about 40°C), and the reaction was completed by stirring at room temperature. The mixture then was diluted with water and extracted twice with methyl tert-butylether (MTBE). The aqueous layer was acidified to pH 3 using concentrated HCl. The resulting precipitate was then filtered off, washed twice with water and dried under reduced pressure. The resulting (R)-2-(3-methoxybenzylamino)pentanedioic acid (1,075 g, 4,02 mmol; yield: 60%), obtained as white solid, was cyclized by heating in ethanol under reflux for 3 h. The solvent was evaporated under reduced pressure giving the desired product (R)-1-(3-methoxy-benzyl)-5-oxo-pyrrolidine-2-carboxylic acid (1.06g; yield: 100%) as a white solid.
ESI-MS $[M+H]^+ = 250.1$

The compounds of Examples B to Q can be prepared in a manner analogous to the above described preparation of Example A.

Example B:

(R)-1-(3-Chloro-benzyl)-5-oxo-pyrrolidine-2-carboxylic acid

ESI-MS $[M+H]^+$ = 254.1, 256.2.

Example C:

(R)-1-(4-Fluoro-benzyl)-5-oxo-pyrrolidine-2-carboxylic acid

ESI-MS $[M+H]^+$ = 238.1.

Example D:

(R)-1-(3,5-Difluoro-benzyl)-5-oxo-pyrrolidine-2-carboxylic acid

ESI-MS $[M+H]^+$ = 256.1.

Example E:

(R)-1-(3-Trifluoromethyl-benzyl)-5-oxo-pyrrolidine-2-carboxylic acid

ESI-MS $[M+H]^+$ = 288.1.

Example F:

(R)-1-(3-Fluoro-benzyl)-5-oxo-pyrrolidine-2-carboxylic acid

ESI-MS $[M+H]^+$ = 238.1.

Example G:

(R)-1-(2-Trifluoromethoxy-benzyl)-5-oxo-pyrrolidine-2-carboxylic acid

ESI-MS $[M+H]^+$ = 304.1.

Example H:

(R)-1-(3-Trifluoromethoxy-benzyl)-5-oxo-pyrrolidine-2-carboxylic acid

ESI-MS $[M+H]^+$ = 304.1.

Example I:

(R)-1-Naphthalen-1-ylmethyl-5-oxo-pyrrolidine-2-carboxylic acid

ESI-MS $[M+H]^+$ = 270.1.

Example J:

(R)-1-Naphthalen-2-ylmethyl-5-oxo-pyrrolidine-2-carboxylic acid

ESI-MS $[M+H]^+ = 270.1$.

Example K:

(R)-5-Oxo-1-pyridin-4-ylmethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid

ESI-MS $[M+H^+] = 221.1$.

Example L:

(R)-1-(3,5-Dimethoxy-benzyl)-5-oxo-pyrrolidine-2-carboxylic acid

ESI-MS $[M+H^+] = 280.1$.

Example M:

(R)-1-Benzyl-6-oxo-piperidine-2-carboxylic acid

ESI-MS $[M+H]^+ = 234.1$.

Example N:

(R)-5-Oxo-1-(2-(trifluoromethoxy)benzyl)pyrrolidine-2-carboxylic acid

ESI-MS $[M+H^+]= 304.1$.

Example O:

(R)-1-(2-Chlorobenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxylic acid

ESI-MS $[M+H]^+= 254.1$.

Example P:

(R)-1-(2-Methoxy-6-(trifluoromethyl)benzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxylic acid

ESI-MS $[M+H]^+= 318.1$.

Example Q:

(R)-1-(2,6-Difluorobenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxylic acid

ESI-MS $[M+H]^+= 256.1$.

Example R:

(R)-5-Oxo-1-(2-trifluoromethyl-benzyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid

To the solution of (R)-ethyl 5-oxo-pyrrolidine-2-carboxylate (D-pyroglutamic acid ethyl ester; 99% pure; 1403 mg, 8.84 mmol) in 20 ml of DMF 1-(bromomethyl)-2-(trifluoromethyl)benzene (96% pure; 2200 mg, 8.84 mmol), K_2CO_3 (3660 mg, 26.5 mmol) and a small amount of each KI and 18-crown-6 were added, and the mixture was heated at 80°C for 6h. Subsequently the mixture was poured into water and extracted three times with MTBE. The organic layer was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and the solvent removed under reduced pressure. Chromatography on silica gel using dichloromethane and dichloromethane/MeOH (99:1) resulted in (R)-5-oxo-1-(2-trifluoromethyl-benzyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethyl ester (410 mg, ESI-MS $[M+H]^+$ = 316.1; yield: 12 %), which was hydrolyzed to the corresponding carboxylate by stirring overnight at room temperature in a solution of 15 ml ethanol and 1,56 mL 2N NaOH (aq). Evaporation of the solvent, followed by addition of water to the residue, extraction with ethyl acetate, subsequent acidification of the aqueous layer to pH 3 using concentrated HCl, extraction with dichloromethane, drying of the combined organic layers with $MgSO_4$ and removal of the solvent under reduced pressure led to the desired product as a white foam.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 288.1.

Example S:

(R)-1-(3-Cyano-benzyl)-5-oxo-pyrrolidine-2-carboxylic acid

The title compound was prepared in a manner analogous to the above described preparation of Example R.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 245.1.

Example T:

(R)-5-Oxo-1-phenyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid

A mixture of (R)-ethyl 5-oxo-pyrrolidine-2-carboxylate (2760 mg, 17.56 mmol), bromobenzene (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), and 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (Xantphos, 254 mg, 0.439 mmol) in 70 ml of dioxane was stirred at 100°C for 6h

under nitrogen atmosphere. Due to only partial reaction after this time additional $Pd_2(dba)_3$ (402 mg, 0.439 mmol), Cs_2CO_3 (2860mg, 8.77 mmol) and Xantphos (254 mg, 0.439 mmol) were added and stirring at 100°C was continued for additional 6h. The reaction mixture was then filtered via a short celite column, the solvent was removed under reduced pressure, and the remaining residue was taken up in ethyl acetate, washed successively with an aq. sat. $NaHCO_3$ solution and an aq. citric acid solution (each 3x), then with water and brine. The organic layer was dried over Na_2SO_4, the solvent evaporated under reduced pressure, and the obtained residue purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane to give (R)-ethyl 5-oxo-1-phenylpyrrolidine-2-carboxylate as a brown oil (715 mg, 3.07 mmol; yield: 17%; ESI-MS $[M+H]^+ = 234.1$). Saponification to the corresponding carboxylate was achieved by stirring at room temperature overnight in a solution of 4 ml ethanol and 1,84 ml 2N NaOH (aq). Subsequent evaporation of the solvent followed by addition of water, extraction with MTBE (3x), acidification of the aqueous layer to pH 3 using concentrated HCl, extraction with dichloromethane (3x), washing the combined organic layers with brine, drying over $MgSO_4$ and removing the solvent under reduced pressure yielded the title compound as a pale brown powder (0.5 g; yield: 79%).

ESI-MS $[M+H]^+ = 206.1$.

Example U:

(R)-3-Benzyl-1-methyl-2-oxo-imidazolidine-4-carboxylic acid

To the solution of (R)-benzyl 1-methyl-2-oxo-imidazolidine-4-carboxylate (1000 mg, 4.27 mmol) in 11 ml of DMF sodium hydride (129 mg, 5.12 mmol) was added, resulting in a slightly exothermic reaction (temperature rise to about 27°C) and formation of a turbid solution. After stirring for 1h at room temperature (bromomethyl)benzene (0,609 ml, 876 mg, 5,12 mmol) was added resulting again in a slightly exothermic reaction (temperature rise to about 29°C). After stirring overnight the reaction mixture was poured into water and extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed successively with a 10% citric acid solution, twice with saturated $NaHCO_3$ solution and brine, dried over Na_2SO_4 and the solvent was then removed under reduced pressure. Column chromatography on silica

gel using dichloromethane and dichloromethane/methanol 98/2 gave (R)-benzyl 3-benzyl-1-methyl-2-oxoimidazolidine-4-carboxylate (425 mg, 1.38 mmol, yield: 31 %, ESI-MS $[M+H]^+$ = 325.1), which was converted into to the corresponding carboxylate by stirring overnight at room temperature in a mixture of 2.7 ml of THF and 1,44 mL of 2N NaOH. Water was added to the reaction mixture followed by extraction with MTBE. The aqueous layer subsequently was acidified to pH 3 using 2M HCl, and extracted three times with dichloromethane. The combined organic layers were then washed with brine, dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. The title compound was obtained as colorless oil which solidified by standing over time (245 mg, yield: 75%).

ESI-MS $[M+H]^+$ = 235.1.

Example V:

(2R,4S)-1-Benzyl-4-methyl-5-oxo-pyrrolidine-2-carboxylic acid

To a solution of (R)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxylic acid (1000 mg, 4.56 mmol) in 55 ml of THF 10.03 ml of a 1M lithium bis(trimethylsilyl)amide solution in THF (10.03 mmol) were added slowly at -10°C, and stirring was continued at this temperature for 1h. Subsequently iodomethane (0.284 ml, 647 mg, 4.56 mmol) in 9 ml of THF were added (slight exothermic reaction), and the reaction was completed by stirring overnight at room temperature. The brown reaction mixture was acidified using 2M HCl, extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were then washed with brine, dried over Na_2SO_4 and the solvent evaporated under reduced pressure. The title compound was obtained as a brown oil, which was reacted in the next step without further purification (890 mg of raw material, yield: 84%).

ESI-MS $[M+H]^+$ = 234.1.

Example W:

2-Benzyl-1,1-dioxo-isothiazolidine-3-carboxylic acid

To the solution of 1,1-dioxo-isothiazolidine-3-carboxylic acid (97% pure; 1040 mg, 6.11 mmol) in 15 ml of DMF (bromomethyl)benzene (98% pure; 1.85 ml, 2660 mg, 15.27 mmol) and K_2CO_3 (2350 mg, 18.3 mmol) were added and the mixture stirred

overnight at room temperature. Subsequently the reaction mixture was poured into water and extracted three times with MTBE. The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and the solvent was removed under reduced pressure. Chromatography on silica gel using dichloromethane resulted in 2-Benzyl-1,1-dioxo-isothiazolidine-3-carboxylic acid benzyl ester (1000 mg, 2.9 mmol; yield: 47%; ESI-MS $[M+H]^+ = 346.1$). Saponification to the corresponding carboxylate was achieved by stirring overnight at room temperature in a solution of 20 ml ethanol and 2.46 mL of 2N NaOH, and subsequent warming to 50°C for 2h. Evaporation of the solvent followed by addition of water, extraction with ethyl acetate, subsequent removal of water under reduced pressure and treatment with isopropanol resulted in the isolation of the sodium salt of the title compound (880 mg; containing some NaOH) as a white amorphous powder.

ESI-MS $[M+H]^+ = 256.0$.

Example X:

1-Benzyl-6-oxo-1,6-dihydro-pyridine-2-carboxylic acid

To the suspension of 6-hydroxypicolinic acid (2500 mg, 17.97 mmol) in 37.75 ml of DMF were added (bromomethyl)benzene (6450 mg, 37.7 mmol) and Cs_2CO_3 (12300 mg, 37.7 mmol). The mixture was stirred overnight at room temperature (thin layer chromatography indicated nearly complete conversion with formation of two products, probably O- and N-alkylation). The reaction mixture was poured into water and extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were successively washed with an aq. saturated $NaHCO_3$ solution (2x), water, 10% citric acid solution (2x), and brine, dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. Column chromatography on silica gel using dichloromethane/heptane (3:1) followed by dichloromethane and dichloromethane/MeOH (99:1) resulted in 6-benzyloxy-pyridine-2-carboxylic acid benzyl ester (3030 mg, 9.41 mmol, yield: 53%; ESI-MS $[M+]H^+ = 320.1$) and 1-benzyl-6-oxo-1,6-dihydro-pyridine-2-carboxylic acid benzyl ester (containing minor impurities; 1920 mg, 6.01 mmol, yield: 34 %; ESI-MS $[M+H^+] = 320.1$). The latter compound was hydrolyzed to the corresponding carboxylate by stirring in a solution of 10.3 ml of ethanol and 5.17 mL 2N of aq. NaOH at room temperature for 3h. Water

was added to the reaction mixture followed by extraction with ethyl acetate (3x). The aqueous layer was acidified to pH 3 using 2M HCl and then extracted three times with dichloromethane. The combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4. Afterwards the solvent was removed under reduced pressure giving of the title product as a pale brown powder (1230 mg, yield: 89%).

ESI-MS $[M+H]^+$ = 230.1.

The compounds of Examples Y and Z can be prepared in a manner analogous to the above described preparation of Example A.

Example Y:

(R)-5-Oxo-1-(4-(trifluoromethyl)benzyl)pyrrolidine-2-carboxylic acid

ESI-MS $[M+H]^+$= 493.2.

Example Z:

(R)-1-(2,6-Dichlorobenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxylic acid

ESI-MS $[M+H]^+$= 493.2.

II. Preparation of compounds of the general formula I

Example 1:

(2R)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

1.1 (2R)-N-(4-Amino-3-hydroxy-4-oxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

To the solution of (R)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxylic acid (475 mg, 2.167 mmol) in a mixture of 15 ml of THF and 0.5 ml of DMF at 5°C were successively added 1-hydroxybenzotriazole (365 mg, 2.383 mmol), 3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutanamide (421 mg, 2.167 mmol), N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDC; 457 mg, 2.383 mmol) and DIPEA (0.416 mL; 308 mg, 2.383 mmol). After stirring overnight at room temperature the solvent was

evaporated under reduced pressure, water was added to the remaining residue and after stirring for 30 minutes at about 5°C the precipitate was filtered off. Drying under reduced pressure gave the title compound as an off-white powder (786 mg; yield: 92%) which was used without further purification in the next step.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 396.2.

HPLC analysis revealed that the compound was isolated as mixture of diasteromers.

1.2 (2R)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

EDC (1543 mg, 8.05 mmol) and 2,2-dichloroacetic acid (0.446ml; 696 mg, 5.4 mmol) were added to a solution of (2R)-N-(4-amino-3-hydroxy-4-oxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide (400 mg, 1.012 mmol) in 8 ml of dry dimethylsulfoxide (DMSO), resulting in a slight exotheric reaction (40°C). After stirring overnight at room temperature ethyl acetate and water were added, the formed precipitate filtered off and the remaining organic layer concentrated to dryness under reduced pressure. Precipitate and obtained residue were combined, and after addition of water and stirring at about 5°C for 30 minutes the formed precipitate was filtered off and dried under reduced pressure. The title compound was obtained as an off-white powder (243 mg, yield: 61%).

ESI-MS $[M+H]^+$ = 394.2;

^{1}H-NMR (400 MHz DMSO), δ [ppm]: 8.62 (d, 1H), 8.09 and 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 and 4.74 (2d, 1H), 3.84-3.88 (m, 1H), 3.48 and 3.34 (2d, 1H partially superimposed by water), 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 and 1.48-1.55 (2m, 1H).

The ^{1}H-NMR analysis indicated a diastereomeric ratio of about 1:1.

The compounds of the following examples were prepared in a manner analogous to the preparation of Example 1:

Example 2:

(2S)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-

carboxamide

Coupling of (S)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxylic acid with 3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutanamide was followed by oxidation of the resulting hydroxyamide intermediate to the corresponding ketoamide.

^{1}H-NMR (400 MHz DMSO), δ [ppm]: 8.61 (d, 1H), 8.08 and 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 and 4.74 (2d, 1H), 3.84-3.88 (m, 1H), 3.48 and 3.35 (2d, 1H partially superimposed by water), 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 and 1.48-1.55 (2m, 1H);

ESI-MS $[M+H]^+$ = 394.2.

Example 3:

(2R)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(3-chlorobenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

Coupling of (R)-1-(3-chloro-benzyl)-5-oxo-pyrrolidine-2-carboxylic acid with 3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutanamide and oxidation of the resulting hydroxyamide intermediate to the corresponding ketoamide.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 428.2, 430.2.

Example 4:

N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-benzyl-6-oxo-1,6-dihydropyridine-2-carboxamide

Coupling of 1-benzyl-6-oxo-1,6-dihydro-pyridine-2-carboxylic acid with 3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutanamide and oxidation of the resulting hydroxyamide intermediate to the corresponding ketoamide.

^{1}H-NMR (400 MHz DMSO), δ [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 and 4.98 (2d, 2H), 3.19 and 2.74 (2dd, 2H);

ESI-MS $[M+H]^+$ = 404.2.

Example 5:

(2R)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(4-fluorobenzyl)-5-oxopyrrolidine-

2-carboxamide

Coupling of (R)-1-(4-fluoro-benzyl)-5-oxo-pyrrolidine-2-carboxylic acid with 3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutanamide and oxidation of the resulting hydroxyamide intermediate to the corresponding ketoamide.

^{1}H-NMR (400 MHz DMSO), δ [ppm]: 8.63 (d, 1H), 8.09 and 8.11 (2s, 1H), 7.84 and 7,85 (2s, 1H), 7.01-7.32 (m, 9H), 5.15-5.23 (m, 1H), 4.77 and 4.67 (2d, 1H), 3.87 and 3.83 (2d, 1H), 3.51 and 3.36 (2d, 1H partially superimposed by water), 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 and 1.47-1.56 (2m, 1H);

ESI-MS $[M+H]^+$ = 412.2.

Example 6:

(2R)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(3-methoxybenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

Coupling of (R)-1-(3-methoxy-benzyl)-5-oxo-pyrrolidine-2-carboxylic acid with 3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutanamide and oxidation of the resulting hydroxyamide intermediate to the corresponding ketoamide.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 424.2.

Example 7:

(2R)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(3-trifluoromethyl-benzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

Coupling of (R)-1-(3-trifluoromethyl-benzyl)-5-oxo-pyrrolidine-2-carboxylic acid with 3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutanamide and oxidation of the resulting hydroxyamide intermediate to the corresponding ketoamide.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 462.2.

Example 8:

(2R)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(3-fluorobenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

Coupling of (R)-1-(3-fluoro-benzyl)-5-oxo-pyrrolidine-2-carboxylic acid with 3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutanamide and oxidation of the resulting hydroxyamide

intermediate to the corresponding ketoamide.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 412.1.

Example 9:

(2R)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-[2-(trifluoromethoxy)-benzyl]pyrrolidine-2-carboxamide

Coupling of (R)-1-(2-trifluoromethoxy-benzyl)-5-oxo-pyrrolidine-2-carboxylic acid with 3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutanamide and oxidation of the resulting hydroxyamide intermediate to the corresponding ketoamide.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 478.1.

Example 10:

N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-2-benzylisothiazolidine-3-carboxamide 1,1-dioxide

Coupling of the sodium salt of 2-benzyl-1,1-dioxo-isothiazolidine-3-carboxylic acid with 3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutanamide and oxidation of the resulting hydroxyamide intermediate to the corresponding ketoamide.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 430.1.

Example 11:

(2R)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(naphthalen-1-ylmethyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

Coupling of (R)-1-naphthalen-1-ylmethyl-5-oxo-pyrrolidine-2-carboxylic acid with 3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutanamide and oxidation of the resulting hydroxyamide intermediate to the corresponding ketoamide.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 444.2.

Example 12:

(2R)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(naphthalen-2-ylmethyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

Coupling of (R)-1-naphthalen-2-ylmethyl-5-oxo-pyrrolidine-2-carboxylic acid with 3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutanamide and oxidation of the resulting hydroxyamide

intermediate to the corresponding ketoamide.

ESI-MS $[M+H]^+ = 444.2$.

Example 13:

(2R)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-[3-(trifluoromethoxy)-benzyl]pyrrolidine-2-carboxamide

Coupling of (R)-1-(3-trifluoromethoxy-benzyl)-5-oxo-pyrrolidine-2-carboxylic acid with 3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutanamide and oxidation of the resulting hydroxyamide intermediate to the corresponding ketoamide

ESI-MS $[M+H]^+ = 478.1$.

Example 14:

(2R)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-benzyl-6-oxopiperidine-2-carboxamide

Coupling of (R)-1-benzyl-6-oxo-piperidine-2-carboxylic acid with 3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutanamide and oxidation of the resulting hydroxyamide intermediate to the corresponding ketoamide.

ESI-MS $[M+H]^+ = 408.2$.

Example 15:

(2R)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-phenylpyrrolidine-2-carboxamide

Coupling of (R)-5-Oxo-1-phenyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid with 3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutanamide and oxidation of the resulting hydroxyamide intermediate to the corresponding ketoamide.

ESI-MS $[M+H]^+ = 380.2$.

Example 16:

(2R)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(3-cyanobenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

Coupling of (R)-1-(3-cyano-benzyl)-5-oxo-pyrrolidine-2-carboxylic acid with 3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutanamide and oxidation of the resulting hydroxyamide

intermediate to the corresponding ketoamide.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 419.1.

Example 17:

(2R)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-[2-(trifluoromethyl)benzyl]-pyrrolidine-2-carboxamide

Coupling of (R)-5-Oxo-1-(2-trifluoromethyl-benzyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid with 3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutanamide and oxidation of the resulting hydroxyamide intermediate to the corresponding ketoamide.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 462.1.

Example 18:

(4R)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-3-benzyl-1-methyl-2-oxoimidazolidine-4-carboxamide

Coupling of (R)-3-Benzyl-1-methyl-2-oxo-imidazolidine-4-carboxylic acid with 3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutanamide and oxidation of the resulting hydroxyamide intermediate to the corresponding ketoamide.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 409.2.

Example 19:

(2R,4S)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-benzyl-4-methyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

Coupling of (2R,4S)-1-Benzyl-4-methyl-5-oxo-pyrrolidine-2-carboxylic acid with 3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutanamide and oxidation of the resulting hydroxyamide intermediate to the corresponding ketoamide.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 408.1.

Example 20:

(2R)-1-Benzyl-N-{3,4-dioxo-1-phenyl-4-[(pyridin-2-ylmethyl)amino]butan-2-yl}-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

20.1 Ethyl 3-((R)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-phenyl-

butanoate

To a solution of (R)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxylic acid (2440 mg, 11.13 mmol) in a mixture of 24 ml THF and 4 ml DMF were successively added at 5°C 1-hydroxybenzotriazole (1875 mg, 12.24 mmol), ethyl 3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutanoate (2485 mg, 11.13 mmol; preparation described in WO 98/25883, example 8a on page 24), EDC (2347 mg, 12.24 mmol) and DIPEA (6.41 mL; 4750 mg, 36.7 mmol). After stirring overnight at room temperature the reaction mixture was concentrated under reduced pressure, water was added and the obtained mixture was extracted three times with ethyl acetate. The organic layer was washed successively with aq. saturated $NaHCO_3$ (2x), 10% aq. citric acid solution (3x) and brine, dried over Na_2SO_4 and the solvent was then removed under reduced pressure. The title compound was obtained as a yellow oil (4550 mg, yield: 96%), which was used without further purification in the next step.

ESI-MS $[M+H]^+ = 425.2$.

20.2 3-((R)-1-Benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-phenylbutanoic acid

Ethyl 3-((R)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-phenylbutanoate (4550 mg raw material from previous step 22.1; max. 10.72 mmol) dissolved in 13 ml of ethanol was treated with 6.43 ml 2N aq. NaOH overnight at room temperature. To complete the reaction, the mixture was then heated to 50°C for 2h. Water was added followed by extraction with MTBE (3x). The aqueous layer was acidified to pH 3 using 2M HCl and extracted three times with dichloromethane. The combined dichloromethane layers were then successively washed with water and brine, dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. The title compound was obtained as a pale brown powder (2450 mg, yield: 58%).

ESI-MS $[M+H]^+ = 397.2$.

20.3 (2R)-1-Benzyl-N-(3-hydroxy-4-oxo-1-phenyl-4-(pyridin-2-ylmethylamino)-butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

3-((R)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-phenylbutanoic acid (300 mg, 0.757 mmol) and pyridin-2-ylmethanamine (94 µl, 98 mg, 0.908 mmol) were

dissolved in 13 ml dichloromethane and cooled to 5°C. At this temperature 1-hydroxybenzotriazole hydrate (127 mg, 0.832 mmol), EDC (160 mg, 0.832 mmol) and triethylamine (1.58 ml, 127 mg, 1.135 mmol) were successively added. After stirring overnight at room temperature the reaction mixture was concentrated under reduced pressure, water was added and the mixture extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were successively washed with aq. saturated $NaHCO_3$ solution and brine, dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. Column chromatography on silica gel using dichloromethane/MeOH (97/3), followed by dichloromethane/MeOH (95/5), resulted in the title compound (125 mg, yield: 34 %) as a white powder.

ESI-MS $[M+H]^+ = 487.2$.

20.4 (2R)-1-Benzyl-N-{3,4-dioxo-1-phenyl-4-[(pyridin-2-ylmethyl)amino]butan-2-yl}-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

(2R)-1-Benzyl-N-(3-hydroxy-4-oxo-1-phenyl-4-(pyridin-2-ylmethylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide was converted into the corresponding ketoamide as described in step 1.2 of Example 1.

ESI-MS $[M+H]^+ = 485.2$.

Example 21:

(2R)-1-Benzyl-N-[4-(ethylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl]-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

Coupling of 3-((R)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-phenyl-butanoic acid with ethylamine and oxidation of the resulting hydroxyamide intermediate to the corresponding ketoamide.

ESI-MS $[M+H]^+ = 422.2$.

Example 22:

(2R)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(3,5-dimethoxybenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

Coupling of (R)-1-(3,5-dimethoxy-benzyl)-5-oxo-pyrrolidine-2-carboxylic acid with 3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutanamide and oxidation of the resulting hydroxyamide

intermediate to the corresponding ketoamide.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 454.2;

^{1}H-NMR (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, hidden under solvent peak), 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).

The ^{1}H-NMR analysis indicated a diastereomeric ratio of about 1:1.

Example 23:

(2R)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-(pyridin-4-ylmethyl)-pyrrolidine-2-carboxamide

Coupling of (R)-5-oxo-1-pyridin-4-ylmethyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid with 3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutanamide and oxidation of the resulting hydroxyamide intermediate to the corresponding ketoamide using Dess Martin reagent.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 395.1.

Example 24:

(2R)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(3,5-difluorobenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

Coupling of (R)-1-(3,5-difluoro-benzyl)-5-oxo-pyrrolidine-2-carboxylic acid with 3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutanamide and oxidation of the resulting hydroxyamide intermediate to the corresponding ketoamide.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 430.2;

^{1}H-NMR (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).

The ^{1}H-NMR analysis indicated a diastereomeric ratio of about 1:1.

The following compounds of examples 25 to 35 were prepared in a manner analogous

to the synthesis of (2R)-1-benzyl-N-(3-hydroxy-4-oxo-1-phenyl-4-(pyridin-2-ylmethylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide (Example 20.3) followed by oxidation to the corresponding ketoamide as described in step 1.2 of Example 1.

Example 25:

(2R)-1-Benzyl-N-(4-(methylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

Coupling of 3-((R)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-phenylbutanoic acid with methylamine and oxidation of the resulting hydroxyamide intermediate to the corresponding ketoamide.

ESI-MS $[M+H]^+$= 408.2.

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO) ~1.5:1 mixture of diastereomers: δ [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).

Example 26:

(2R)-1-Benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(propylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

Coupling of 3-((R)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-phenylbutanoic acid with propylamine and oxidation of the resulting hydroxyamide intermediate to the corresponding ketoamide.

ESI-MS $[M+H]^+$= 436.2.

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO) ~2:1 mixture of diastereomers: δ [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).

Example 27:

(2R)-1-Benzyl-N-(4-(cyclopropylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

Coupling of 3-((R)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-phenyl-butanoic acid with cyclopropylamine and oxidation of the resulting hydroxyamide intermediate to the corresponding ketoamide.

ESI-MS $[M+H]^+$= 434.2.

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO) ~1:1 mixture of diastereomers: δ [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, hidden under solvent signal), 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).

Example 28:

(2R)-1-Benzyl-N-(4-(isobutylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

Coupling of 3-((R)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-phenyl-butanoic acid with isobutylamine and oxidation of the resulting hydroxyamide intermediate to the corresponding ketoamide.

ESI-MS $[M+H]^+$= 450.2.

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO) ~1:1 mixture of diastereomers: δ [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).

Example 29:

(2R)-1-Benzyl-N-(4-(cyclobutylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

Coupling of 3-((R)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-phenyl-butanoic acid with cyclobutylamine and oxidation of the resulting hydroxyamide intermediate to the corresponding ketoamide.

ESI-MS $[M+H]^+$= 448.2.

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO) ~2:1 mixture of diastereomers: δ [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,

hidden under solvent signal), 3.21-3.17 (m, 1H), 2.79-2.74 (m, 1H), 2.29-2.04 (m, 6H), 1.72-1.53 (m, 4H)

Example 30:

(2R)-1-Benzyl-N-(4-(methoxyamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

Coupling of 3-((R)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-phenyl-butanoic acid with O-methylhydroxylamine and oxidation of the resulting hydroxyamide intermediate to the corresponding ketoamide using 2-iodoxybenzoic acid (IBX):

IBX (293 mg, 0.472 mmol) was added to a solution of (2R)-1-benzyl-N-(3-hydroxy-4-(methoxyamino)-4-oxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide (143 mg, 0.337 mmol) in DMSO (5 mL). After stirring for 2h more IBX (105 mg, 0.169 mmol) was added and the stirring continued overnight. The saturated aqueous $NaHCO_3$ solution was added and the reaction mixture was diluted with water and DCM. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with DCM. The combined organic layers were washed with water and dried ($MgSO_4$). The crude product obtained was dissolved in a minimal amount of DCM and diethylether was added. The precipitate formed was isolated and dried in vacuo. The title compound was obtained as a colourless solid (12 mg, 8%)

ESI-MS $[M+H]^+$= 424.2.

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO) single diastereomers, absolut configuration not determined: δ [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, hidden under solvent signal), 2.36-2.09 (m, 4H), 1.79-1.72 (m, 1H).

Example 31:

(2R)-1-Benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(2-(pyridin-2-yl)ethylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

Coupling of 3-((R)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-phenyl-butanoic acid with 2-(pyridin-2-yl)ethanamine and oxidation of the resulting

hydroxyamide intermediate to the corresponding ketoamide.

ESI-MS $[M+H]^+$= 499.2.

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO) ~1:1 mixture of diastereomers: δ [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).

Exampel 32:

(2R)-1-Benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(3-(pyridin-2-yl)propylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

Coupling of 3-((R)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-phenyl-butanoic acid with 3-(pyridin-2-yl)propan-1-amine and oxidation of the resulting hydroxyamide intermediate to the corresponding ketoamide.

ESI-MS $[M+H]^+$= 513.2.

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO) ~4:3 mixture of diastereomers: δ [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).

Example 33:

(2R)-1-Benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(3-phenylpropylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

Coupling of 3-((R)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-phenyl-butanoic acid with 3-phenylpropan-1-amine and oxidation of the resulting hydroxyamide intermediate to the corresponding ketoamide.

ESI-MS $[M+H]^+$= 512.3.

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO) ~4:3 mixture of diastereomers: δ [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).

Example 34:

(2R)-1-Benzyl-N-(4-(ethyl(methyl)amino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

Coupling of 3-((R)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-phenylbutanoic acid with N-methylethanamine and oxidation of the resulting hydroxyamide intermediate to the corresponding ketoamide.

ESI-MS $[M+H]^+$= 436.2.

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO) ~2:1 mixture of diastereomers: δ [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).

Example 35:

(2R)-1-Benzyl-N-(4-(2-chlorobenzylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

Coupling of 3-((R)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-phenylbutanoic acid with (2-chlorophenyl)methanamine and oxidation of the resulting hydroxyamide intermediate to the corresponding ketoamide.

ESI-MS $[M+H]^+$= 518.2.

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO) ~1:1 mixture of diastereomers: δ [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 hidden under solvent signal), 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).

Example 36:

(2R)-N-(4-(Cyclopropylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-(2-(trifluoromethyl) benzyl)pyrrolidine-2-carboxamide

36.1 2-Hydroxy-3-((R)-5-oxo-1-(2-(trifluoromethyl)benzyl)pyrrolidine-2-carboxamido)-4-phenylbutanoic acid

The title compound was prepared in a manner analogous to the synthesis of ethyl 3-((R)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-phenylbutanoate followed by saponification providing 3-((R)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-phenylbutanoic acid as described in steps 20.1 and 20.2 of Example 20.

ESI-MS $[M+H]^+$= 465.1.

36.2 (2R)-N-(4-(Cyclopropylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-(2-(trifluoromethyl) benzyl)pyrrolidine-2-carboxamide

Coupling of 2-hydroxy-3-((R)-5-oxo-1-(2-(trifluoromethyl)benzyl)pyrrolidine-2-carboxamido)-4-phenylbutanoic acid with cyclopropylamine and oxidation of the resulting hydroxyamide intermediate to the corresponding ketoamide.

ESI-MS $[M+H]^+$= 502.2.

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO) ~3:1 mixture of diastereomers: δ [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).

Example 37:

(2R)-N-(4-(Ethylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-(2-(trifluoromethyl)-benzyl) pyrrolidine-2-carboxamide

Coupling of 2-hydroxy-3-((R)-5-oxo-1-(2-(trifluoromethyl)benzyl)pyrrolidine-2-carboxamido)-4-phenylbutanoic acid with ethylamine and oxidation of the resulting hydroxyamide intermediate to the corresponding ketoamide.

ESI-MS $[M+H]^+$= 490.2.

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO) ~2:1 mixture of diastereomers: δ [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).

Example 38:

(2R)-N-(4-(Benzylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-(2-(trifluoromethyl)benzyl)pyrrolidine-2-carboxamide

Coupling of 2-hydroxy-3-((R)-5-oxo-1-(2-(trifluoromethyl)benzyl) pyrrolidine-2-carboxamido)-4-phenylbutanoic acid with phenylmethanamine and oxidation of the resulting hydroxyamide intermediate to the corresponding ketoamide.

ESI-MS $[M+H]^+$= 552.2.

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO) ~3:2 mixture of diastereomers: δ [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).

Example 39:

(2R)-N-(4-(Isopropylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-(2-(trifluoromethyl)benzyl)pyrrolidine-2-carboxamide

Coupling of 2-hydroxy-3-((R)-5-oxo-1-(2-(trifluoromethyl)benzyl) pyrrolidine-2-carboxamido)-4-phenylbutanoic acid with propan-2-amine and oxidation of the resulting hydroxyamide intermediate to the corresponding ketoamide.

ESI-MS $[M+H]^+$= 504.2.

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO) ~1:1 mixture of diastereomers: δ [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).

Example 40:

(2R)-N-(3,4-Dioxo-1-phenyl-4-(2-(pyridin-2-yl)ethylamino)butan-2-yl)-5-oxo-1-(2-(trifluoromethyl)benzyl)pyrrolidine-2-carboxamide

Coupling of 2-hydroxy-3-((R)-5-oxo-1-(2-(trifluoromethyl)benzyl) pyrrolidine-2-carboxamido)-4-phenylbutanoic acid with 2-(pyridin-2-yl)ethanamine and oxidation of the resulting hydroxyamide intermediate to the corresponding ketoamide.

ESI-MS $[M+H]^+$= 567.2.

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO) ~1:1 mixture of diastereomers: δ [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).

Example 41:

(2R)-N-(3,4-Dioxo-1-phenyl-4-(3-(pyridin-2-yl)propylamino)butan-2-yl)-5-oxo-1-(2-(trifluoromethyl)benzyl)pyrrolidine-2-carboxamide

Coupling of 2-hydroxy-3-((R)-5-oxo-1-(2-(trifluoromethyl)benzyl) pyrrolidine-2-carboxamido)-4-phenylbutanoic acid with 3-(pyridin-2-yl)propan-1-amine and oxidation of the resulting hydroxyamide intermediate to the corresponding ketoamide.

ESI-MS $[M+H]^+$= 581.2.

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO) ~1:1 mixture of diastereomers: δ [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).

Example 42:

(2R)-N-(4-(Ethylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(2-methoxy-6-(trifluoromethyl)benzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

42.1 2-Hydroxy-3-((R)-1-(2-methoxy-6-(trifluoromethyl)benzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-4-phenylbutanoic acid

The title compound was prepared in a manner analogous to the synthesis of ethyl 3-((R)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-phenylbutanoate followed by saponification providing 3-((R)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-phenylbutanoic acid as described in steps 20.1 and 20.2 of Example 20.

ESI-MS $[M+H]^+$= 495.2

42.2 (2R)-N-(4-(Ethylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(2-methoxy-6-(trifluoromethyl)benzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

Coupling of 2-hydroxy-3-((R)-1-(2-methoxy-6-(trifluoromethyl)benzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-4-phenylbutanoic acid with ethylamine and oxidation of the resulting hydroxyamide intermediate to the corresponding ketoamide.

ESI-MS $[M+H]^+$= 520.2.

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO) ~1:1 mixture of diastereomers: δ [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).

Example 43:

(2R)-N-(3,4-Dioxo-1-phenyl-4-(pyridin-2-ylmethylamino)butan-2-yl)-1-(2-methoxy-6-(trifluoromethyl)benzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

Coupling of 2-hydroxy-3-((R)-1-(2-methoxy-6-(trifluoromethyl)benzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-4-phenylbutanoic acid with pyridin-2-ylmethanamine and oxidation of the resulting intermediate hydroxyamide to the corresponding ketoamide.

ESI-MS $[M+H]^+$= 583.2.

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO) ~3:4 mixture of diastereomers: δ [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).

Example 44:

(2R)-N-(4-(Benzylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(2-methoxy-6-(trifluoromethyl)benzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

Coupling of 2-hydroxy-3-((R)-1-(2-methoxy-6-(trifluoromethyl)benzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-4-phenylbutanoic acid with phenylmethanamine and

oxidation of the resulting intermediate hydroxyamide to the corresponding ketoamide. ESI-MS $[M+H]^+$= 582.3.

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO) ~1:1 mixture of diastereomers: δ [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, hidden under solvent signal), 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).

Example 45:

(2R)-N-(3,4-Dioxo-1-phenyl-4-(2-(pyridin-2-yl)ethylamino)butan-2-yl)-5-oxo-1-(2-(trifluoromethoxy)benzyl)pyrrolidine-2-carboxamide

45.1 2-Hydroxy-3-((R)-5-oxo-1-(2-(trifluoromethoxy)benzyl)pyrrolidine-2-carboxamido)-4-phenylbutanoic acid

The title compound was prepared in a manner analogous to the synthesis of ethyl 3-((R)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-phenylbutanoate followed by saponification providing 3-((R)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-phenylbutanoic acid as described in steps 20.1 and 20.2 of Example 20.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 481.1

45.2 (2R)-N-(3,4-Dioxo-1-phenyl-4-(2-(pyridin-2-yl)ethylamino)butan-2-yl)-5-oxo-1-(2-(trifluoromethoxy)benzyl)pyrrolidine-2-carboxamide

Coupling of 2-hydroxy-3-((R)-5-oxo-1-(2-(trifluoromethoxy)benzyl)pyrrolidine-2-carboxamido)-4-phenylbutanoic acid with 2-(pyridin-2-yl) ethanamine and oxidation of the resulting intermediate hydroxyamide to the corresponding ketoamide; ESI-MS $[M+H]^+$= 583.2.

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO) ~3:2 mixture of diastereomers: δ [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).

Example 46:

(2R)-1-(2-Chlorobenzyl)-N-(4-(cyclopropylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

46.1 3-((R)-1-(2-Chlorobenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-phenylbutanoic acid

The title compound was prepared in a manner analogous to the synthesis of ethyl 3-((R)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-phenylbutanoate followed by saponification providing 3-((R)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-phenylbutanoic acid as described in steps 20.1 and 20.2 of Example 20.

ESI-MS $[M+H]^+$= 431.1.

46.2 (2R)-1-(2-Chlorobenzyl)-N-(4-(cyclopropylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

Coupling of 3-((R)-1-(2-chlorobenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-phenylbutanoic acid with cyclopropylamine and oxidation of the resulting intermediate hydroxyamide to the corresponding ketoamide.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 468.2.

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO) ~3:2 mixture of diastereomers: δ [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).

Example 47:

(2R)-1-(2-Chlorobenzyl)-N-(4-(ethylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

Coupling of 3-((R)-1-(2-chlorobenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-phenylbutanoic acid with ethylamine and oxidation of the resulting intermediate hydroxyamide to the corresponding ketoamide.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 456.2.

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO) ~1:1 mixture of diastereomers: δ [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, hidden under solvent signal), 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).

Example 48:

(2R)-N-(4-(Cyclopropylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(2,6-difluorobenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

48.1 3-((R)-1-(2,6-Difluorobenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-phenylbutanoic acid

The title compound was prepared in a manner analogous to the synthesis of ethyl 3-((R)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-phenylbutanoate followed by saponification providing 3-((R)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-phenylbutanoic acid as described in steps 20.1 and 20.2 of Example 20.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 433.1.

48.2 (2R)-N-(4-(Cyclopropylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(2,6-difluorobenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

Coupling of 3-((R)-1-(2,6-difluorobenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-phenylbutanoic acid with cyclopropylamine and oxidation of the resulting intermediate hydroxyamide to the corresponding ketoamide.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 470.2.

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO) ~3:2 mixture of diastereomers: δ [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).

Example 49:

(2R)-1-(2,6-Difluorobenzyl)-N-(4-(ethylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-

oxopyrrolidine-2-carboxamide

Coupling of 3-((R)-1-(2,6-difluorobenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-phenylbutanoic acid with ethylamine and oxidation of the resulting intermediate hydroxyamide to the corresponding ketoamide.

ESI-MS $[M+H]^+$= 458.2.

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO) ~1:1 mixture of diastereomers: δ [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).

Example 50:

(2R)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-[2-methoxy-6-(trifluoromethyl)benzyl]pyrrolidine-2-carboxamide.

Coupling of (R)-5-oxo-1-(2-methoxy-6-trifluoromethyl-benzyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid with 3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutanamide and oxidation of the resulting hydroxyamide intermediate to the corresponding ketoamide.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 492.1

Example 51:

(2R)-N-(4-Amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-(2,6-difluorobenzyl)-pyrrolidine-2-carboxamide

Coupling of (R)-5-oxo-1-(2,6-difluorobenzyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid with 3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutanamide and oxidation of the resulting hydroxyamide intermediate to the corresponding ketoamide.

ESI-MS $[M+H]^+$= 430.1

Example 52:

(2R)-1-Benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(thiazol-5-ylmethylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

Coupling of 3-((R)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-phenylbutanoic acid with C-thiazol-5-yl-methyl amine (5- thiazolmethylamine) and oxidation of the resulting intermediate hydroxyamide to the corresponding ketoamide

in a manner as described above.

ESI-MS $[M+H]^+$= 491.1.

^{1}H-NMR (500 MHz DMSO) ~5:3 mixture of diastereomers: δ [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).

Example 53:

(2R)-N-(4-(Benzo[d]thiazol-2-ylmethylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

Coupling of 3-((R)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-phenylbutanoic acid with benzo[d]thiazol-2-ylmethanamine hydrochloride and oxidation of the resulting intermediate hydroxyamide to the corresponding ketoamide in a manner as described above.

ESI-MS $[M+H]^+$= 541.2.

^{1}H-NMR (500 MHz DMSO), one diastereomer: δ [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).

Example 54:

(2R)-1-Benzyl-N-(4-morpholino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

Coupling of 3-((R)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-phenylbutanoic acid with morpholine and oxidation of the resulting intermediate hydroxyamide to the corresponding ketoamide in a manner as described above.

ESI-MS $[M+H]^+$= 464.2.

^{1}H-NMR (500 MHz DMSO) ~1:2 mixture of diastereomers: δ [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).

Example 55:

(2R)-N-(4-(ethylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-(4-(trifluoromethyl)benzyl)pyrrolidine-2-carboxamide

55.1 2-Hydroxy-3-((R)-5-oxo-1-(4-(trifluoromethyl)benzyl)pyrrolidine-2-carboxamido)-4-phenylbutanoic acid

The title compound was prepared in a manner analogous to the preparation of ethyl 3-((R)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-phenylbutanoate described in example 20.1 followed by saponification providing 3-((R)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-phenylbutanoic acid described in example 20.2.

ESI-MS $[M+H]^+$= 504.2

55.2 (2R)-N-(4-(ethylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-(4-(trifluoromethyl)benzyl)pyrrolidine-2-carboxamide

Coupling of 2-hydroxy-3-((R)-5-oxo-1-(4-(trifluoromethyl)benzyl)pyrrolidine-2-carboxamido)-4-phenylbutanoic acid with ethylamine and oxidation of the resulting intermediate hydroxyamide to the corresponding ketoamide in a manner as described above.

ESI-MS $[M+H]^+$= 490.2.

^{1}H-NMR (500 MHz DMSO) ~1:1 mixture of diastereomers: δ [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).

Example 56:

(2R)-1-Benzyl-N-(4-(cyclohexylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

Coupling of 3-((R)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-phenylbutanoic acid with cyclohexylamine and oxidation of the resulting intermediate hydroxyamide to the corresponding ketoamide in a manner as described above.

ESI-MS $[M+H]^+$= 476.2.

^{1}H-NMR (400 MHz DMSO), ~4:3 mixture of diastereomers: δ [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).

Example 57:

(2R)-N-(4-(2-Benzoylhydrazinyl)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

Coupling of 3-((R)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-phenylbutanoic acid with benzoylhydrazine and oxidation of the resulting intermediate hydroxyamide to the corresponding ketoamide in a manner as described above.

ESI-MS $[M+H]^+$= 513.2.

^{1}H-NMR (500 MHz DMSO), ~1:1 mixture of diastereomers: δ [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, hidden under solvent signal), 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).

Example 58:

(2R)-N-(4-(Cyclopropylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-(4-(trifluoromethyl)benzyl)pyrrolidine-2-carboxamide

Coupling of 2-hydroxy-3-((R)-5-oxo-1-(4-(trifluoromethyl)benzyl)pyrrolidine-2-carboxamido)-4-phenylbutanoic acid with cyclopropanamine and oxidation of the resulting intermediate hydroxyamide to the corresponding ketoamide in a manner as described above.

ESI-MS $[M+H]^+$= 502.2.

^{1}H-NMR (500 MHz DMSO), ~2:1 mixture of diastereomers: δ [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).

Example 59:

(2R)-1-Benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(thiazol-2-ylmethylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

Coupling of 3-((R)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-phenylbutanoic acid with 2-aminomethylthiazole and oxidation of the resulting intermediate hydroxyamide to the corresponding ketoamide in a manner as described above.

ESI-MS [M+H+]= 491.2.

^{1}H-NMR (500 MHz DMSO), ~5:3 mixture of diastereomers: δ [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).

Example 60:

(2R)-1-Benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(thiophen-2-ylmethylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

Coupling of 3-((R)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-phenylbutanoic acid with 2-thiophenemethylamine and oxidation of the resulting intermediate hydroxyamide to the corresponding ketoamide in a manner as described above.

ESI-MS $[M+H]^+$= 490.2.

^{1}H-NMR (500 MHz DMSO), ~2:1 mixture of diastereomers: δ [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).

Example 61:

(2R)-N-(4-(Cyclopropylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(2,6-dichlorobenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

61.1 3-((R)-1-(2,6-Dichlorobenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-

phenylbutanoic acid

The title compound was prepared in a manner analogous to the preparation of ethyl 3-((R)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-phenylbutanoate described in example 20.1 followed by saponification providing 3-((R)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-phenylbutanoic acid described in example 20.2.

ESI-MS $[M+H]^+$= 492.1

61.2 (2R)-N-(4-(Cyclopropylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(2,6-dichlorobenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

Coupling of 3-((R)-1-(2,6-dichlorobenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-phenylbutanoic acid with cyclopropanamine and oxidation of the resulting intermediate hydroxyamide to the corresponding ketoamide in a manner as described above.

ESI-MS $[M+H]^+$= 502.1.

^{1}H-NMR (500 MHz DMSO), ~1:1 mixture of diastereomers: δ [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).

Example 62:

(2R)-1-(2,6-Dichlorobenzyl)-N-(4-(ethylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

Coupling of 3-((R)-1-(2,6-dichlorobenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-phenylbutanoic acid with ethylamine and oxidation of the resulting intermediate hydroxyamide to the corresponding ketoamide in a manner as described above.

ESI-MS $[M+H]^+$= 490.1.

^{1}H-NMR (500 MHz DMSO), ~1:1 mixture of diastereomers: δ [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).

Example 63:

(2R)-1-Benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(pyridin-4-ylmethylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

Coupling of 3-((R)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-phenylbutanoic acid with 4-(aminomethyl)pyridine and oxidation of the resulting intermediate hydroxyamide to the corresponding ketoamide in a manner as described above.

ESI-MS $[M+H]^+$= 485.2.

^{1}H-NMR (500 MHz DMSO), ~4:1 mixture of diastereomers: δ [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).

Example 64:

(2R)-1-Benzyl-N-(4-(oxazol-2-ylmethylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

Coupling of 3-((R)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-phenylbutanoic acid with oxazol-2-yl-methylamine and oxidation of the resulting intermediate hydroxyamide to the corresponding ketoamide in a manner as described above.

ESI-MS $[M+H]^+$= 475.2.

Example 65:

(2R)-1-Benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(phenylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

Coupling of 3-((R)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-phenylbutanoic acid with aniline and oxidation of the resulting intermediate hydroxyamide to the corresponding ketoamide in a manner as described above.

ESI-MS $[M+H]^+$= 470.2.

^{1}H-NMR (500 MHz DMSO), ~1:1 mixture of diastereomers: δ [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).

Example 66:

(2R)-N-(4-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

Coupling of 3-((R)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-phenylbutanoic acid with 3,4-methylenedioxybenzylamine and oxidation of the resulting intermediate hydroxyamide to the corresponding ketoamide in a manner as described above.

ESI-MS $[M+H]^+$= 528.3.

^{1}H-NMR (500 MHz DMSO), ~1:1 mixture of diastereomers: δ [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, hidden under solvent signal), 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).

Example 67:

(2R)-1-Benzyl-N-(4-(4-fluorobenzylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

Coupling of 3-((R)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-phenylbutanoic acid with 4-fluorobenzylamine and oxidation of the resulting intermediate hydroxyamide to the corresponding ketoamide in a manner as described above.

ESI-MS $[M+H]^+$= 502.2.

^{1}H-NMR (500 MHz DMSO), ~3:2 mixture of diastereomers: δ [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).

Example 68:

(2R)-1-Benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(4-(trifluoromethyl)benzylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

Coupling of 3-((R)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-phenylbutanoic acid with 4-(trifluoromethyl)benzylamine and oxidation of the resulting intermediate hydroxyamide to the corresponding ketoamide in a manner as described above.

ESI-MS $[M+H]^+$= 552.3.

^{1}H-NMR (500 MHz DMSO), ~1:1 mixture of diastereomers: δ [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).

Example 69:

(2R)-1-Benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(((R)-tetrahydrofuran-2-yl)methylamino)-butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

Coupling of 3-((R)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-phenylbutanoic acid with (R)-(-)-tetrahydrofurfurylamine using 2-(7-aza-1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HATU) and *N*,*N*-diisopropylethylamine (DIPEA) followed by oxidation of the resulting intermediate hydroxyamide to the corresponding ketoamide in a manner as described above.

ESI-MS $[M+H]^+$= 478.2.

^{1}H-NMR (500 MHz DMSO), ~1:1 mixture of diastereomers: δ [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, hidden under solvent signal), 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).

Example 70:

(2R)-1-Benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(((S)-tetrahydrofuran-2-yl)methylamino)-butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

Coupling of 3-((R)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-phenylbutanoic acid with (S)-(+)-tetrahydrofurfurylamine using HATU and DIPEA followed by oxidation of the resulting intermediate hydroxyamide to the corresponding ketoamide in a manner as described above.

ESI-MS $[M+H]^+$= 478.2.

^{1}H-NMR (500 MHz DMSO), only one diastereomer: δ [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).

Example 71:

(2R)-1-Benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(2-(thiophen-3-yl)ethylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

Coupling of 3-((R)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-phenylbutanoic acid with 2-(thiophen-3-yl)ethanamine hydrochloride using HATU and DIPEA followed by oxidation of the resulting intermediate hydroxyamide to the corresponding ketoamide in a manner as described above.

ESI-MS $[M+H]^+$= 504.2.

^{1}H-NMR (500 MHz DMSO), only one diastereomer (absolut configuration not determined): δ [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, hidden under solvent signal), 3.19-3.17 (m, 1H), 2.86-2.75 (m, 3H), 2.31-2.06 (m, 3H), 1.58-1.57 (m, 1H).

Example 72:

(2R)-1-Benzyl-N-(4-(furan-2-ylmethylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

Coupling of 3-((R)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-phenylbutanoic acid with furan-2-ylmethanamine using HATU and DIPEA followed by oxidation of the resulting intermediate hydroxyamide to the corresponding ketoamide in a manner as described above.

ESI-MS $[M+H]^+$= 474.2.

^{1}H-NMR (500 MHz DMSO)), ~3:1 mixture of diastereomers: δ [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).

Example 73:

(2R)-1-Benzyl-N-(4-(2-benzylhydrazinyl)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide•Trifluoroacetic Acid

73.1 (2R)-1-benzyl-N-(4-(2-benzylhydrazinyl)-3-hydroxy-4-oxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

Coupling of 3-((R)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-phenylbutanoic acid with benzylhydrazine dihydrochloride analogous to step 1.1 of Expample 1 provided the corresponding hydroxy amide.

ESI-MS $[M+H]^+$= 501.3.

73.2 tert-Butyl 1-benzyl-2-(3-((R)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-phenylbutanoyl)hydrazinecarboxylate

NaOH (1 M in water, 2 mL, 2 mmol) and di-tert-butyldicarbonate (Boc_2O) (144 mg, 0.659 mmol) were added to a mixture of (2R)-1-benzyl-N-(4-(2-benzylhydrazinyl)-3-hydroxy-4-oxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide (300 mg, 0.599 mmol) in *t*-BuOH (6 mL). After stirring overnight water (20 mL) was added and the mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with saturated aquous $NaHCO_3$ solution, water and dried ($MgSO_4$). Purification by flash column chromatography (gradient 1-10% MeOH in DCM) provided the title compound (130 mg, 36%).

ESI-MS $[M+Na]^+$= 623.3, $[M-Boc+H]^+$ = 501.2.

73.3 tert-butyl 1-Benzyl-2-(3-((R)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-2-oxo-4-phenylbutanoyl)hydrazinecarboxylate

IBX (189 mg, 0.303 mmol, 45 wt%) was added a solution of tert-butyl 1-benzyl-2-(3-((R)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-phenylbutanoyl)-hydrazinecarboxylate (130 mg, 0,216 mmol) in DMSO (3 mL). After stirring overnight saturated aqueous $NaHCO_3$ solution (15 mL) and water (15 mL) were added. The mixture was extracted with EtOAc, the combined organic layers were washed with saturated aqueous $NaHCO_3$ solution, water and dried ($MgSO_4$). Purification by flash comlumn chromatography (gradient 1-10% MeOH in DCM) provided the title compound (110 mg, 85%).

ESI-MS $[M+Na]^+$= 621.3, $[M-Boc+H]^+$ = 499.2.

73.4 (2R)-1-Benzyl-N-(4-(2-benzylhydrazinyl)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide•Trifluoroacetic Acid

Trifluoroacetic acid (TFA) (0.2 mL, 2.60 mmol) was added to a solution of tert-butyl 1-benzyl-2-(3-((R)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-2-oxo-4-phenylbutanoyl)hydrazinecarboxylate (110 mg, 0.184 mmol) in DCM (2 mL). After stirring for 4 h the solvent was removed in vacuo and the residue obtained was triturated with diethyl ether prodviding the title compound (48 mg, 43%).

ESI-MS $[M+H]^+$= 499.2.

Example 74:

(2R)-N-(4-(Cyclopropylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(2-methoxy-6-(trifluoromethyl)benzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

74.1 Ethyl 3-(tert-butoxycarbonylamino)-2-hydroxy-4-phenylbutanoate

Et_3N (6 ml, 43.00 mmol) was added to suspension of 4-ethoxy-3-hydroxy-4-oxo-1-phenylbutan-2-aminium chloride (4.7 g, 18.10 mmol) in THF (50 mL) at 10°C. A solution of di-tert-butyldicarbonate (4.2 g, 19.24 mmol) in THF (30 mL) was added within 10 min at 10°C. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The solvent was reduced in vacuo and the residue was extracted with DCM. The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl solution and dried over $MgSO_4$. Purification by flash column chromatograohy (DCM/MeOH) provided the title compound (4.5 g, 77%).

ESI-MS $[M+H]^+$= 224.1.

74.2 Tert-butyl 4-(cyclopropylamino)-3-hydroxy-4-oxo-1-phenylbutan-2-ylcarbamate

EDC (8.3 g, 43.3 mmol), HOBT (6.6 g, 43.1 mmol) and Et_3N (7 ml, 50.2 mmol) were added to a mixture of 3-(tert-butoxycarbonylamino)-2-hydroxy-4-phenylbutanoic acid (10.6 g, 35.9 mmol) and cyclopropylamine (3.3 ml, 47.6 mmol) in DCM (300 mL) at 5°C. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. After cooling to 5°C more cyclopropylamine (2 ml, 28.5 mmol), EDC (5 g, 26.1 mmol), HOBT (4 g, 26.1 mmol) and Et_3N (3.5 ml, 25.1 mmol) were added, the mixture was allowed to warm to room temperature and the stirring was continued overnight. DCM (300 mL) was added, followed by washing with 0.5 M aquoeus HCl solution, brine and drying with $MgSO_4$. The crude product was recrystalized from methyl-tert-butylether, the crystals obtained were washed with n-pentane and dried providing the title compound (10.2 g, 85%).

ESI-MS $[M\text{-}Boc+H]^+$= 231.1.

74.3 3-Amino-N-cyclopropyl-2-hydroxy-4-phenylbutanamide hydrochloride

HCl (4 M in dioxane, 16 mL, 64.00 mmol) was added dropwise to a solution of tert-butyl 4-(cyclopropylamino)-3-hydroxy-4-oxo-1-phenylbutan-2-ylcarbamate (7.5 g, 22.43 mmol) in DCM (130 mL). After stirring for 5 h additional HCl (4 M in dioxane, 5 mL, 20.00 mmol) was added and the stirring was contiuned overnight. The solvent was reduced in vacuo and methyl-tert-butyl- ether (200 mL) was added. The precipitate obtained was filtered, washed with methyl-tert-butyl-ether and n-pentane and dried providing the title compound (5.8 g, 96%).

ESI-MS $[M+H]^+$= 236.1.

74.4 (2R)-N-(4-(Cyclopropylamino)-3-hydroxy-4-oxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(2-methoxy-6-(trifluoromethyl)benzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

DIPEA (0.8 ml, 4.58 mmol) was added to a mixture of (R)-1-(2-methoxy-6-(trifluoromethyl)benzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxylic acid (234 mg, 0.74 mmol) and 3-amino-N-cyclopropyl-2-hydroxy-4-phenylbutanamide hydrochloride (200 mg, 0.74 mmol) in DCM (50 mL). After stirring for 10 min HATU (337 mg, 0.89 mmol)

was added and the stirring was continued overnight. The reaction mixture was diluted with DCM and water was added. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with DCM. The combined organic layers were washed with saturated aqueous $NaHCO_3$ solution, saturated aqueous NaCl solution and dried over $MgSO_4$. Removal of the solvent in vacuo provided the title compound (498 mg, 95%, ca. 75% purity).

ESI-MS $[M+H]^+$= 534.3.

74.5 (2R)-N-(4-(Cyclopropylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(2-methoxy-6-(trifluoromethyl)benzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

(2R)-N-(4-(cyclopropylamino)-3-hydroxy-4-oxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(2-methoxy-6-(trifluoromethyl)benzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide (498 mg, 95%, ca. 75% purity) was oxidized to the corresponding ketoamide as described in step 1.2 of Example 1.

ESI-MS $[M+H]^+$= 532.2.

^{1}H-NMR (500 MHz DMSO)), ~1:1 mixture of diastereomers: δ [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).

Example 75:

(2R)-1-Benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(2-phenylethylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide

Coupling of 3-((R)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamido)-2-hydroxy-4-phenyl-butanoic acid with 2-phenylethyl-1-amine and oxidation of the resulting hydroxyamide intermediate to the corresponding ketoamide.

Biological investigation of inhibition of calpain and cathepsins

The following solutions and buffers were employed:

- HBS (for 40 ml): 800 µl 1M HEPES; 2.16 ml 100 mM KCl; 4.8 ml 1M NaCl; 3.59 ml 5% glucose; 60 µl 1M $MgSO_4$; 400 µl 100 mM Na pyruvate, 28.19 ml

water; pH 7.2-7.5.

- lysis buffer (for 20 ml): 400 µl 1M Tris pH 8.2; 2.74 ml 1M NaCl; 520 µl 0.5M EDTA; 2 ml 10% triton X-100; 0.8 ml (= 1:25) CompletePlus (1 tablet/2 ml H_2O); 200 µl 100 mM Pefabloc; 13.34 ml water, pH 8.2.
- TBST (10x) (for 1l): 100 mM Tris (12.1 g); 1.5M NaCl (87 g); 1% Tween 20 (10 g), adjusted to pH 8.

I. Enzyme inhibition in vitro:

Testing for blockade of the corresponding enzymic activities was carried out by means of kinetic fluorescence assays (excitation 390 nm, emission 460 nm).

Apparent Ki values were calculated from the experimentally determined IC_{50} values by the Cheng-Prussoff relation assuming a reversible competitive enzyme inhibition. The Km values of the substrates used under the assay conditions indicated above were: 90 µM (Z-Phe-Arg-AMC, cathepsin B), 10 µM (Z-Gly-Pro-Arg-AMC, cathepsin K), 2 µM (Z-Phe-Arg-AMC, cathepsin L), and 30 µM (Z-Val-Val-Arg-AMC, cathepsin S).

The indicated Ki values are averages of the inhibition constants calculated on the basis of 2 to 4 independent dose-effect plots.

The following assays were used:

1. Calpain I:
   20 nM calpain-I –isolated from human erythrocytes (Calbiochem #208713), 100 µM Suc-Leu-Tyr-AMC (Bachem #I-1355) as substrate in buffer with 62 mM imidazole, 0.3 mM $CaCl_2$, 0.10% CHAPS, 0.05% BSA, 1 mM DTT at pH 7.3 and room temperature.
2. Cathepsin B:
   0.25 nM cathepsin B – isolated from human liver (Calbiochem #219362), 100 µM Z-Phe-Arg-AMC (Bachem #I-1160) as substrate 50 mM MES, 2 mM EDTA, 0.05% Brij 35, 2.5 mM L-cysteine, pH 6.0, room temperature.
3. Cathepsin K:

3 nM cathepsin K –activated from recombinant human procathepsin K from E. coli (Calbiochem #342001), 10 µM Z-Gly-Pro-Arg-AMC (Biomol #P-142) as substrate in 50 mM MES, 2 mM EDTA, 0.05% Brij 35, 2.5 mM L-cysteine, pH 6.0, room temperature.

4. Cathepsin L:

1 nM cathepsin L – isolated from human liver (Calbiochem #219402), 2 µM Z-Phe-Arg-AMC (Bachem #I-1160) as substrate in 50 mM MES, 2 mM EDTA, 0.05% Brij 35, 2.5 mM L-cysteine, pH 6.0, room temperature.

5. Cathepsin S:

0.5 nM recombinant human cathepsin S from E. coli (Calbiochem #219343), 20 µM Z-Val-Val-Arg-AMC (Bachem #I-1540) as substrate in 50 mM MES, 2 mM EDTA, 0.05% Brij 35, 2.5 mM L-cysteine, pH 6.0, room temperature.

The results of the in vitro determination are indicated in Table 1. The following abbreviations are used in Table 1:

In the "Calpain activity" column, +++ stands for a calpain Ki (Ki(calpain)) of < 50 nM, ++ means 50 nM ≤ Ki(Calpain) < 100 nM and + means 100 nM ≤ Ki(Calpain) < 600 nM.

The "Sel. cat. B" column indicates the Ki(cathepsin B)/Ki(calpain) ratio. In this connection, +++ means a Ki(cathepsin B)/Ki(calpain) ratio of > 30, ++ means 10 < Ki(cathepsin B)/Ki(calpain) ≤ 30 and + means 5 < Ki(cathepsin B)/Ki(calpain) ≤ 10.

The "Sel. cat. K" column indicates the Ki(cathepsin K)/Ki(calpain) ratio. In this connection, +++ means a Ki(cathepsin K)/Ki(calpain) ratio of > 30, ++ means 10 < Ki(cathepsin B)/Ki(calpain) ≤ 30 and + means 5 < Ki(cathepsin K)/Ki(calpain) ≤ 10.

The "Sel. cat. L" column indicates the Ki(cathepsin L)/Ki(calpain) ratio. In this connection, +++ means a Ki(cathepsin L)/Ki(calpain) ratio of > 30, ++ means 10 < Ki(cathepsin B)/Ki(calpain) ≤ 30 and + means 5 < Ki(cathepsin L)/Ki(calpain) ≤ 10.

The "Sel. cat. S" column indicates the Ki(cathepsin S)/Ki(calpain) ratio. In this connection, +++ means a Ki(cathepsin S)/Ki(calpain) ratio of > 100, ++ means 30 < Ki(cathepsin B)/Ki(calpain) ≤ 100 and + means 10 < Ki(cathepsin S)/Ki(calpain) ≤ 30.

Table 1:

Example	Calpain activity	Sel cat. B	Sel cat. K	Sel cat. L	Sel cat. S	human cytCL	cyno cytCL
1	+++	++	++	++	+++		
2	+		++	+			
3	+++	++	+++	++	+++		
4	++	++			+		
5	++	++	++	++	++		
6	+++	+	+++		++		
8	++	+++	++	++	+++		
9	++		+++	+++	+++		
10	+++	+++		++			
11	+++	++	+++		++		
12	+++		+		+		
13	+	+	+++		++		
14	++	++		++	++		
15		++	+	+	+		
16	+	++	+++	++	+		
17	++	++	+++	+++	+++		
18	+	+++					
19	+++	++		++			
20	++	+++	+++	++	+++	++	++
21	+	+++	+++	+++	++	++	++
25	+	+++	+++	+++	++	++	++
26	+	+++	+++	++			
27	+	+++	+++	+++	++	++	++
28	+	+++	+++	+++	++	++	++

Example	Calpain activity	Sel cat. B	Sel cat. K	Sel cat. L	Sel cat. S	human cytCL	cyno cytCL
31	+		++		++		
32	++	++	+		++		
33	++	++	++		++		
36	++	++	+++	+++	+++	++	++
37	+	++	++	+++	+	++	++
42		++	++	++		++	++
43	+	+++	+++	+++	++	++	++
46	++	++	+++	+++	+++		
47	+	+++	+++	+++	++		
48	+	+++		++			
49	+	+++		++			
50	+++	+++	+++	+++	+++	+	+
51	++	++	+++	++	+++		
52	+						
53	++						
54	+						
55	+						
56	++	++	+		++		
57	++	+	++		+++		
58	+	+	+		++		
59	+	+++	+++	++	+++		
60	++	+++	+++	++	+++		
61	+	+	+++	+++	+++		
62	+	++	++	++	++		
63	++	+++	+++	+++	+++		
64	+	++	+++	++	+++		
65	++	+++	+++	+++	+++		
66	++	+++	++	++	+++		
67	+++	+++	+++	+++	+++		

Example	Calpain activity	Sel cat. B	Sel cat. K	Sel cat. L	Sel cat. S	human cytCL	cyno cytCL
68	+	+++	+++	++	+++		++
69	+						
70	++						
71	+++						
72	++						
74	+						

II. Spectrin molt-4 assay to determine cellular calpain inhibition:

The assay design and procedure were as disclosed by Chatterjee; BMC 1998, *6*, pp. 509-522; the EC_{50} values are calculated from the percentage degradation of spectrin as a function of the dose.

Cell culture conditions: the molt-4 cells are maintained in RPMI 1640 + Glutamax™ I medium (Gibco) with 10% FCS and 50 µg/ml gentamicin at 37°C, 5% CO_2 and split 1:15 twice a week.

Preparation of the molt-4 cells: the cells are washed, counted and taken up in a concentration of 2×10^7 cells/ml in HBS buffer.

Dilution of the inhibitor substances: all the inhibitors are dissolved in a concentration of 10^{-2} M in DMSO. The stock solution is then diluted 1:15 in DMSO (= 6.67×10^{-4} M). Thereafter the stock solution diluted 1:15 is diluted 1:4 in DMSO in two steps (= 1.67×10^{-4} M and 4.17×10^{-5} M). Thereafter, these three solutions are further diluted 1:50 in HBS buffer to give solutions having a concentration of 1.33×10^{-5} M, 3.36×10^{-6} M and 8.34×10^{-7} M.

Test mixture: for each mixture, 10^6 cells (see above) are introduced into a 1.5 ml Eppendorf tube. To these are added in each case 150 µl of the diluted substances (final conc. 10-5 M; 2.5×10^{-6} M and 6.25×10^{-7} M) and thoroughly mixed. A negative

control and a positive control are used as controls. In this case, initially only 150 µl of HBS buffer is pipetted onto the cells. All the mixtures are incubated at 37°C, 5% CO_2 in an incubator for 10 min. Thereafter, except for the negative control, in each case $CaCl_2$ (final conc. 5 mM) and ionomycin (final conc. 5 µM) are added, thoroughly mixed and incubated at 37°C, 5% CO_2 in an incubator for 30 min. Then centrifuge at 700 g for 5 min. The supernatants are discarded and the pellets are taken up in 20 µl of lysis buffer. The mixtures are subsequently placed on ice for 30-60 min and then centrifuged at 15000g for 15 min. The supernatants are removed and put into new Eppendorf tubes. The protein determination is then carried out thereon, e.g. with a MicroBCA assay (Pierce).

SDS-PAGE electrophoresis: 10 µg of total protein from each mixture are put into a new Eppendorf tube and, after pipetting in the same volume of 2× Tris-glycine SDS sample buffer (Invitrogen) and 1/10 volume of 1M DTT, thoroughly mixed and heated at 95°C for 15 min. The solutions are briefly centrifuged and loaded onto a 6% SDS gel (Invitrogen). The gel is run at 100V with 1× Tris-glycine laemmli buffer (Biomol) until the lower band of the marker has reached the base of the gel.

Western blotting: the gel is removed from the apparatus and blotted onto nitrocellulose in 1× Tris-glycine transfer buffer (Invitrogen) + 20% methanol with 1.5 A/cm^2 in a FastBlot chamber (Biometra) for 30 min. The nitrocellulose filter is removed, briefly washed in TBST buffer and blocked in TBST/5% milk powder for 1 h at RT (room temperature). The blocked nitrocellulose is then incubated with an anti-spectrin Ab (Chemicon) (1:10000 in TBST/5% milk powder) at RT for 3 h or at 4°C overnight. The nitrocellulose is washed 3× in TBST buffer. It is then incubated with anti-mouse IgG (POD) antibody (Sigma) (1:10000 in TBST/5% milk powder) at room temperature for 1 h.

The nitrocellulose is then washed 5× in TBST buffer. In the next step, 5 ml of prepared solution of the SuperSignal® West Pico chemiluminescence substrate (Pierce) are put on the filter and incubated for 5 min. The nitrocellulose is then taken out of the solution, gently dabbed dry and inserted into a development folder film (Tropix). A

digital image analysis system (VersaDoc, Biorad) is used to record and quantify the ECL (QuantityOne), and the percentage degradation of spectrin is calculated from the data. Graph-pad prism is used to fit the percentage spectrum degradation as a function of the dose to a sigmoidal dose-effect plot (top fixed at 100% and bottom at 0%), and the EC 50% is calculated.

III Assay for determining cytosolic clearance of compounds of formula I:

For comparision purposes data measured with human liver cytosol were contrasted with those obtained with cynomolgus monkey liver cytosol.

0.5µM of a compound to be tested was incubated with 1mg/ml of human liver cytosol as well as monkey liver cytosol at 37°C in 0.5 M of phosphate buffer at pH 7.5 while shaking (commercial sources: female cynomolgus liver cytosol from Tebu bio, human liver cytosol from BDgentest).

In each case aliquots of 65 µl were taken after 0, 5, 10 and 15 min and transferred into wells of a wellplate which were immediately filled with 130 µl of ethanol to stop the reaction. The samples were kept frozen until analysis on a LC/MS/MS system (Applied Biosystems SCIEX 4000).

Read out parameters were the loss of parent compounds, from which the half life periods ($T_{1/2}$) were calculated from. Based on these data the parameters cytosolic clearance (cytCL), scaled clearance (CLs) and predicted clearance (CLp) were calculated using the following equations:

1) $cytCL = (\ln 2/T_{1/2}) \times [\text{cytosolic protein}] \times 1000$
2) $CLs = cytCL \times [\text{cytosolic yield}] / 1{,}000{,}000 \times 60$
3) $CLp = (CLs + \text{hepatic plasma flow}) / \text{hepatic plasma flow} / CLs$

To assess the stability of the compounds tested the clearance ranges were adjusted to the hepatic plasma flow of the different species according to the following scheme: <u>stable</u> = from 0 to about 1/3 of the hepatic plasma flow;

moderately stable = from about 1/3 to about 2/3 of the hepatic plasma flow;
instable = more than 2/3 of the hepatic plasma flow.

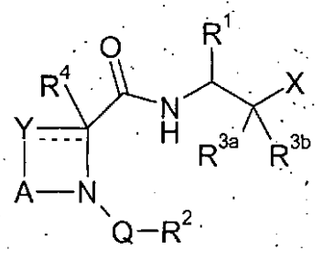
Based on this adjustment the following qualifiers were assigned to evaluate the cytosolic stabilities of the compounds tested:

cytCL	symbol	human	cynomolgus monkey (cyno)
stable	++	0-14 µl/min/mg	0-18 µl/min/mg
moderately stable	+	14-70 µl/min/mg	18-90 µl/min/mg
instable	-	> 70 µl/min/mg	> 90 µl/min/mg

The cytCL data obtained this way for the inventive compounds are depicted in Table 1 above.

Claims:

1. A carboxamide compound of the formula I



(I)

in which ---- indicates a single bond or, if R^4 is absent, indicates a double bond;

R^1 is hydrogen, C_1-C_{10}-alkyl, C_2-C_{10}-alkenyl, C_2-C_{10}-alkynyl, where the last 3 radicals mentioned may be partly or completely halogenated and/or have 1, 2 or 3 substituents R^{1a},

C_3-C_7-cycloalkyl, C_3-C_7-cycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, where a CH_2 group in the cycloalkyl moiety of the last two radicals mentioned may be replaced by O, NH, or S, or two adjacent C atoms may form a double bond, where the cycloalkyl moiety may further have 1, 2, 3 or 4 radicals R^{1b},

aryl, hetaryl, aryl-C_1-C_6-alkyl, aryl-C_2-C_6-alkenyl, hetaryl-C_1-C_4-alkyl or hetaryl-C_2-C_6-alkenyl, where aryl and hetaryl in the last 6 radicals mentioned may be unsubstituted or carry 1, 2, 3 or 4 identical or different radicals R^{1c}; where

R^{1a} is selected independently of one another from OH, SH, COOH, CN, OCH_2COOH, C_1-C_6-alkoxy, C_1-C_6-haloalkoxy, C_3-C_7-cycloalkyloxy, C_1-C_6-alkylthio, C_1-C_6-haloalkylthio, $COOR^{a1}$, $CONR^{a2}R^{a3}$, $SO_2NR^{a2}R^{a3}$, $-NR^{a2}$-SO_2-R^{a4}, NR^{a2}-CO-R^{a5}, SO_2-R^{a4} and $NR^{a6}R^{a7}$;

R^{1b} is selected independently of one another from OH, SH, COOH, CN, OCH_2COOH, halogen, phenyl which optionally has 1, 2 or 3 substituents R^{1d},

C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-alkoxy, C_1-C_6-alkylthio, where the alkyl moieties in the last 3 substituents mentioned may be partly or completely halogenated and/or have 1, 2 or 3 substituents 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} and $NR^{b6}R^{b7}$,
in addition two R^{1b} radicals may together form a C_1-C_4-alkylene group, or 2 R^{1b} radicals bonded to adjacent C atoms of cycloalkyl may form together with the carbon atoms to which they are bonded also a benzene ring;

R^{1c} is selected independently of one another from OH, SH, halogen, NO_2, NH_2, CN, COOH, OCH_2COOH, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-alkoxy, C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_6-alkylthio, where the alkyl moieties in the last 4 substituents mentioned may be partly or completely halogenated and/or have 1, 2 or 3 substituents R^{1a},
C_3-C_7-cycloalkyl, C_3-C_7-cycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, C_3-C_7-cycloalkyloxy, where the cycloalkyl moiety of the last three radicals mentioned may have 1, 2, 3 or 4 R^{1b} radicals, and where 1 or 2 CH_2-groups in the cycloalkyl moiety may be replaced by O, NH or S,
aryl, hetaryl, O-aryl, O-CH_2-aryl, where the last three radicals mentioned are unsubstituted in the aryl moiety or may carry 1, 2, 3 or 4 radicals 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},
-$(CH_2)_p$-$NR^{c6}R^{c7}$ with p = 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6 and
O-$(CH_2)_q$-$NR^{c6}R^{c7}$ with q = 2, 3, 4, 5 or 6; where

R^{a1}, R^{b1} and R^{c1} are independently of one another H, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-haloalkyl, C_1-C_6-alkyl which has 1, 2 or 3 substituents R^{1a}, or C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_6-alkynyl, C_3-C_7-cycloalkyl, C_3-C_7-cycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, C_3-C_7-heterocycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_4-alkyl, aryl, aryl-C_1-C_4-alkyl, hetaryl or hetaryl-C_1-C_4-alkyl, where aryl and hetaryl in the last 4 radicals

mentioned are unsubstituted or have 1, 2 or 3 substituents R^{1d},

R^{a2}, R^{b2} and R^{c2} are independently of one another H, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-haloalkyl, C_1-C_6-alkyl which has 1, 2 or 3 substituents R^{1a}, or C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_6-alkynyl, C_3-C_7-cycloalkyl, C_3-C_7-cycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, C_3-C_7-heterocycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_4-alkyl, aryl, aryl-C_1-C_4-alkyl, hetaryl or hetaryl-C_1-C_4-alkyl, where aryl and hetaryl in the last 4 radicals mentioned are unsubstituted or have 1, 2 or 3 substituents R^{1d}, and

R^{a3}, R^{b3} and R^{c3} are independently of one another H, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-haloalkyl, C_1-C_6-alkyl which has 1, 2 or 3 substituents R^{1a}, or C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_6-alkynyl, C_3-C_7-cycloalkyl, C_3-C_7-cycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, C_3-C_7-heterocycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_4-alkyl, aryl, aryl-C_1-C_4-alkyl, hetaryl or hetaryl-C_1-C_4-alkyl, where aryl and hetaryl in the last 4 radicals mentioned are unsubstituted or have 1, 2 or 3 substituents R^{1d}, or the two radicals R^{a2} and R^{a3}, or R^{b2} and R^{b3} or R^{c2} and R^{c3} form together with the N atom a 3 to 7-membered, optionally substituted nitrogen heterocycle which may optionally have 1, 2 or 3 further different or identical heteroatoms from the group of O, N, S as ring members,

R^{a4}, R^{b4} and R^{c4} are independently of one another C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-haloalkyl, C_1-C_6-alkyl which has 1, 2 or 3 substituents R^{1a}, or C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_6-alkynyl, C_3-C_7-cycloalkyl, C_3-C_7-cycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, C_3-C_7-heterocycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_4-alkyl, aryl, aryl-C_1-C_4-alkyl, hetaryl or hetaryl-C_1-C_4-alkyl, where aryl and hetaryl in the last 4 radicals mentioned are unsubstituted or have 1, 2 or 3 substituents R^{1d}, and

R^{a5}, R^{b5} and R^{c5} have independently of one another one of the meanings mentioned for R^{a1}, R^{b1} and R^{c1},

R^{a6}, R^{b6} and R^{c6} are independently of one another H, C_1-C_6-alkyl,

C_1-C_6-alkoxy, C_1-C_6-haloalkyl, C_1-C_6-alkyl which has 1, 2 or 3 substituents R^{1a}, or C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_6-alkynyl, C_3-C_7-cycloalkyl, C_3-C_7-cycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, C_3-C_7-heterocycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_4-alkyl, CO-C_1-C_6-alkyl, CO-O-C_1-C_6-alkyl, SO_2-C_1-C_6-alkyl, aryl, hetaryl, O-aryl, OCH_2-aryl, aryl-C_1-C_4-alkyl, hetaryl-C_1-C_4-alkyl, CO-aryl, CO-hetaryl, CO-(aryl-C_1-C_4-alkyl), CO-(hetaryl-C_1-C_4-alkyl), CO-O-aryl, CO-O-hetaryl, CO-O-(aryl-C_1-C_4-alkyl), CO-O-(hetaryl-C_1-C_4-alkyl), SO_2-aryl, SO_2-hetaryl, SO_2-(aryl-C_1-C_4-alkyl) or SO_2-(hetaryl-C_1-C_4-alkyl), where aryl and hetaryl in the last 18 radicals mentioned are unsubstituted or have 1, 2 or 3 substituents R^{1d}, and

R^{a7}, R^{b7} and R^{c7} are independently of one another H, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-haloalkyl, C_1-C_6-alkyl which has 1, 2 or 3 substituents R^{1a}, or C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_6-alkynyl, C_3-C_7-cycloalkyl, C_3-C_7-cycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, C_3-C_7-heterocycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_4-alkyl, aryl, aryl-C_1-C_4-alkyl, hetaryl or hetaryl-C_1-C_4-alkyl, where aryl and hetaryl in the last 4 radicals mentioned are unsubstituted or have 1, 2 or 3 substituents R^{1d}, or the two radicals R^{a6} and R^{a7}, or R^{b6} and R^{b7} or R^{c6} and R^{c7} form together with the N atom a 3 to 7-membered, optionally substituted nitrogen heterocycle which may optionally have 1, 2 or 3 further different or identical heteroatoms from the group of O, N and S as ring members,

or two radicals R^{1b} or R^{1c} bonded to adjacent C atoms form together with the C atoms to which they are bonded a 4-, 5-, 6- or 7-membered, optionally substituted carbocycle or an optionally substituted heterocycle which has 1, 2 or 3 different or identical heteroatoms from the group of O, N and S as ring members;

R^{1d} is selected from halogen, OH, SH, NO_2, COOH, $C(O)NH_2$, CHO, CN, NH_2, OCH_2COOH, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-haloalkyl, C_1-C_6-alkoxy,

C_1-C_6-haloalkoxy, C_1-C_6-alkylthio, C_1-C_6-haloalkylthio, CO-C_1-C_6-alkyl, CO-O-C_1-C_6-alkyl, NH-C_1-C_6-alkyl, NHCHO, NH-C(O)C_1-C_6-alkyl, and SO_2-C_1-C_6-alkyl or two radicals R^{1d} bonded to adjacent carbon atoms may together form a moiety -O-Alk"-O-, where Alk" is linear C_1-C_2-alkandiyl, which is unsubstituted or wherein 1 or 2 hydrogen atoms may be replaced by fluorine, chlorine or methyl;

R^2 is C_3-C_7-cycloalkyl, where a CH_2 group in the cycloalkyl moiety may be replaced by O, NH, or S, or two adjacent C atoms may form a double bond, where the cycloalkyl moiety may additionally have 1, 2, 3 or 4 R^{2a} radicals, aryl, or hetaryl, where aryl and hetaryl may be unsubstituted or carry 1, 2, 3 or 4 identical or different R^{2b} radicals, where

R^{2a} has one of the meanings indicated for R^{1b}, and

R^{2b} has one of the meanings indicated for R^{1c};

R^{3a} and R^{3b} are independently of one another hydroxy or C_1-C_4-alkoxy, or together with the carbon atom to which they are bonded are C=O or C=NR^3; or

R^{3a} and R^{3b} together form a moiety S-Alk-S, O-Alk-S or O-Alk-O, wherein Alk is linear C_2-C_5-alkandiyl, which may be unsubstituted or substituted with 1, 2, 3 or 4 radicals selected from C_1-C_4-alkyl or halogen;

R^3 is H, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-alkoxy, C_2-C_6-alkenyl, C_3-C_6-cycloalkyl, C_3-C_6-cycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, C_2-C_6-alkenyloxy, C_3-C_6-cycloalkyloxy or C_3-C_6-cycloalkyl-C_1-C_4-alkyloxy;

R^4 is absent or indicates hydrogen;

A is C=O, S(=O) or $S(=O)_2$;

Q is a single bond or a moiety Alk'-Z, wherein

Z is bound to R^2 and selected from a single bond, O, S, S(=O), $S(=O)_2$ and NR^q, where R^q is selected from hydrogen, C_1-C_4-alkyl and C_1-C_4-haloalkyl;

Alk' is linear C_1-C_3-alkandiyl, wherein 1, 2 or 3 hydrogen atoms may be replaced by C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl or halogen;

X is hydrogen or a radical of the formulae C(=O)-O-R^{x1}, C(=O)-$NR^{x2}R^{x3}$, C(=O)-N(R^{x4})-(C_1-C_6-alkylene)-$NR^{x2}R^{x3}$ or C(=O)-N(R^{x4})$NR^{x2}R^{x3}$, in which

R^{x1} is hydrogen, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-haloalkyl, C_1-C_6-alkyl which has 1, 2 or 3 substituents R^{xa}, or C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_6-alkynyl, C_3-C_7-cycloalkyl, C_3-C_7-cycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, C_3-C_7-heterocycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_4-alkyl, where alkyl, alkenyl, alkoxy, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl in the last 6 radicals mentioned are unsubstituted or have 1, 2 or 3 substituents R^{xa}, or aryl, aryl-C_1-C_4-alkyl, hetaryl or hetaryl-C_1-C_4-alkyl, where aryl and hetaryl in the last 4 radicals mentioned are unsubstituted or have 1, 2 or 3 substituents R^{xd},

R^{x2} is H, OH, CN, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-haloalkyl, C_1-C_6-alkyl which has 1, 2 or 3 substituents R^{xa}, or C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_6-alkynyl, C_3-C_7-cycloalkyl, C_3-C_7-cycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, C_3-C_7-heterocycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_4-alkyl, CO-C_1-C_6-alkyl, CO-O-C_1-C_6-alkyl, SO_2-C_1-C_6-alkyl, O-C_1-C_6-alkyl, where alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl in the last 10 radicals mentioned are unsubstituted or have 1, 2 or 3 substituents R^{xa},
aryl, O-aryl, O-CH_2-aryl, hetaryl, O-CH_2-hetaryl, aryl-C_1-C_4-alkyl, hetaryl-C_1-C_4-alkyl, CO-aryl, CO-hetaryl, CO-(aryl-C_1-C_4-alkyl), CO-(hetaryl-C_1-C_4-alkyl), CO-O-aryl, CO-O-hetaryl, CO-O-(aryl-C_1-C_4-alkyl), CO-O-(hetaryl-C_1-C_4-alkyl), SO_2-aryl, SO_2-hetaryl, SO_2-(aryl-C_1-C_4-alkyl) or SO_2-(hetaryl-C_1-C_4-alkyl), where aryl and hetaryl in the last 19 radicals mentioned are unsubstituted or have 1, 2 or 3

substituents R^{xd}, and

R^{x3} is H, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-haloalkyl, C_1-C_6-alkyl which has 1, 2 or 3 substituents R^{xa}, or C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_6-alkynyl, C_3-C_7-cycloalkyl, C_3-C_7-cycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, C_3-C_7-heterocycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_4-alkyl, where alkyl, alkenyl, alkoxy, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl in the last 6 radicals mentioned are unsubstituted or have 1, 2 or 3 substituents R^{xa},
aryl, aryl-C_1-C_4-alkyl, hetaryl or hetaryl-C_1-C_4-alkyl, where aryl and hetaryl in the last 4 radicals mentioned are unsubstituted or have 1, 2 or 3 substituents R^{xd}, or
the two radicals R^{x2} and R^{x3} form together with the N atom a 3 to 7-membered nitrogen heterocycle which may optionally have 1, 2 or 3 further different or identical heteroatoms from the group of O, N, S as ring members, and which may have 1, 2 or 3 substituents R^{xb},

R^{x4} is H, OH, CN, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-haloalkyl, C_1-C_6-alkyl which has 1, 2 or 3 substituents R^{xa}, or C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_6-alkynyl, C_3-C_7-cycloalkyl, C_3-C_7-cycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, C_3-C_7-heterocycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_4-alkyl, CO-C_1-C_6-alkyl, CO-O-C_1-C_6-alkyl, SO_2-C_1-C_6-alkyl, where alkyl, alkenyl, alkoxy, alkynyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl in the last 9 radicals mentioned are unsubstituted or have 1, 2 or 3 substituents R^{xa},
aryl, O-aryl, O-CH_2-aryl, hetaryl, aryl-C_1-C_4-alkyl, hetaryl-C_1-C_4-alkyl, CO-aryl, CO-hetaryl, CO-(aryl-C_1-C_4-alkyl), CO-(hetaryl-C_1-C_4-alkyl), CO-O-aryl, CO-O-hetaryl, CO-O-(aryl-C_1-C_4-alkyl), CO-O-(hetaryl-C_1-C_4-alkyl), SO_2-aryl, SO_2-hetaryl, SO_2-(aryl-C_1-C_4-alkyl) or SO_2-(hetaryl-C_1-C_4-alkyl), where aryl and hetaryl in the last 18 radicals mentioned are unsubstituted or have 1, 2 or 3 substituents R^{xd}, and

where R^{xa} has one of the meanings indicated for R^{1a}, R^{xb} has one of the meanings indicated for R^{1b}, and R^{xd} has one of the meanings indicated for R^{1d};

Y is CH_2, CH_2-CH_2, $CH_2CH_2CH_2$, $N(R^{y\#})$-CH_2 or $N(R^{y\#})$-CH_2-CH_2 or, if R^4 is absent, a moiety CH=CH-CH=, where in the 6 aforementioned moieties, 1 or 2 hydrogen atoms may be replaced by a radical R^y,

R^y is selected independently of one another from hydrogen, OH, SH, halogen, 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-alkyl, C_1-C_6-alkoxy, C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_6-alkylthio, where the last 4 radicals mentioned may be partly or completely halogenated and/or have 1, 2 or 3 substituents R^{ya},

C_3-C_7-cycloalkyl, C_3-C_7-cycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, C_3-C_7-cycloalkyl-O, where the cycloalkyl moiety in the last three radicals mentioned may have 1, 2, 3 or 4 R^{yb} radicals, and where 1 or 2 CH_2-groups in the cycloalkyl moiety may be replaced by O, NH or S,

aryl, hetaryl, O-aryl, CH_2-aryl, O-CH_2-aryl, where the last 4 radicals mentioned are unsubstituted in the aryl moiety or may carry 1, 2, 3 or 4 radicals 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},

$-(CH_2)_p$-$NR^{y6}R^{y7}$ with p = 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6 and

O-$(CH_2)_q$-$NR^{y6}R^{y7}$ with q = 2, 3, 4, 5 or 6;

where

R^{ya} has one of the meanings indicated for R^{1a},

R^{yb} has one of the meanings indicated for R^{1b},

R^{yd} has one of the meanings indicated for R^{1d},

R^{y1} has one of the meanings indicated for R^{c1},

R^{y2} has one of the meanings indicated for R^{c2},

R^{y3} has one of the meanings indicated for R^{c3},

R^{y4} has one of the meanings indicated for R^{c4},

R^{y5} has one of the meanings indicated for R^{c5},

R^{y6} has one of the meanings indicated for R^{c6}, and

R^{y7} has one of the meanings indicated for R^{c7};

$R^{y\#}$ is selected independently of one another from hydrogen, NH_2, CN, CF_3, CHF_2, CH_2F, O-CF_3, O-CHF_2, O-CH_2F, OCH_2COOH, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-alkoxy, C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_6-alkylthio, where the last 4 radicals mentioned may be partly or completely halogenated and/or have 1, 2 or 3 substituents R^{ya},

C_3-C_7-cycloalkyl, C_3-C_7-cycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, C_3-C_7-cycloalkyl-O, where the cycloalkyl moiety in the last three radicals mentioned may have 1, 2, 3 or 4 R^{yb} radicals, and where 1 or 2 CH_2-groups in the cycloalkyl moiety may be replaced by O, NH or S,

aryl, hetaryl, O-aryl, CH_2-aryl, O-CH_2-aryl, where the last 4 radicals mentioned are unsubstituted in the aryl moiety or may carry 1, 2, 3 or 4 radicals 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},

-$(CH_2)_p$-$NR^{y6}R^{y7}$ with p = 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6 and

O-$(CH_2)_q$-$NR^{y6}R^{y7}$ with q = 2, 3, 4, 5 or 6;

and the tautomers thereof and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

2. The carboxamide compound as claimed in claim 1, in which A is C=O.

3. The carboxamide compound as claimed in claim 1 or 2, in which Q is CH_2 or CH_2CH_2.

4. The carboxamide compound as claimed in any of the preceding claims, in which R^1 is selected from:

C_3-C_{10}-alkyl which is unsubstituted or may be partly or completely halogenated and/or have 1, 2 or 3 substituents R^{1a},

phenyl-C_1-C_4-alkyl and hetaryl-C_1-C_4-alkyl, where phenyl and hetaryl in the last 2 radicals mentioned may be unsubstituted or carry 1, 2, 3 or 4 identical or different radicals R^{1c}.

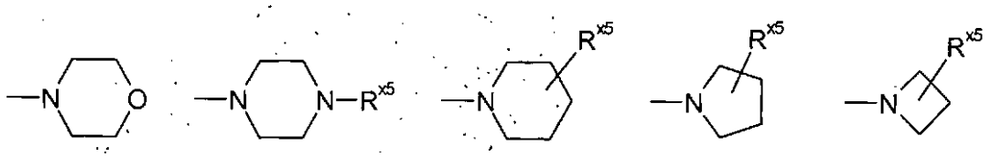
5. The carboxamide compound as claimed in any of the preceding claims, in which R^2 is phenyl, which is unsubstituted or carries 1, 2, 3 or 4 identical or different radicals R^{2b}.

6. The carboxamide compound as claimed in any of the preceding claims, in which X in the formula I is a C(=O)-$NR^{x2}R^{x3}$ radical in which

R^{x2} is H, OH, CN, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-haloalkyl, C_1-C_6-alkyl which has 1, 2 or 3 substituents R^{xa}, C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_6-alkynyl, C_3-C_7-cycloalkyl, C_3-C_7-cycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, C_3-C_7-heterocycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_4-alkyl, aryl, hetaryl, aryl-C_1-C_4-alkyl or hetaryl-C_1-C_4-alkyl, where aryl and hetaryl in the last 4 radicals mentioned are unsubstituted or have 1, 2 or 3 substituents R^{xd}, and

R^{x3} is H, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-haloalkyl or C_1-C_6-alkyl which has 1, 2 or 3 substituents R^{xa}, or

$NR^{x2}R^{x3}$ is a nitrogen heterocycle of the following formulae:



in which R^{x5} is hydrogen or has the meaning indicated in claim 1 for R^{xb}.

7. The carboxamide compound as claimed in claim 6, in which X is C(O)-NH_2.

8. The carboxamide compound as claimed in claim 6, in which X is C(O)-NHR^{x22}, where R^{x22} is CN, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-haloalkyl, C_1-C_6-alkyl which has 1, 2 or 3 substituents R^{xa}, C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_6-alkynyl, C_3-C_7-cycloalkyl, C_3-C_7-cycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, C_3-C_7-heterocycloalkyl-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_4-

alkyl, aryl, hetaryl, aryl-C_1-C_4-alkyl or hetaryl-C_1-C_4-alkyl, where aryl and hetaryl in the last 4 radicals mentioned are unsubstituted or have 1, 2 or 3 substituents R^{xd}.

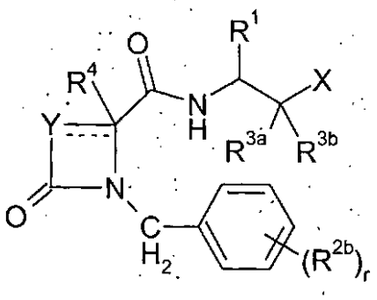
9. The carboxamide compound as claimed in claim 8, in which R^{x22} is C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-cycloalkyl, phenyl-C_1-C_4-alkyl or hetaryl-C_1-C_4-alkyl, where aryl and hetaryl in the last 4 radicals mentioned are unsubstituted or have 1, 2 or 3 substituents R^{xd} and hetaryl is a 5-or 6-membered heteroaromatic radical which has as ring members 1 or 2 heteroatoms selected from O, S and N.

10. The carboxamide compound as claimed in any of the preceding claims, in which R^{3a} and R^{3b} are hydroxy or together with the carbon atom to which they are bonded are C=O.

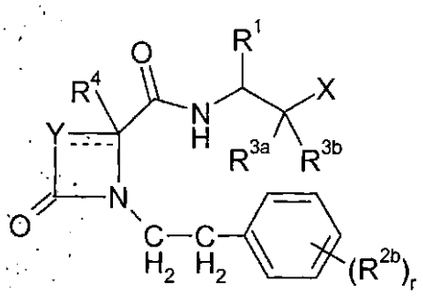
11. The carboxamide compound as claimed in any of the preceding claims, wherein R^4 is hydrogen.

12. The carboxamide compound as claimed in claim 11, wherein the carbon atom, which carries the radical R^4 has predominantly R-configuration.

13. The carboxamide compound as claimed in any of the preceding claims, which corresponds to the formulae I-a or I-b,



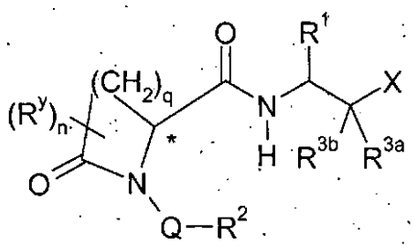
(Ia)



(Ib)

in which X, Y, R^1, R^{2b}, R^{3a}, R^{3b} and R^4 have the aforementioned meanings, and wherein r is 0, 1, 2, 3 or 4, the tautomers thereof and the pharmaceutically suitable salts thereof.

14. The carboxamide compound as claimed in any of the preceding claims, which corresponds to the formula I-A,

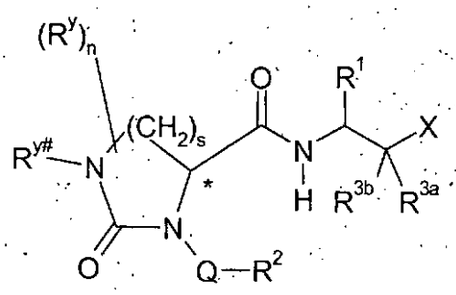


(I-A)

in which X, Q, R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b} and R^y have the aforementioned meanings, n is 0, 1 or 2, q is 2 or 3, and the asterisk (*) indicates a center of chirality, the tautomers thereof and the pharmaceutically suitable salts thereof.

15. The carboxamide compound as claimed in claim 14, wherein q is 2.

16. The carboxamide compound as claimed in any of claims 1 to 13, which corresponds to the formula I-B,

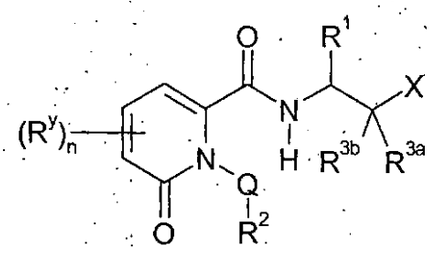


(I-B)

in which X, Q, R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^y and $R^{y\#}$ have the aforementioned meanings, n is 0, 1 or 2, s is 1 or 2, and the asterisk (*) indicates a center of chirality, the tautomers thereof and the pharmaceutically suitable salts thereof.

17. The carboxamide compound as claimed in any of claims 14 to 16, wherein the carbon atom indicated with an asterisk has predominantly R-configuration.

18. The carboxamide compound as claimed in any of claims 1 to 13, which corresponds to the formula I-C,



(I-C)

in which X, Q, R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b} and R^y have the aforementioned meanings, n is 0, 1 or 2, the tautomers thereof and the pharmaceutically suitable salts.

19. The carboxamide compound as claimed in any of claims 14 to 18, in which Q is CH_2 and R^2 is phenyl, which is unsubstituted or carries 1, 2, 3 or 4 identical or different radicals R^{2b}.

20. The carboxamide compound as claimed in any of claims 14 to 19, in which Q is CH_2.

21. The carboxamide compound as claimed in any of claims 14 to 19, in which Q is CH_2CH_2.

22. The carboxamide compound as claimed in any of claims 14 to 21, in which R^1 is selected from:

C_3-C_{10}-alkyl which is unsubstituted or may be partly or completely halogenated and/or have 1, 2 or 3 substituents R^{1a},

phenyl-C_1-C_4-alkyl and hetaryl-C_1-C_4-alkyl, where phenyl and hetaryl in the last 2 radicals mentioned may be unsubstituted or carry 1, 2, 3 or 4 identical or different radicals R^{1c}.

23. The carboxamide compound as claimed in any of claim 14 to 21, in which X is C(O)-NHR^{x2}, where R^{x2} is hydrogen, CN, C$_1$-C$_6$-alkyl, C$_1$-C$_6$-haloalkyl, C$_1$-C$_6$-alkyl which has 1, 2 or 3 substituents R^{xa}, C$_2$-C$_6$-alkenyl, C$_2$-C$_6$-alkynyl, C$_3$-C$_7$-cycloalkyl, C$_3$-C$_7$-cycloalkyl-C$_1$-C$_4$-alkyl, C$_3$-C$_7$-heterocycloalkyl-C$_1$-C$_4$-alkyl, C$_1$-C$_6$-alkoxy-C$_1$-C$_4$-alkyl, aryl, hetaryl, aryl-C$_1$-C$_4$-alkyl or hetaryl-C$_1$-C$_4$-alkyl, where aryl and hetaryl in the last 4 radicals mentioned are unsubstituted or have 1, 2 or 3 substituents R^{xd}.

24. The carboxamide compound as claimed in any of claims 14 to 23, in which R^{3a} and R^{3b} are hydroxy or together with the carbon atom to which they are bonded are C=O.

25. The carboxamide compound as claimed in any of the preceding claims, which are selected from the group consisting of

N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(3-chlorobenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(4-fluorobenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(3-methoxybenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(3-trifluoromethyl-benzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(3-fluorobenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-[2-(trifluoromethoxy)-benzyl]pyrrolidine-2-carboxamide,

N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(naphthalen-1-ylmethyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(naphthalen-2-ylmethyl)-5-

oxopyrrolidine-2-carboxamide,
N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-[3-(trifluoromethoxy)benzyl]pyrrolidine-2-carboxamide,
N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-benzyl-6-oxopiperidine-2-carboxamide,
N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-phenylpyrrolidine-2-carboxamide,
N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(3-cyanobenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide;
N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-[2-(trifluoromethyl)benzyl]-pyrrolidine-2-carboxamide,
N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-benzyl-4-methyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,
1-benzyl-N-{3,4-dioxo-1-phenyl-4-[(pyridin-2-ylmethyl)amino]butan-2-yl}-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,
1-benzyl-N-[4-(ethylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl]-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,
N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(3,5-dimethoxybenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,
N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-(pyridin-4-ylmethyl)pyrrolidine-2-carboxamide,
N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(3,5-difluorobenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,
1-benzyl-N-(4-(methylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,
1-benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(propylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,
1-benzyl-N-(4-(cyclopropylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,
1-benzyl-N-(4-(isobutylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,
1-benzyl-N-(4-(cyclobutylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-

oxopyrrolidine-2-carboxamide,

1-benzyl-N-(4-(methoxyamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

1-benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(2-(pyridin-2-yl)ethylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

1-benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(3-(pyridin-2-yl)propylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

1-benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(3-phenylpropylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

1-benzyl-N-(4-(ethyl(methyl)amino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

1-benzyl-N-(4-(2-chlorobenzylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

N-(4-(cyclopropylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-(2-(trifluoromethyl)benzyl)pyrrolidine-2-carboxamide,

N-(4-(ethylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-(2-(trifluoromethyl)benzyl)pyrrolidine-2-carboxamide,

N-(4-(benzylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-(2-(trifluoromethyl)benzyl)pyrrolidine-2-carboxamide,

N-(4-(isopropylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-(2-(trifluoromethyl)benzyl)pyrrolidine-2-carboxamide,

N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(2-(pyridin-2-yl)ethylamino)butan-2-yl)-5-oxo-1-(2-(trifluoromethyl)benzyl)pyrrolidine-2-carboxamide,

N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(3-(pyridin-2-yl)propylamino)butan-2-yl)-5-oxo-1-(2-(trifluoromethyl)benzyl)pyrrolidine-2-carboxamide,

N-(4-(ethylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(2-methoxy-6-(trifluoromethyl)benzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(pyridin-2-ylmethylamino)butan-2-yl)-1-(2-methoxy-6-(trifluoromethyl)benzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

N-(4-(benzylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(2-methoxy-6-(trifluoromethyl)benzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,

N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(2-(pyridin-2-yl)ethylamino)butan-2-yl)-5-oxo-1-(2-

(trifluoromethoxy)benzyl)pyrrolidine-2-carboxamide,
1-(2-chlorobenzyl)-N-(4-(cyclopropylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,
1-(2-chlorobenzyl)-N-(4-(ethylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,
N-(4-(cyclopropylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(2,6-difluorobenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,
1-(2,6-difluorobenzyl)-N-(4-(ethylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,
N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-[2-methoxy-6-(trifluoromethyl)benzyl]pyrrolidine-2-carboxamide,
N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-(2,6-difluorobenzyl)pyrrolidine-2-carboxamide,
1-benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(2-phenylethylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,
N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-3-benzyl-1-methyl-2-oxoimidazolidine-4-carboxamide,
N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-benzyl-6-oxo-1,6-dihydropyridine-2-carboxamide,
N-(4-amino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-2-benzylisothiazolidine-3-carboxamide 1,1-dioxide and
the tautomers thereof and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

26. The carboxamide compound as claimed in any of the preceding claims, which are selected from the group consisting of
1-benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(thiazol-5-ylmethylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,
N-(4-(benzo[d]thiazol-2-ylmethylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,
1-benzyl-N-(4-morpholino-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,
N-(4-(ethylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-(4-

(trifluoromethyl)benzyl)pyrrolidine-2-carboxamide,
1-benzyl-N-(4-(cyclohexylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,
N-(4-(2-benzoylhydrazinyl)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,
N-(4-(cyclopropylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxo-1-(4-(trifluoromethyl)benzyl)pyrrolidine-2-carboxamide,
1-benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(thiazol-2-ylmethylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,
1-benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(thiophen-2-ylmethylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,
N-(4-(cyclopropylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(2,6-dichlorobenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,
1-(2,6-dichlorobenzyl)-N-(4-(ethylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,
1-benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(pyridin-4-ylmethylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,
1-benzyl-N-(4-(oxazol-2-ylmethylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,
1-benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(phenylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,
N-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,
1-benzyl-N-(4-(4-fluorobenzylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,
1-benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(4-(trifluoromethyl)benzylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,
1-benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(((R)-tetrahydrofuran-2-yl)methylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,
1-benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(((S)-tetrahydrofuran-2-yl)methylamino)butan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,
1-benzyl-N-(3,4-dioxo-1-phenyl-4-(2-(thiophen-3-yl)ethylamino)butan-2-yl)-5-

oxopyrrolidine-2-carboxamide,
1-benzyl-N-(4-(furan-2-ylmethylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,
1-benzyl-N-(4-(2-benzylhydrazinyl)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide,
N-(4-(cyclopropylamino)-3,4-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-1-(2-methoxy-6-(trifluoromethyl)benzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide and
the tautomers thereof and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

27. The carboxamide compounds as claimed in any of the preceding claims, the tautomers thereof and the pharmaceutically suitable salts thereof for the use as a medicament.

28. A medicament comprising at least one carboxamide compound as claimed in any of claims 1 to 26, a tautomer or a pharmaceutically suitable salt thereof.

29. The carboxamide compounds as claimed in any of claims 1 to 26, the tautomers thereof and the pharmaceutically suitable salts thereof for the use in the treatment of a disorder, an impairment or a condition which is associated with an elevated calpain activity.

30. The carboxamide compounds as claimed in any of claims 1 to 26, the tautomers thereof and the pharmaceutically suitable salts thereof for the use in the treatment of a disorder, an impairment or a condition which is selected from neurodegenerative disorders or impairments, neurodegenerative disorders occurring as a result of a chronic brain supply deficit, an ischemia or a trauma is involved, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, Huntington's disease, multiple sclerosis and concomitant damage to the nervous system, epilepsy, pain, infectious diseases, such as malaria, slow-channel congenital myasthenic syndrome, excitotoxic DNA fragmentation via mitochondrial pathways, damage to the heart following cardiac ischemias, skeletal muscle damage, muscular dystrophies, necrotic processes in dystrophic muscles,

damage resulting from proliferation of smooth muscle cells, coronary vasospasms, cerebral vasospasms, macular degeneration, cataracts of the eyes, restenosis of the blood vessels following angioplasty, disorders or an impairment associated with an elevated interleukin-I, TNF or Aß level.

31. The carboxamide compound as claimed in any of claims 1 to 26 for the use in the treatment of a disorder, an impairment or a condition which is selected from damages to the kidney following renal ischemias and kidney diseases, such as glomerulonephritis or diabetic nephropathy.

32. The carboxamide compounds as claimed in any of claims 1 to 26, the tautomers thereof and the pharmaceutically suitable salts thereof for the use in the chemotherapy of tumors and metastasis thereof.

33. The carboxamide compounds as claimed in any of claims 1 to 26, the tautomers thereof and the pharmaceutically suitable salts thereof for the use in the treatment of HIV patients.

34. A method for the therapeutic and/or prophylactic treatment of a mammal requiring a treatment, by administering an effective amount of at least one compound as claimed in any of claims 1 to 26, for the treatment of a disease, of a condition or of an impairment as set forth in any of claims 30, 31, 32 or 33.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/056166

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D207/26 C07D211/76 C07D233/34 C07D239/10 A61K31/4412
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2008/080969 A1 (ABBOTT GMBH & CO KG [DE]; KLING ANDREAS [DE]; HORNBERGER WILFRIED [DE]) 10 July 2008 (2008-07-10) claim 1	1-34
Y	WO 99/54304 A1 (BASF AG [DE]; LUBISCH WILFRIED [DE]; MOELLER ACHIM [DE]; TREIBER HANS) 28 October 1999 (1999-10-28) claim 1	1-34
A	NEFFE A T ET AL: "DEVELOPMENTS IN THE DESIGN AND SYNTHESIS OF CALPAIN INHIBITORS" CURRENT OPINION IN DRUG DISCOVERY AND DEVELOPMENT, CURRENT DRUGS, LONDON, GB, vol. 8, no. 6, 1 October 2005 (2005-10-01) , pages 684-700, XP009072341 ISSN: 1367-6733 the whole document	1-34

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
11 August 2010	23/08/2010

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Wolf, Claudia

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2010/056166

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008080969 A1	10-07-2008	AR 064693 A1	22-04-2009
		AU 2007341232 A1	10-07-2008
		CA 2673580 A1	10-07-2008
		CN 101616908 A	30-12-2009
		EC SP099476 A	31-07-2009
		EP 2121653 A1	25-11-2009
		JP 2010514738 T	06-05-2010
		KR 20090097205 A	15-09-2009
		US 2008234329 A1	25-09-2008
		US 2008234330 A1	25-09-2008
		UY 30850 A1	31-07-2008
WO 9954304 A1	28-10-1999	AT 402149 T	15-08-2008
		AU 3927199 A	08-11-1999
		BG 104831 A	31-05-2001
		BR 9909772 A	19-12-2000
		CA 2328438 A1	28-10-1999
		CN 1301255 A	27-06-2001
		DE 19817459 A1	21-10-1999
		EP 1073638 A1	07-02-2001
		ES 2310937 T3	16-01-2009
		HR 20000786 A2	31-08-2001
		HU 0101688 A2	28-11-2001
		ID 26980 A	22-02-2001
		JP 2002512228 T	23-04-2002
		NO 20005264 A	19-10-2000
		PL 343467 A1	13-08-2001
		SK 14522000 A3	10-05-2001
		TR 200003056 T2	21-02-2001
		US 6630493 B1	07-10-2003
		ZA 200006718 A	19-11-2001

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 encefalomielitis 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-I□ 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 Patholology **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 aortovascular o transplante 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).

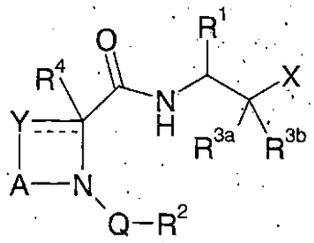
En años recientes, se han descrito varias carboxamidas no peptídicas con una función □-ceto en la unidad amina y que inhiben la calpaína. Por lo tanto, WO-98/16512 describe derivados ácido 3-amino-2-oxo carboxílicos cuyo grupo amino está amidado con un compuesto ácido 4-piperidinacarboxílico. WO-99/17775 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 tetrahidroquinolina/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:



(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-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, SO_2-C_1-C_6-alquilo, arilo, hetarilo, O-arilo, OCH_2-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), SO_2-arilo, SO_2-hetarilo, SO_2-(aril-C_1-C_4-alquilo) o SO_2-(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 hidroxi 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-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, SO_2-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-CH_2-arilo, hetarilo, O-CH_2-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), SO_2-arilo, SO_2-hetarilo, SO_2-(aril-C_1-C_4-alquilo) o SO_2-(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, SO_2-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-CH_2-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), SO_2-arilo, SO_2-hetarilo, SO_2-(aril-C_1-C_4-alquilo) o SO_2-(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 CH_2, CH_2-CH_2, CH_2-CH_2-CH_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=, 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, 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};

$R^{y\#}$ 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.

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.

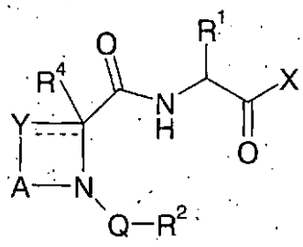
Por lo tanto, los compuestos carboxamida de la invención de la fórmula I, sus sales, y sus tautómeros son particularmente apropiados para tratar trastornos y condiciones en seres vivos, especialmente seres humanos, que están asociados con una alta actividad de la calpaína.

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.

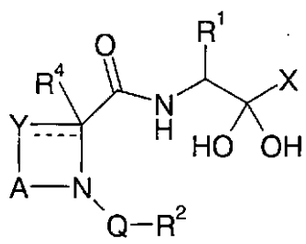
La invención se refiere además a un medicamento, en particular a un medicamento que es apropiado para el tratamiento de un trastorno o una condición asociada con una alta actividad de calpaína. El medicamento comprende por lo menos un compuesto carboxamida de la fórmula I, según se lo describe aquí,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

Los compuestos carboxamida de la fórmula I pueden estar en la forma de compuestos □-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 R3a/R3b = O



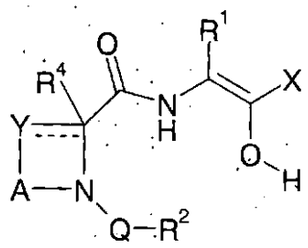
(I) para R3a/R3b = OH

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

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



(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 alcanoles 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 alcanol, y especialmente alcoxi C_1-C4, 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-alcanoílo 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, C2-C_6-alqueniloxi, C_3-C_6-cicloalquiloxi, C3-C_6-cicloalquil-C_1-C_4-alquiloxi. En condiciones metabólicas, las prodrogas mencionadas anteriormente se transforman en los correspondientes ß-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 múcico, 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 ---- 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", "alquileno" y los radicales derivados de los mismos siempre incluyen respectivamente, tanto "alquilo", "alcoxi", "alquiltio", "haloalquilo", "haloalcoxi", "haloalquiltio", "alquenilo", "alquinilo" y "alquileno", 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, "alquileno 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 C_1-C_6-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 CH_2-OCH_3, CH_2-OC_2H_5, n-propoximetilo, CH_2-$OCH(CH_3)_2$, n-butoximetilo, (1-metilpropoxi)metilo, (2-metilpropoxi)metilo, CH_2-$OC(CH_3)_3$, 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, tetrahidro-pirazol-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,

tetrahidroisotiazol-4-ilo, tetrahidroisotiazol-5-ilo, 1,2-ditiolan-3-ilo, 1,2-ditiolan-4-ilo, tetrahidroimidazol-2-ilo, tetrahidroimidazol-4-ilo, tetrahidrooxazol-2-ilo, tetrahidrooxazol-4-ilo, tetrahidrooxazol-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: tetrahidropiran-2-ilo, tetrahidropiran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, tetrahidrotiopiran-2-ilo, tetrahidrotiopiran-3-ilo, tetrahidrotiopiran-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, tetrahidroisoxazol-2-ilo, tetrahidroisotiazol-2-ilo, tetrahidroimidazol–1–ilo, tetrahidrooxazol-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-tetra-hidropiridin-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-tetra-hidropiridin-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-tetrahidro-piridin-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-tetrahidro-piridazin-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-tetra-hidropirimidin-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-tetra-hidropirimidin-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-dihidro-piridazin-4-ilo, 1,4-dihidropiridazin-5-ilo, 1,4-dihidropiridazin-6-ilo, 1,4-dihidro-pirazin-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-tetrahidro-piridazin-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-tetrahidro-pirimidin-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 ultimo puede ser saturado, insaturado o aromático. Estos incluyen por ejemplo quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, indolizinilo, isoindolilo, indazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzo[b]tiazolilo, benzoxazolilo, benztiazolilo 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 alquileno, 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 alquenileno, en particular a través de un grupo 1,1-etenilo, 1,2-etenilo o 1,3-propenilo, por ejemplo 2-fenileten–1–ilo y 1-fenileten–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 alquileno, 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 alquileno, 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, 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-alquil)$_2$, SO_2N-(C_1-C_6-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 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, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-haloalquilo, C_1-C_4-alcoxi y C_1-C_4-haloalcoxi.

Con respecto a su uso como inhibidores de calpaína, las variables R^1, R^2, R^4, 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:

R^1 C_1-C_{10}-alquilo, preferentemente C_3-C_{10}-alquilo, que puede estar parcial o totalmente halogenado y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a}, en particular C_1-C_{10}-alquilo no sustituido, específicamente C_3-C_{10}-alquilo no sustituido o C_3-C_{10}-alquilo que está parcial o totalmente halogenado y/o tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a},

C_3-C_7-cicloalquil-C_1-C_4-alquilo, específicamente C_3-C_7-cicloalquilmetilo, 1-(C_3-C_7-cicloalquil)etilo o 2-(C_3-C_7-cicloalquil)etilo, donde la porción cicloalquilo puede tener 1, 2, 3 o 4 radicales R^{1b}, muy específicamente ciclohexilmetilo,

fenil-C_1-C_4-alquilo y hetaril-C_1-C_4-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 R^1 es C_3-C_{10}-alquilo que no está sustituido o puede estar parcial o totalmente halogenados y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a}, en particular C_3-C_{10}-alquilo y con preferencia maxima C_3-C_8-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 maxima 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-CH_2-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, $CONH_2$, 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, 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^{1c} es en particular halógeno, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-haloalquilo, especialmente C_1-C_2-fluoroalquilo tal como CF_3, CHF_2, CH_2F, especialmente CF_3, C_1-C_4-alcoxi o C_1-C_4-haloalcoxi, especialmente C_1-C_2-fluoroalcoxi como por ejemplo O-CF_3, O-CHF_2 o O-CH_2F, especialmente OCF_3.

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-alquil)$_2$, SO_2N-(C_1-C_6-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.

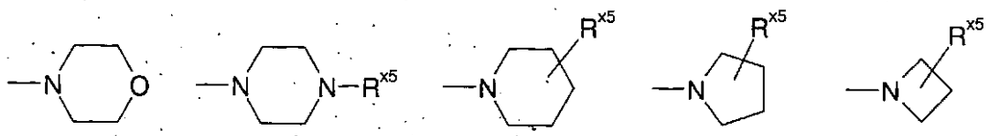
Se da preferencia particular a los compuestos de la fórmula I, donde Q es una unión simple, CH_2 o CH_2-CH_2 y específicamente CH_2 o CH_2-CH_2.

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, hidroxi-C_1-C_4-alquilo, hidroxi-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)-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-ilmetilo, 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-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-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, 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 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-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-alquil$)_2$, en donde p es 2, 3 o 4.

$R^{y\#}$ que no es hidrógeno, es con preferencia particular CF_3, CHF_2 o C_1-C_3-alquilo.

Se prefieren más los compuestos de la fórmula I donde:

Y es una porción CH_2-CH_2 o CH_2-CH_2-CH_2, 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 CH_2 o CH_2-CH_2,

A es C=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 $CR^{3a}R^{3b}$ es un grupo carbonilo.

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

Y es una porción CH_2-CH_2 o CH_2-CH_2-CH_2, 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 CH_2 o CH_2-CH_2,

A es C=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 $CR^{3a}R^{3b}$ es un grupo carbonilo.

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

Y es una porción CH_2-CH_2 o CH_2-CH_2-CH_2, 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 CH_2 o CH_2-CH_2,

A es C=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 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 CH_2-CH_2 o CH_2-CH_2-CH_2, 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 CH_2 o CH_2-CH_2,

A es C=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 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($R^{y\#}$)-CH_2 o N($R^{y\#}$)-CH_2-CH_2, 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 CH_2 o CH_2-CH_2,

A es C=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 $CR^{3a}R^{3b}$ es un grupo carbonilo.

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

Y es una porción N($R^{y\#}$)-CH_2 o N($R^{y\#}$)-CH_2-CH_2, donde cada una tiene opcionalmente 1 o 2 átomos de H reemplazados por radicales R^y idénticos o diferentes, donde N($R^{y\#}$)-CH_2 y N($R^{y\#}$)-CH_2-CH_2, respectivamente, están preferentemente unidos a la variable A a través del átomo de nitrógeno,

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

A es C=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 $CR^{3a}R^{3b}$ es un grupo carbonilo.

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

Y es una porción CH=CH-CH=, 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 C=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 $CR^{3a}R^{3b}$ es un grupo carbonilo.

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

Y es una porción CH=CH-CH=, 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 C=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 $CR^{3a}R^{3b}$ 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, $C(O)NH_2$, 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.

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, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-haloalquilo, C_1-C_4-alcoxi y C_1-C_4-haloalcoxi.

R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, R^{y2} en forma independiente entre sí: hidrógeno, C_1-C_6-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, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-haloalquilo, C_1-C_4-alcoxi y C_1-C_4-haloalcoxi.

R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, R^{y3} en forma independiente entre sí: hidrógeno o C_1-C_6-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 C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-haloalquilo, C_1-C_4-alcoxi o C_1-C_4-haloalcoxi.

R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, R^{y4} en forma independiente entre sí: C_1-C_6-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, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-haloalquilo, C_1-C_4-alcoxi y C_1-C_4-haloalcoxi.

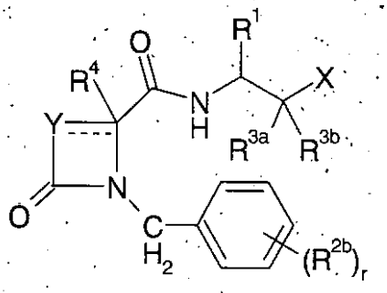
R^{a5}, R^{b5}, R^{c5}, R^{y5} en forma independiente entre sí: hidrógeno, C_1-C_6-alquilo, fenilo, bencilo, hetarilo y hetarilmetilo, donde los grupos fenilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan entre halógeno, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-haloalquilo, C_1-C_4-alcoxi y C_1-C_4-haloalcoxi.

R^{a6}, R^{b6}, R^{c6}, R^{y6} en forma independiente entre sí: hidrógeno, C_1-C_6-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, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-haloalquilo, C_1-C_4-alcoxi y C_1-C_4-haloalcoxi.

R^{a7}, R^{b7}, R^{c7}, R^{y7} en forma independiente entre sí: hidrógeno o C_1-C_6-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 C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-haloalquilo, C_1-C_4-alcoxi o C_1-C_4-haloalcoxi.

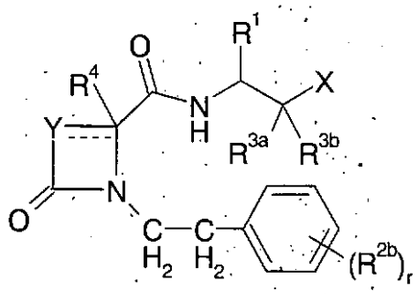
Entre los compuestos de carboxamida de la fórmula I de la invención se prefieren los compuestos que corresponden a la fórmula general Ia,



(Ia)

en donde X, Y, R^1, R^{3a}, R^{3b}, R^4 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 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=, 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.

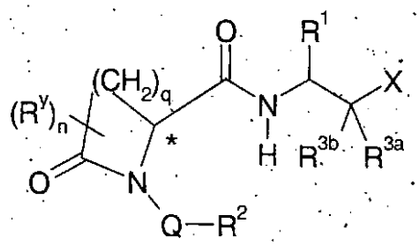
Entre los compuestos de carboxamida de la fórmula I de la invención también se prefieren los compuestos que corresponden a la fórmula general Ib,



(Ib)

en donde X, Y, R^1, R^{3a}, R^{3b}, R^4 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 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=, 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,



(I-A)

en donde X, Q, R^1, R^2, 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 CH_2 o CH_2-CH_2 y con preferencia particular una porción CH_2 o CH_2-CH_2. La variable R^2 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,

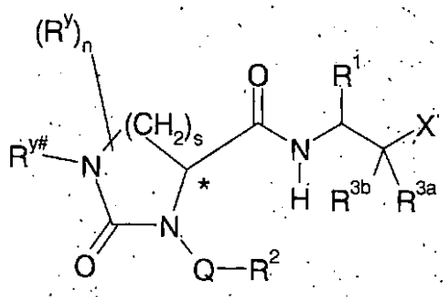
(2S)–1–bencil-N-(4-(2-bencilhidrazinil)-3,4-dioxo–1–fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,

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,



(I-B)

en donde X, Q, R^1, R^2, 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 1-B Q es preferentemente una unión simple, una porción CH_2 o CH_2-CH_2 y con preferencia particular una porción CH_2 o CH_2-CH_2. La variable R^2 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.

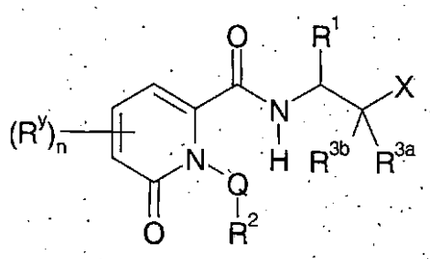
Los ejemplos preferidos de compuestos de la fórmula I-B comprenden:

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,



(I-C)

en donde X, Q, R^1, R^2, 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 CH_2 o CH_2-CH_2 y con preferencia particular una porción CH_2 o CH_2-CH_2. La variable R^2 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.

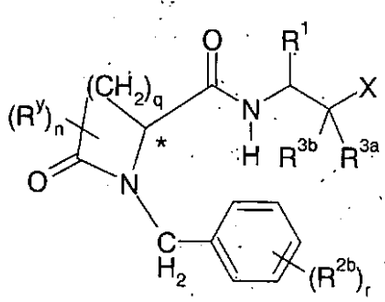
Los ejemplos preferidos de compuestos de fórmula I, donde Y es CH_2-CH_2, A es SO_2 y Q es CH_2 comprenden:

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

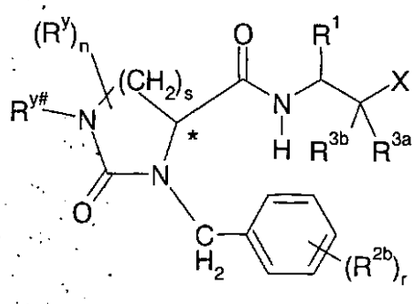
1,1-dióxido de (3R)-N-(4-amino-3,4-dioxo–1–fenilbutan-2-il)-2-bencilisotiazolidin-3-carboxamida y

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

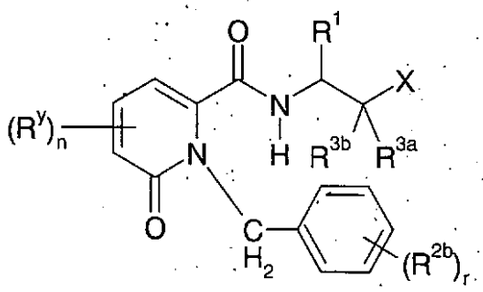
A su vez, entre los compuestos de carboxamida de la invención de la fórmula I-A se prefieren los compuestos que corresponden a las fórmulas generales Ia-A, Ia-B o Ia-C,



(Ia-A)



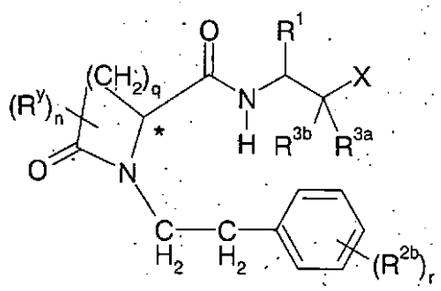
(Ia-B)



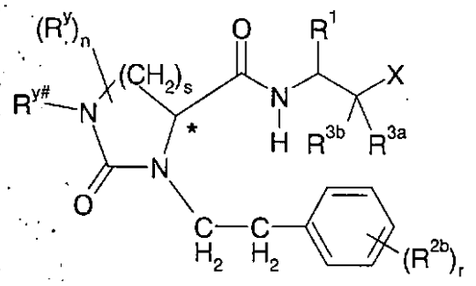
(Ia-C)

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.

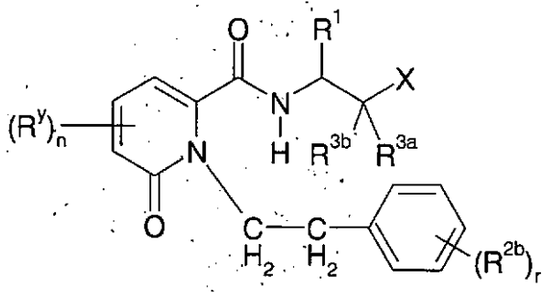
A su vez, entre los compuestos de carboxamida de la invención de la fórmula I-B se prefieren los compuestos que corresponden a las fórmulas generales Ib-A, Ib-B o IB-C,



(Ib-A)



(Ib-B)

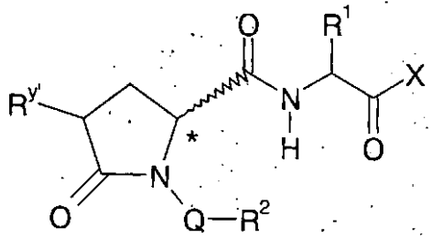


(Ib-C)

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.

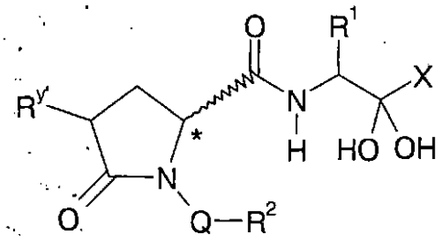
Los compuestos de las fórmulas generales I-A'.*rac*, I-A'.*R*, I-A".*rac*, I-A".*R*, I-B'.*rac*, I-B'.*R*, I-B".*rac*, I-B".*R* y I-C', que se indican en las Tablas 1 a 228 más adelante y en donde $CR^{3a}R^{3b}$ es una función carbonilo o un grupo $C(OH)_2$, y sus tautómeros, prodrogas y sales farmacéuticamente 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 R^1 y R^2 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.

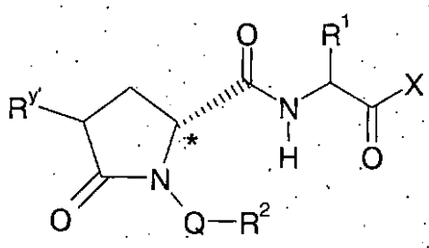


$CR^{3a}R^{3b}$ = C=O

(I-A'.*rac*)

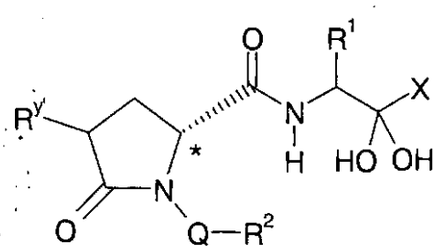


$CR^{3a}R^{3b}$ = $C(OH)_2$

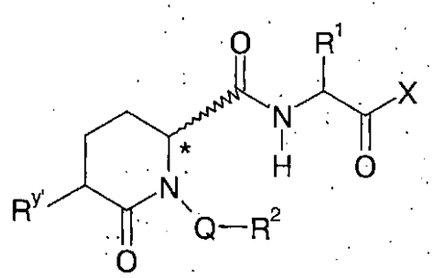


$CR^{3a}R^{3b}$ = C=O

(I-A'.*R*)

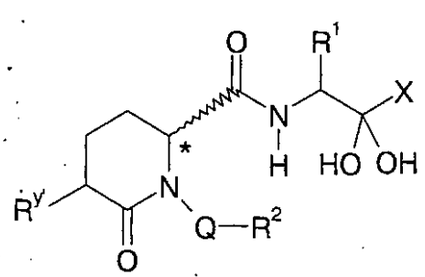


$CR^{3a}R^{3b}$ = $C(OH)_2$

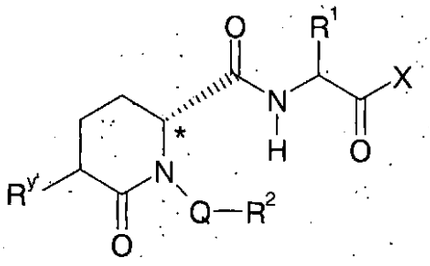


$CR^{3a}R^{3b}$ = C=O

(I-A".*rac*)

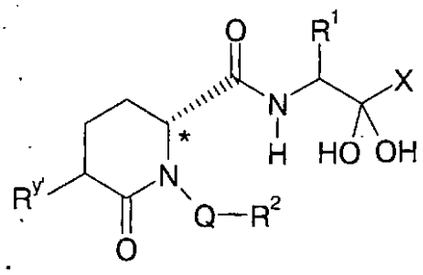


$CR^{3a}R^{3b}$ = $C(OH)_2$

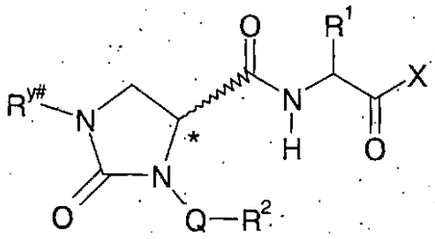


$CR^{3a}R^{3b} = C{=}O$

(I-A".*R*)

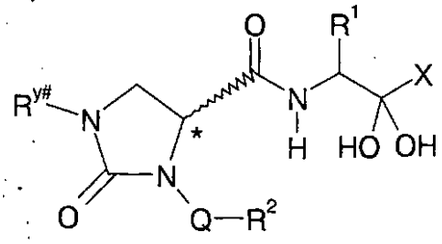


$CR^{3a}R^{3b} = C(OH)_2$

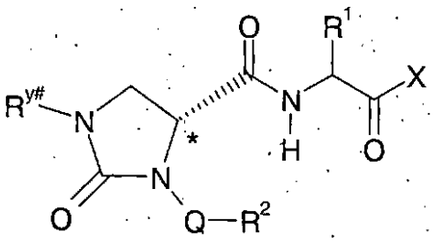


$CR^{3a}R^{3b} = C{=}O$

(I-B'.*rac*)

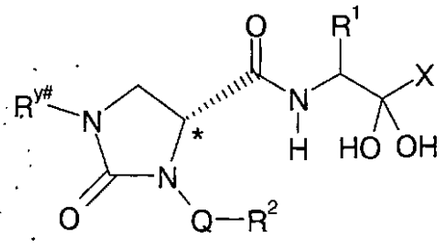


$CR^{3a}R^{3b} = C(OH)_2$

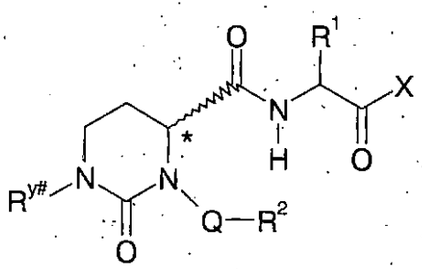


$CR^{3a}R^{3b} = C{=}O$

(I-B'.*R*)

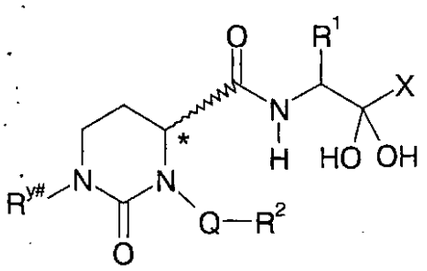


$CR^{3a}R^{3b} = C(OH)_2$

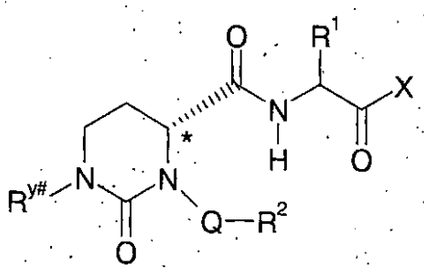


$CR^{3a}R^{3b} = C{=}O$

(I-B".*rac*)

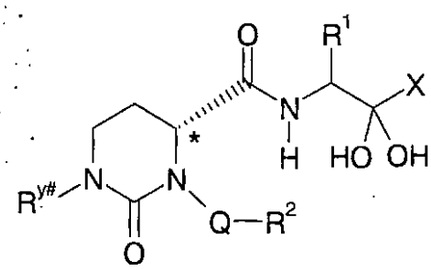


$CR^{3a}R^{3b} = C(OH)_2$

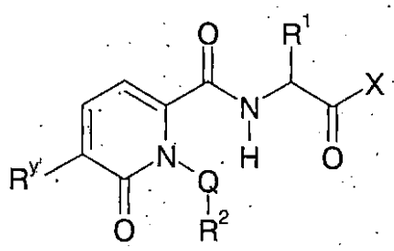


$CR^{3a}R^{3b} = C{=}O$

(I-B".*R*)

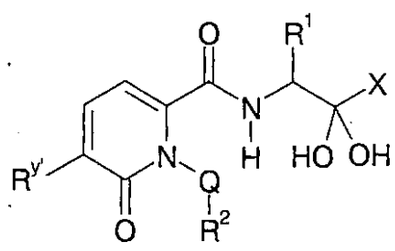


$CR^{3a}R^{3b} = C(OH)_2$



$CR^{3a}R^{3b} = C{=}O$

(I-C')



$CR^{3a}R^{3b} = C(OH)_2$

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 R^1 y R^2 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 R^1 y R^2 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 R^1 y R^2 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 $-C(O)NHCH_3$, $R^{y'}$ 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 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 $-C(O)NHCH_3$, $R^{y'}$ 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 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 $-C(O)NHCH_3$, $R^{y'}$ 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 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 $-C(O)NHCH_3$, $R^{y'}$ 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 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 $-C(O)NHCH_3$, $R^{y'}$ 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 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 CH_2, y la combinación de R^1 y R^2 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 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 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 CH_2, y la combinación de R^1 y R^2 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 CH_2, y la combinación de R^1 y R^2 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 CH_2, y la combinación de R^1 y R^2 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 $-C(O)NHCH_3$, 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 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 $-C(O)NHCH_3$, 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 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 $-C(O)NHCH_3$, 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 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 $-C(O)NHCH_3$, $R^{y'}$ 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 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 $-C(O)NHCH_3$, $R^{y'}$ 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 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 CH_2, y la combinación de R^1 y R^2 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 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 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 CH_2, y la combinación de R^1 y R^2 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 CH_2, y la combinación de R^1 y R^2 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 CH_2, y la combinación de R^1 y R^2 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 $-C(O)NHCH_3$, $R^{y'}$ 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 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 $-C(O)NHCH_3$, $R^{y'}$ 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 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 $-C(O)NHCH_3$, $R^{y'}$ 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 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 $-C(O)NHCH_3$, $R^{y'}$ 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 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 $-C(O)NHCH_3$, $R^{y'}$ 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 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 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 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 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 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 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 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)NHciclopropilo, $R^{y'}$ 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)NHciclopropilo, $R^{y'}$ 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)NHciclopropilo, $R^{y'}$ 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)NHciclopropilo $_3$, $R^{y'}$ 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 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)NHciclopropilo, $R^{y'}$ 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)NHciclopropilo, $R^{y'}$ 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)NHciclopropilo, $R^{y'}$ 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)NHciclopropilo, $R^{y'}$ 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)NHciclopropilo, $R^{y'}$ 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)NHciclopropilo, $R^{y'}$ 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)NHciclopropilo, $R^{y'}$ 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)NHciclopropilo, $R^{y'}$ 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)NHciclopropilo, $R^{y'}$ 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)NHciclopropilo, $R^{y'}$ 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)NHciclopropilo, $R^{y'}$ 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 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 CH_2, y la combinación de R^1 y R^2 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 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 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 CH_2, y la combinación de R^1 y R^2 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 CH_2, y la combinación de R^1 y R^2 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 CH_2, y la combinación de R^1 y R^2 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 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 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 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 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)NHciclopropilo, $R^{y'}$ 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)NHciclopropilo, $R^{y'}$ 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)NHciclopropilo, $R^{y'}$ 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)NHciclopropilo, $R^{y'}$ 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)NHciclopropilo, $R^{y'}$ 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)NHciclopropilo, $R^{y'}$ 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)NHciclopropilo, $R^{y'}$ 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)NHciclopropilo, $R^{y'}$ 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(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(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(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(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(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(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(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(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(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(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(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(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(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(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(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(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.

000298

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(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(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(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(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(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(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(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(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(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(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(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(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(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(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-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-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-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-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-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-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-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-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-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-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-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-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-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-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-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-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-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 CH_2, y la combinación de R^1 y R^2 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 CH_2, y la combinación de R^1 y R^2 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 CH_2, y la combinación de R^1 y R^2 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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-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-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-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-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-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(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(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(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(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(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(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(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(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(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(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(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(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(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(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(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(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(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(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(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(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(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(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(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(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(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(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(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(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(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(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(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(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(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(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(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(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(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(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(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(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(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(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(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(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(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(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(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 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 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

000315

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-Dihidrobenzo[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-Dihidrobenzo[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-Dihidrobenzo[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-Dihidrobenzo[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

000323

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-Dihidrobenzo[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

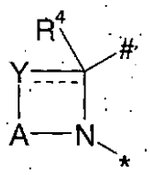
Nro.	R^1	R^2
A-324	2-Tienilmetilo	4-(1H-Imidazol–1–il)fenilo
A-325	2-Tienilmetilo	4-Morfolin-4-ilfenilo
A-326	2-Tienilmetilo	2,4-Difluorofenilo
A-327	2-Tienilmetilo	2,6-Difluorofenilo
A-328	2-Tienilmetilo	3,5-Difluorofenilo
A-329	2-Tienilmetilo	2,4-Diclorofenilo
A-330	2-Tienilmetilo	2,6-Diclorofenilo
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-Dihidrobenzo[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	Pirjdin-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-Dihidrobenzo[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 R^1, R^2, Q, y X muestran los significados que se mencionan anteriormente y la variable W representa el di-radical:

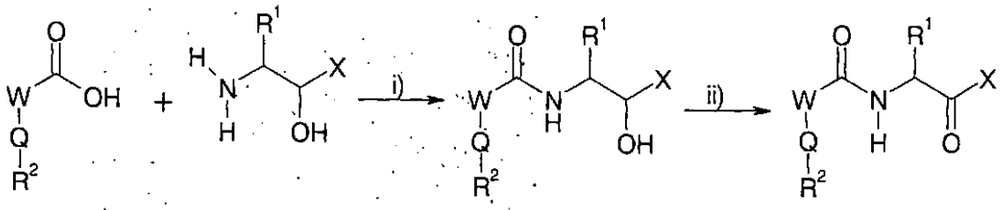


(W)

en el cual R^4, 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:



(II) (III) (IV) (I)

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

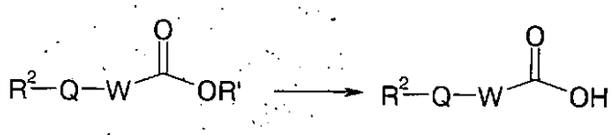
Transformations, VCH Publisher, 1989, páginas 972-976, o en Houben-Weil, Methoden der organischen Chemie, 4ª edición, E5, Cap. V. Puede ser ventajoso activar en primer lugar el ácido carboxílico II. Para este propósito, por ejemplo, el ácido carboxílico II se hace reaccionar con una carbodiimida tal como diciclohexilcarbodiimida (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 diciclohexilcarbodiimida (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 hidroxi 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 hidroxi 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 diciclohexilcarbodiimida o 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida, dimetil sulfóxido en combinación con el complejo piridina-SO_3 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 hidroxi 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 hidroxi 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:

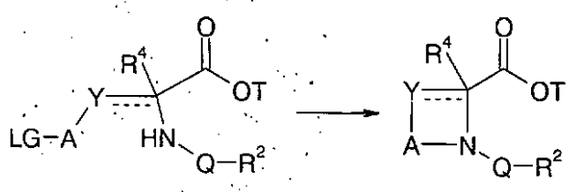


(V) (II)

En el Esquema 2, R^2, Q y W tienen los significados que se mencionan anteriormente. En la fórmula V, R' es por ejemplo alquilo, arilo o arilalquilo, preferiblemente C_1-C_6-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:



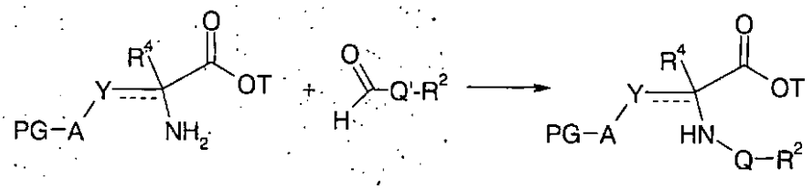
(VI) (II) or (V)

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 SO_2, o, si A es CO, OH, OR'', O(C)O)R''', 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 diciclohexilcarbodiimida (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. Marzoalin et al., Synthetic Communications 1998, 28(19), 3619-3624; B. Debnathet 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. Goswamiet 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 CH_2-CH_2, CH_2-CH_2-CH_2 o CH=CH-CH=, se puede preparar de acuerdo con la síntesis que se muestra en el Esquema 4.

Esquema 4:

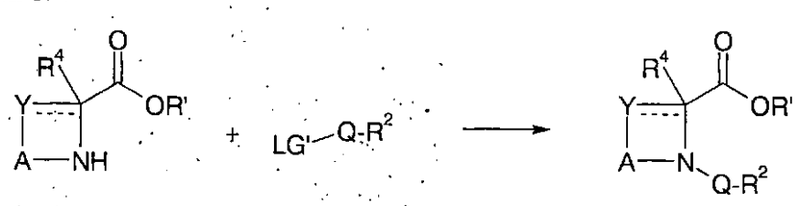


(VII) (VIII) (VI')

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 $NaBH_4$. 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:



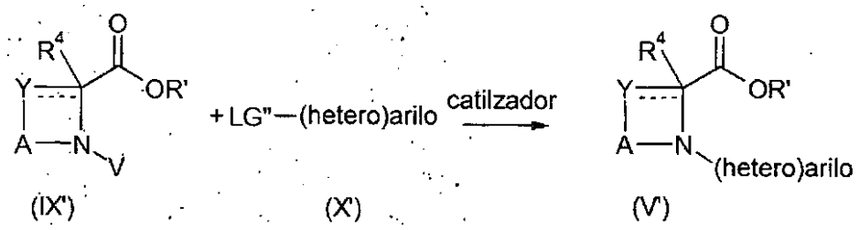
(IX) (X) (V)

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, K_2CO_3, Cs_2CO_3 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:



(IX') (X') (V')

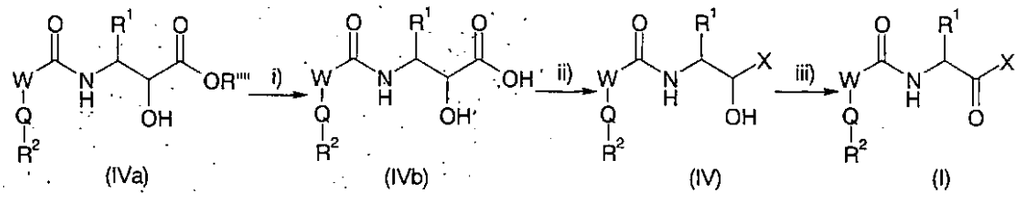
En el Esquema 6, LG" representa un grupo saliente como halógeno o triflato que se sabe que puede ser desplazado en reacciones catalizadas por metales de transición. La variable V representa al grupo complementario necesario y es usualmente hidrógeno. Los catalizadores apropiados para dichas reacciones 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)(PPh_3)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-butoxilato 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-alquileno)-$NR^{x2}R^{x3}$ 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 $NH(R^{x4})$-(C_1-C_6-alquileno)-$NR^{x2}R^{x3}$. 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 -C(O)-$NR^{x2}R^{x3}$, -C(O)-$N(R^{x4})$-(C_1-C_6-alquileno)-$NR^{x2}R^{x3}$ o -C(O)-$N(R^{x4})$-$NR^{x2}R^{x3}$, también se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 7.

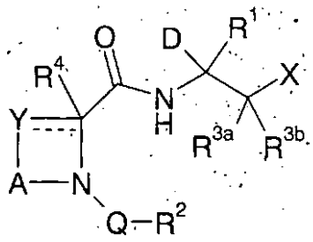
Esquema 7:



Tal como se muestra en el Esquema 7, en un primer paso i), un éster carboxílico de la fórmula IVa (R'''' 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 $HNR^{x2}R^{x3}$, $HN(R^{x4})$-(C_1-C_6-alquileno)-$NR^{x2}R^{x3}$ o $HN(R^{x4})$-$NR^{x2}R^{x3}$ 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 $N(R^{y\#})$-CH_2 o $N(R^{y\#})$-CH_2-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 $R^{y\#}$ 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.



(I-D)

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 amarronado 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 Ki 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 Ki 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 catepsina B, catepsina K, catepsina L o catepsina 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 Ki para la inhibición de catepsina B y la Ki 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 Ki para la inhibición de catepsina K y la Ki 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 Ki para la inhibición de catepsina L y la Ki 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 Ki para la inhibición de catepsina S y la Ki 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 µl/min/mg, en particular de $\leq$ 15 µl/min/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 aldo-ceto 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 un 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 $\leq$ 5, en particular $\leq$ 2 y específicamente $\leq$ 0,5.

Debido a su efecto inhibidor 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 angioplastía. 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 cardiacas, 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 angioplastía 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 prognósticas 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 mezcladas 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 del fármacos terapéuticas seguras y efectivas, 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; Czakja 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 Solicitudes 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 $NaBH_4$ (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-piroglutámico; 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-Ciano-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 $[M+H]^+$ = 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 $[M+H]^+$ = 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 $[M+H]^+$ = 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

lavaron 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 $[M+H]^+$ = 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 $[M+H]^+$ = 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 $[M+H]^+$ = 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 $[M+H]^+$ = 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 $[M+]H^+$ = 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 $[M+H^+]$ = 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 $[M+H]^+$ = 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 $[M+H]^+$= 493,2.

Ejemplo Z:

ácido (R)–1–(2,6-Diclorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico

ESI-MS $[M+H]^+$= 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 (0,446ml; 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;

^{1}H-RMN (400 MHz DMSO), □ [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 ^{1}H-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.

^{1}H-RMN (400 MHz DMSO), □ [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 $[M+H]^+$ = 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 $[M+H]^+$ = 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.

^{1}H-RMN (400 MHz DMSO), □ [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 $[M+H]^+$ = 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.

^{1}H-RMN (400 MHz DMSO), □ [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 $[M+H]^+$ = 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.

000351

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 $[M+H]^+$ = 408,2.

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 Na_2SO_4 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 $NaHCO_3$ 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/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}H-RMN (400 MHz DMSO), □ [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}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}H-RMN (500 MHz DMSO),□ [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}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.

^{1}H-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.

^{1}H-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.

^{1}H-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.

^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO) mezcla de diasterómeros ~1:1: □ [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.

^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO) mezcla de diasterómeros ~2:1: □ [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

lavaron 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 $[M+H]^+$= 424,2.

^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO) diasterómeros 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 $[M+H]^+$= 499,2.

^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO) mezcla de diasterómeros ~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 $[M+H]^+$= 513,2.

^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO) mezcla de diasterómeros ~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.

^{1}H-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.

^{1}H-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.

^{1}H-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}H-RMN (500 MHz, DMSO) mezcla de diasterómeros ~3:1: □ [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}H-RMN (500 MHz, DMSO) mezcla de diasterómeros ~2:1: □ [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}H-RMN (500 MHz, DMSO) mezcla de diasterómeros ~3:2: □ [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.

^{1}H-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.

^{1}H-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.

^{1}H-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.

^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO) mezcla de diasterómeros ~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.

^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO) mezcla de diasterómeros ~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.
^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO) mezcla de diasterómeros ~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.
^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO) mezcla de diasterómeros ~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}H-RMN (500 MHz, DMSO) mezcla de diasterómeros ~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}H-RMN (500 MHz, DMSO) mezcla de diasterómeros ~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.

^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO) mezcla de diasterómeros ~3:2: □ [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.

^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO) mezcla de diasterómeros ~1:1: □ [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.

^{1}H-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.

^{1}H-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.

^{1}H-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.

^{1}H-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 $[M+H]^+$= 476,2.

^{1}H-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.

^{1}H-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.

^{1}H-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.

^{1}H-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 $[M+H]^+$= 490,2.

^{1}H-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.

^{1}H-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.

^{1}H-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.

^{1}H-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.

^{1}H-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.

^{1}H-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.

^{1}H-RMN (500 MHz DMSO), mezcla de diasterómeros ~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.

^{1}H-RMN (500 MHz DMSO), mezcla de diasterómeros ~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.

^{1}H-RMN (500 MHz DMSO), mezcla de diasterómeros ~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)-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 (S)-(+)-tetrahidrofurfurilamina 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.

^{1}H-RMN (500 MHz DMSO), único diasterómero: □ [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.

^{1}H-RMN (500 MHz DMSO), único diasterómero (configuración absoluta no determinada): □ [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.

^{1}H-RMN (500 MHz DMSO)), mezcla de diasterómeros ~3:1: □ [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)hidrazincarboxilato 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)hidrazincarboxilato 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)-hidrazincarboxilato 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 trituró 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 $[M\text{-}Boc+H]^+$= 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.
^{1}H-RMN (500 MHz DMSO)), mezcla de diasterómeros ~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 µl Tris 1M pH 8,2; 2,74 ml NaCl 1M; 520 µl EDTA 0,5M; 2 ml triton X-100 al 10%; 0,8 ml (= 1:25) CompletePlus (1 tableta/2 ml H_2O); 200 µl 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 Ki aparentes a partir de los valores IC_{50} determinados experimentalmente por la relación de Cheng-Prussoff suponiendo una inhibición reversible competitiva de la enzima. Los valores Km de los sustratos que se utilizaron en las condiciones de ensayo que se indicaron antes fueron: 90 µM (Z-Fe-Arg-AMC, catepsina B), 10 µM (Z-Gli-Pro-Arg-AMC, catepsina K), 2 µM (Z-Fe-Arg-AMC, catepsina L), y 30 µM (Z-Val-Val-Arg-AMC, catepsina S).

Los valores Ki 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 µM (Bachem #I-1355) como sustrato en solución amortiguadora de pH con imidazol 62 mM, $CaCl_2$ 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 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.

3. Catepsina K:

Catepsina K 3 nM – activada de procatepsina K humana recombinante de E. Coli (Calbiochem #342001), Z-Gli-Pro-Arg-AMC 10 µM (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 $\leq$ Ki(Calpaína) < 100 nM y + significa 100 nM $\leq$ 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 EC^{50} 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 + Glutamax™ I (Gibco) con FCS al 10% y gentamicina 50 µg/ml a 37°C, CO_2

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 µl 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 pipetean solo 150 µl de solución amortiguadora de pH de HBS sobre las células. Todas la mezclas se incuban a 37°C, 5% de CO_2 en una incubadora durante 10 min. De allí en adelante; excepto para el control negativo, en cada caso se agrega $CaCl_2$ (conc. final 5 mM) e ionomicina (conc. final 5 µM), se mezclan íntimamente y se incuba a 37°C, 5% de CO_2 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 µl 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 µg de proteína total de cada mezcla dentro de un nuevo tubo Eppendorf y, después de pipetear en el mismo volumen de 2x 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 1x 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 1x de solución amortiguadora de pH de transferencia de Tris-glicina (Invitrogen) + metanol al 20% con 1,5 A/cm^2 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 incuba 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 incuba 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 incuba 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 del porcentaje 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 deBDgentest).

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) cytCL = (ln 2/$T_{1/2}$) x [proteína citosólica] x 1000
2) CLs = cytCL x [rendimiento citosólico] / 1.000.000 x 60
3) CLp = (CLs + flujo hepático de plasma) / flujo hepático de plasma/ 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.

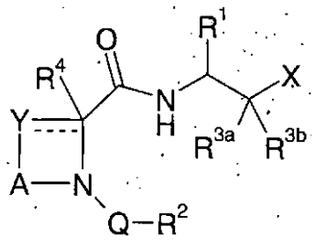
En base a este ajuste, se asignaron los siguientes calificadores para evaluar las estabilidades citosólicas de los compuestos que se probaron:

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:

1. Un compuesto de carboxamida CARACTERIZADO PORQUE es de la fórmula I



(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-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, SO_2-C_1-C_6-alquilo, arilo, hetarilo, O-arilo, OCH_2-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), SO_2-arilo, SO_2-hetarilo, SO_2-(aril-C_1-C_4-alquilo) o SO_2-(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^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 hidroxi 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-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, SO_2-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-CH_2-arilo, hetarilo, O-CH_2-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), SO_2-arilo, SO_2-hetarilo, SO_2-(aril-C_1-C_4-alquilo) o SO_2-(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, SO_2-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-CH_2-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), SO_2-arilo, SO_2-hetarilo, SO_2-(aril-C_1-C_4-alquilo) o SO_2-(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 CH_2, 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=, 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, 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};

$R^{y\#}$ 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;

y los tautómeros del mismo 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.

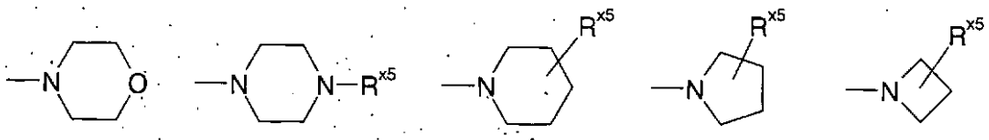
5. El compuesto de carboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO PORQUE R^2 es fenilo, que no está sustituido o lleva 1, 2, 3 o 4 radicales R^{2b} idénticos o diferentes.

6. 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}.

7. El compuesto de carboxamida de acuerdo con la reivindicación 6, CARACTERIZADO PORQUE X es $C(O)$-NH_2.

8. El compuesto de carboxamida de acuerdo con la reivindicación 6, 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}.

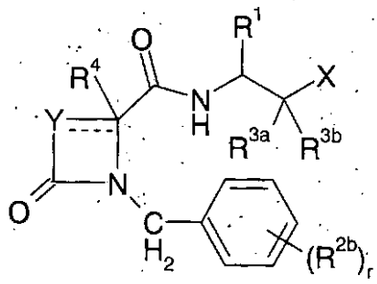
9. El compuesto de carboxamida de acuerdo con la reivindicación 8, CARACTERIZADO PORQUE R^{x22} es C_1-C_4-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, fenil-C_1-C_4-alquilo o hetaril-C_1-C_4-alquilo, donde los grupos arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes 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.

10. El compuesto de carboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO PORQUE R^{3a} y R^{3b} son hidroxi o junto con el átomo de carbono al cual están unidos son C=O.

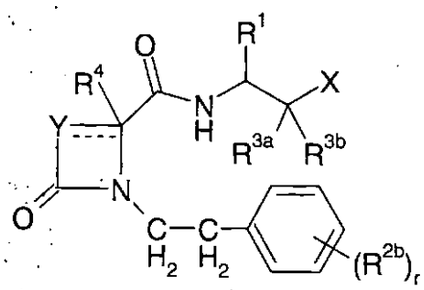
11. El compuesto de carboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO PORQUE R^4 es hidrógeno.

12. El compuesto de carboxamida de acuerdo con la reivindicación 11, CARACTERIZADO PORQUE el átomo de carbono que lleva el radical R^4 tiene predominantemente configuración R.

13. El compuesto de carboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO PORQUE corresponde a las fórmulas I-a o I-b,



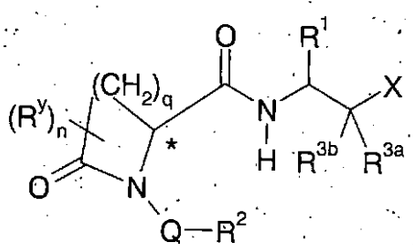
(Ia)



(Ib)

en donde X, Y, R^1, R^{2b}, R^{3a}, R^{3b} y R^4 tienen los significados que se han mencionado, y donde r es 0, 1, 2, 3 o 4, los tautómeros del mismo y las sales farmacéuticamente adecuadas del mismo.

14. El compuesto de carboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO PORQUE corresponde a la fórmula I-A,

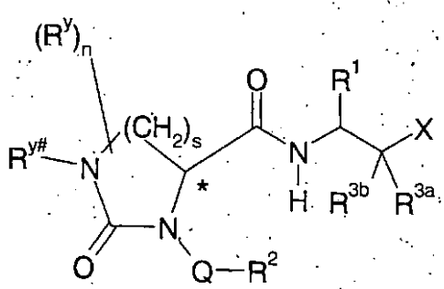


(I-A)

en donde X, Q, R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b} y R^y tienen los significados que se han mencionado, n es 0, 1 o 2, q es 2 o 3, y el asterisco (*) indica un centro quiral, los tautómeros del mismo y las sales farmacéuticamente adecuadas del mismo.

15. El compuesto de carboxamida de acuerdo con la reivindicación 14, CARACTERIZADO PORQUE q es 2.

16. El compuesto de carboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, CARACTERIZADO PORQUE corresponde a la fórmula I-B,

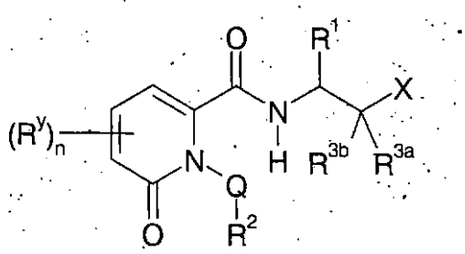


(I-B)

en donde X, Q, R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^y y $R^{y\#}$ tienen los significados que se han mencionado, n es 0, 1 o 2, s es 1 o 2, y el asterisco (*) indica un centro quiral, los tautómeros del mismo y las sales farmacéuticamente adecuadas del mismo.

17. El compuesto de carboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, CARACTERIZADO PORQUE el átomo de carbono indicado con un asterisco tiene predominantemente configuración R.

18. El compuesto de carboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, CARACTERIZADO PORQUE corresponde a la fórmula I-C,



(I-C)

en donde X, Q, R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b} y R^y tienen los significados que se han mencionado, n es 0, 1 o 2, los tautómeros del mismo y las sales farmacéuticamente adecuadas.

19. El compuesto de carboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 18, CARACTERIZADO PORQUE Q es CH_2 y R^2 es fenilo, que no está sustituido o lleva 1, 2, 3 o 4 radicales R^{2b} idénticos o diferentes.

20. El compuesto de carboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 19, CARACTERIZADO PORQUE Q es CH_2.

21. El compuesto de carboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 19, CARACTERIZADO PORQUE Q es CH_2CH_2.

22. El compuesto de carboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 21, 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.

23. El compuesto de carboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 21, CARACTERIZADO PORQUE X es C(O)-NHR^{x2}, donde R^{x2} es hidrógeno, 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}.

24. El compuesto de carboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 23, CARACTERIZADO PORQUE R^{3a} y R^{3b} son hidroxi o junto con el átomo de

carbono al cual están unidos son C=O.

25. El compuesto de carboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO PORQUE se selecciona entre el grupo que consiste en

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

N-(4-amino-3,4-dioxo–1–fenilbutan-2-il)–1–(3-clorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,

N-(4-amino-3,4-dioxo–1–fenilbutan-2-il)–1–(4-fluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,

N-(4-amino-3,4-dioxo–1–fenilbutan-2-il)–1–(3-metoxibencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,

N-(4-amino-3,4-dioxo–1–fenilbutan-2-il)–1–(3-trifluorometil-bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,

N-(4-amino-3,4-dioxo–1–fenilbutan-2-il)–1–(3-fluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,

N-(4-amino-3,4-dioxo–1–fenilbutan-2-il)-5-oxo–1–[2-(trifluorometoxi)-bencil]pirrolidin-2-carboxamida,

N-(4-amino-3,4-dioxo–1–fenilbutan-2-il)–1–(naftalen–1–ilmetil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,

N-(4-amino-3,4-dioxo–1–fenilbutan-2-il)–1–(naftalen-2-ilmetil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,

N-(4-amino-3,4-dioxo–1–fenilbutan-2-il)-5-oxo–1–[3-(trifluorometoxi)bencil]-pirrolidin-2-carboxamida,

N-(4-amino-3,4-dioxo–1–fenilbutan-2-il)–1–bencil-6-oxopiperidin-2-carboxamida,

N-(4-amino-3,4-dioxo–1–fenilbutan-2-il)-5-oxo–1–fenilpirrolidin-2-carboxamida,

N-(4-amino-3,4-dioxo–1–fenilbutan-2-il)–1–(3-cianobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,

N-(4-amino-3,4-dioxo–1–fenilbutan-2-il)-5-oxo–1–[2-(trifluorometil)bencil]-pirrolidin-2-carboxamida,

N-(4-amino-3,4-dioxo–1–fenilbutan-2-il)–1–bencil-4-metil-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,

1-bencil-N-{3,4-dioxo–1–fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)amino]butan-2-il}-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,

1-bencil-N-[4-(etilamino)-3,4-dioxo–1–fenilbutan-2-il]-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,

N-(4-amino-3,4-dioxo–1–fenilbutan-2-il)–1–(3,5-dimetoxibencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,

N-(4-amino-3,4-dioxo–1–fenilbutan-2-il)-5-oxo–1–(piridin-4-ilmetil)pirrolidin-2-carboxamida,

N-(4-amino-3,4-dioxo–1–fenilbutan-2-il)–1–(3,5-difluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,

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

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

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

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

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

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

1-bencil-N-(3,4-dioxo–1–fenil-4-(2-(piridin-2-il)etilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,

1-bencil-N-(3,4-dioxo–1–fenil-4-(3-(piridin-2-il)propilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,

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

1-bencil-N-(4-(etil(metil)amino)-3,4-dioxo–1–fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,

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

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

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

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

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

N-(3,4-dioxo–1–fenil-4-(2-(piridin-2-il)etilamino)butan-2-il)-5-oxo–1–(2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamida,

N-(3,4-dioxo–1–fenil-4-(3-(piridin-2-il)propilamino)butan-2-il)-5-oxo–1–(2-(trifluorometil)bencil)pirrolidin-2-carboxamida,
N-(4-(etilamino)-3,4-dioxo–1–fenilbutan-2-il)–1–(2-metoxi-6-(trifluorometil)bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
N-(3,4-dioxo–1–fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)butan-2-il)–1–(2-metoxi-6-(trifluorometil)bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
N-(4-(bencilamino)-3,4-dioxo–1–fenilbutan-2-il)–1–(2-metoxi-6-(trifluorometil)bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
N-(3,4-dioxo–1–fenil-4-(2-(piridin-2-il)etilamino)butan-2-il)-5-oxo–1–(2-(trifluorometoxi)bencil)pirrolidin-2-carboxamida,
1-(2-clorobencil)-N-(4-(ciclopropilamino)-3,4-dioxo–1–fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
1-(2-clorobencil)-N-(4-(etilamino)-3,4-dioxo–1–fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
N-(4-(ciclopropilamino)-3,4-dioxo–1–fenilbutan-2-il)–1–(2,6-difluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
1-(2,6-difluorobencil)-N-(4-(etilamino)-3,4-dioxo–1–fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
N-(4-amino-3,4-dioxo–1–fenilbutan-2-il)-5-oxo–1–[2-metoxi-6-(trifluorometil)bencil]pirrolidin-2-carboxamida,
N-(4-amino-3,4-dioxo–1–fenilbutan-2-il)-5-oxo–1–(2,6-difluorobencil)pirrolidin-2-carboxamida,
1-bencil-N-(3,4-dioxo–1–fenil-4-(2-feniletilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
N-(4-amino-3,4-dioxo–1–fenilbutan-2-il)-3-bencilmetil-2-oxoimidazolidin-4-carboxamida,
N-(4-amino-3,4-dioxo–1–fenilbutan-2-il)–1–bencil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxamida,
1,1-dióxido de N-(4-amino-3,4-dioxo–1–fenilbutan-2-il)-2-bencilisotiazolidin-3-carboxamida y
los tautómeros del mismo y las sales aceptables farmacéuticamente del mismo.

26. El compuesto de carboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO PORQUE se selecciona entre el grupo que consiste en
1-bencil-N-(3,4-dioxo–1–fenil-4-(tiazol-5-ilmetilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,

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

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

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

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

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

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

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

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

N-(4-(ciclopropilamino)-3,4-dioxo–1–fenilbutan-2-il)–1–(2,6-diclorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,

1-(2,6-diclorobencil)-N-(4-(etilamino)-3,4-dioxo–1–fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,

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

1-bencil-N-(4-(oxazol-2-ilmetilamino)-3,4-dioxo–1–fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,

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

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

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

1-bencil-N-(3,4-dioxo–1–fenil-4-(4-(trifluorometil)bencilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,

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

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

1-bencil-N-(3,4-dioxo–1–fenil-4-(2-(tiofen-3-il)etilamino)butan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-

carboxamida,
1-bencil-N-(4-(furan-2-ilmetilamino)-3,4-dioxo–1–fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
1-bencil-N-(4-(2-bencilhidrazinil)-3,4-dioxo–1–fenilbutan-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida,
N-(4-(ciclopropilamino)-3,4-dioxo–1–fenilbutan-2-il)–1–(2-metoxi-6-(trifluorometil)bencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida y
los tautómeros del mismo y las sales aceptables farmacéuticamente del mismo.

27. Los compuestos carboxamida que se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, los tautómeros de los mismos y las sales farmacéuticamente apropiadas de los mismos CARACTERIZADOS PORQUE son para usar como un medicamento.

28. Un medicamento CARACTERIZADO PORQUE comprende por lo menos un compuesto carboxamida que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, un tautómero o una sal del mismo farmacéuticamente apropiados.

29. Los compuestos carboxamida que se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, los tautómeros de los mismos y las sales farmacéuticamente apropiadas de los mismos CARACTERIZADOS PORQUE son para usar en el tratamiento de un trastorno, una discapacidad o una condición asociados a una elevada actividad de calpaína.

30. Los compuestos carboxamida que se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, los tautómeros de los mismos y las sales farmacéuticamente apropiadas de los mismos CARACTERIZADOS PORQUE son para usar en el tratamiento de un trastorno, una discapacidad o una condición que se selecciona entre: trastornos neurodegenerativos o discapacidades, trastornos neurodegenerativos que ocurren como resultado de un déficit crónico del suministro al cerebro, relacionados con una isquemia o un trauma, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple y daño concomitante al sistema nervioso, epilepsia, dolor, enfermedades infecciosas, como por ejemplo malaria, síndrome miasténico congénito de canal lento, fragmentación excitotóxica de ADN por vías metabólicas mitocondriales, daño cardíaco subsiguiente a isquemias cardíacas, daño al músculo esquelético, distrofias musculares, procesos necróticos en músculos distróficos, daño como resultado de la proliferación de células de músculo liso, vasoespasmos coronarios, vasoespasmos cerebrales, degeneración macular, cataratas en los ojos,

restenosis de los vasos sanguíneos subsiguientes a angioplastía, trastornos o discapacidad asociados a un nivel elevado de interleuquina-l, TNF o Aâ.

31. El compuesto carboxamida que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 CARACTERIZADO PORQUE es para usar en el tratamiento de un trastorno, una discapacidad o una condición que se selecciona entre daños al riñón subsiguientes a isquemias renales y enfermedades renales, como por ejemplo glomerulonefritis o néfropatía diabética.

32. Los compuestos carboxamida que se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, los tautómeros de los mismos y las sales farmacéuticamente apropiadas de los mismos CARACTERIZADOS PORQUE son para usar en la quimioterapia de tumores y metástasis de los mismos.

33. Los compuestos carboxamida que se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, los tautómeros de los mismos y las sales farmacéuticamente apropiadas de los mismos CARACTERIZADOS PORQUE son para usar en el tratamiento de pacientes de VIH.

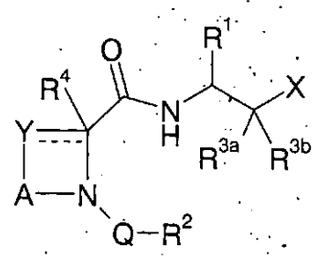
34. Un método para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un mamífero que requiere tratamiento, CARACTERIZADO PORQUE es por administración de una cantidad efectiva de por lo menos un compuesto de los que se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, para el tratamiento de una enfermedad, de una condición o de una discapacidad según se establece en cualquiera de las reivindicaciones 30, 31, 32 ó 33.

COMPUESTOS CARBOXAMIDA Y SU USO COMO INHIBIDORES DE CALPAÍNA

RESUMEN

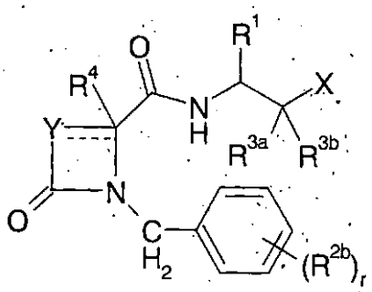
Compuestos carboxamida novedosos y su uso para la fabricación de un medicamento. Los compuestos carboxamida son inhibidores de calpaína (cisteína proteasas dependientes del calcio). Por lo tanto, la invención también se refiere al uso de dichos compuestos carboxamida para tratar un trastorno asociado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

Los compuestos carboxamida son compuestos de la fórmula general I

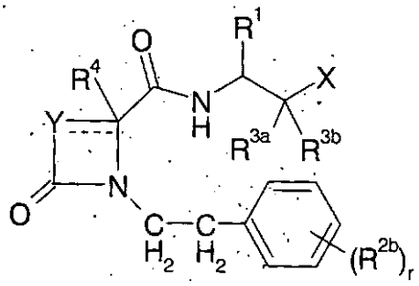


(I)

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



(Ia)



(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

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.

000401

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT __X__ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) Nº de solicitud: (22) Fecha de solicitud:
(51) Clasificación Internacional :

(71)Solicitante(s) **ABBOTT GMBH & CO. KG y ABBOTT LABORATORIES**

(72) Inventor(es) **HELMUT MACK, ANDREAS KLING, KAJTA JANTOS, ACHIM MOELLER, WILFRIED HORNBERGER, CHARLES W. HUTCHINS**

(74) Apoderado: **DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**

(30) Prioridad	(31)	**No. Prioridad**	32)	**Fecha**	(33)	**País**
		61/176.138		**07/05/2009**		**US**
		61/289.753		**23/12/2009**		**US**

(85) Fecha inicio fase nacional:
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **06/05/2010**
No. de solicitud **PCT/EP2010/056166**

(87) Publicación internacional
Fecha: **11/11/2010**
Nº publicación: **WO 2010/128102 A1**

(54) Titulo: **COMPUESTOS CARBOXAMIDA Y SU USO COMO INHIBIDORES DE CALPAINA**

000402

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

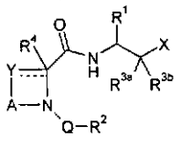
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) Nº de solicitud:	(51) Int. Cl.:
22) Fecha de solicitud:	(71)Solicitante(s) **ABBOTT GMBH & CO. KG** **ABBOTT LABORATORIES**
(30) Prioridad (31) Nº Prioridad 32) Fecha (33) País **61/176.138 07/05/2009 US** **61/289.753 23/12/2009 US**	(72) Inventor(es) **HELMUT MACK** **ANDREAS KLING** **KATJA JANTOS** **Y OTROS**
	(74) Apoderado: **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**
(85) Fecha limite inicio fase nacional: (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: **06/05/2010** Nº de solicitud **PCT/EP2010/056166**	(87) Publicación internacional Fecha: **11/11/2010** Nº publicación: **WO 2010/128102 A1**

(54) Titulo: **COMPUESTOS CARBOXAMIDA Y SU USO COMO INHIBIDORES DE CALPAINA**

Reivindicación(es):

1. Un compuesto de carboxamida CARACTERIZADO PORQUE es de la fórmula I



(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 si 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-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, ...

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-167060- -00000-0000
Fecha: 2011-12-05 14:31:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 402

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

LISTA DE CHEQUEO
ADMISION A TRAMITE - NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION [ ] **MODELO DE UTILIDAD** [ ] **Art. 33 Decisión 486/00**

- [ ] Indicación que se solicita una patente
- [ ] Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- [ ] Descripción de la invención
- [ ] Dibujos de ser estos pertinentes
- [ ] Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa [ ] Incompleta [ ]

PATENTE DE INVENCION PCT [X] **MODELO DE UTILIDAD PCT** [ ] **Art. 33 Decisión 486/00 Circular Única**

- [X] Indicación que se solicita una PCT
- [X] Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- [X] Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- [ ] Dibujos de ser estos pertinentes
- [X] Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa [X] Incompleta [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ] **(Art. 119 Decisión 486/00)**

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

Completa [ ] Incompleta [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ] **(Art. 92 Decisión 486/00)**

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

Completa [ ] Incompleta [ ]