

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 707**

51 Int. Cl.:  
**C07D 333/38** (2006.01)  
**A61K 31/381** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07824358 .1**  
96 Fecha de presentación: **29.10.2007**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2078007**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.07.2009**

54 Título: **INHIBIDORES DE LA IKK-BETA SERINA-TREONINA PROTEÍNA QUINASA.**

30 Prioridad:  
**01.11.2006 GB 0621720**  
**09.08.2007 GB 0715470**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**25.01.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**25.01.2012**

73 Titular/es:  
**CHROMA THERAPEUTICS LIMITED**  
**93 MILTON PARK**  
**ABINGDON, OXFORDSHIRE OX14 4RY, GB**

72 Inventor/es:  
**MOFFAT, David, Festus, Charles;**  
**DAVIES, Stephen, John;**  
**CHARLTON, Michael, Hugh;**  
**HIRST, Simon, Christopher;**  
**ONIONS, Stuart, Thomas y**  
**WILLIAMS, Jonathon, Gareth**

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 372 707 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Inhibidores de la IKK-beta serina-treonina proteína quinasa

Esta invención se refiere a tiofencarboxamidas que se caracterizan por la presencia en la molécula de un grupo éster de aminoácido, a composiciones que las contienen, a procesos para su preparación, y a su uso en medicina como inhibidores de IKK para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias, incluyendo la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el asma, la artritis reumatoide, la psoriasis, la enfermedad del intestino inflamatoria, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la esclerosis múltiple, la diabetes, la dermatitis atópica, la enfermedad del receptor frente al injerto, y el lupus eritematoso sistémico. Los compuestos también son útiles para el tratamiento de estados de enfermedad proliferativos, tales como cánceres.

### 10 Antecedentes de la invención

La expresión de muchos genes proinflamatorios está regulada por el activador transcripcional factor nuclear- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B). Desde su descubrimiento, se ha sospechado que estos factores de la transcripción desempeñan un papel central en enfermedades inflamatorias crónicas y agudas. En la actualidad parece que una regulación aberrante del NF- $\kappa$ B también podría subyacer a enfermedades autoinmunitarias y a diferentes tipos de cánceres.

15 Los ejemplos de genes dependientes de la activación de NF- $\kappa$ B incluyen las citoquinas factor de necrosis tumoral TNF- $\alpha$ , interleuquina (IL)-6, IL-8 e IL-1 $\beta$ ; las moléculas de adhesión E-selectina, molécula de adhesión intercelular (ICAM)-1 y molécula de adhesión de células vasculares (VCAM)-1; y las enzimas óxido nítrico sintasa (NOS) y ciclooxigenasa (COX)-2. El NF- $\kappa$ B habitualmente reside en el citoplasma de células no estimuladas como un complejo inactivo con un miembro de la familia de proteínas inhibidoras I $\kappa$ B. Sin embargo, tras la activación celular, el I $\kappa$ B es fosforilado por la I $\kappa$ B quinasa (IKK) y posteriormente se degrada. El NF- $\kappa$ B libre entonces se transloca hacia el núcleo en donde media en la expresión de genes proinflamatorios.

Hay tres I $\kappa$ B clásicos: I $\kappa$ B $\alpha$ , I $\kappa$ B $\beta$  e I $\kappa$ B $\epsilon$ , requiriendo todos la fosforilación de dos restos serina clave antes de que puedan degradarse. Dos importantes enzimas, IKK- $\alpha$  e IKK- $\beta$ , parecen ser responsables de la fosforilación de I $\kappa$ B. Se ha descubierto que las versiones dominante-negativo (DN) de cualquiera de estas enzimas (en las que la unión a ATP está inhabilitada por la mutación de un resto del dominio quinasa clave) suprimen la activación de NF- $\kappa$ B por TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  y LPS. De forma importante, se descubrió que IKK- $\beta$  DN era un inhibidor mucho más potente que IKK- $\alpha$  (Zandi, E., Cell, 1997, 91, 243).

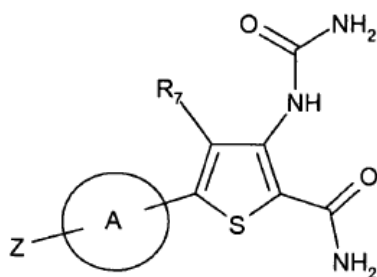
Además, la generación de ratones deficientes en IKK- $\alpha$  e IKK- $\beta$  estableció la necesidad de IKK- $\beta$  para la activación de NF- $\kappa$ B por estímulos proinflamatorios, y reforzó el papel dominante del IKK- $\beta$  sugerido por los datos bioquímicos. En efecto, se ha demostrado que IKK- $\alpha$  es prescindible para la activación de NF- $\kappa$ B por estos estímulos (Tanaka, M., Immunity, 1999, 10, 421). Por tanto, la inhibición de IKK- $\beta$  representa una diana potencialmente atractiva para la modulación de la función inmunológica y, por tanto, para el desarrollo de fármacos para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias.

### Breve descripción de la invención

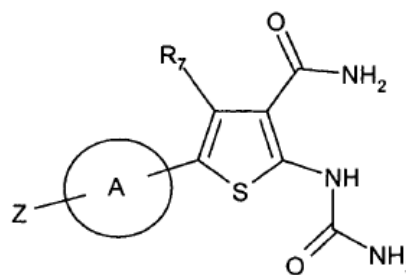
35 Esta invención ofrece una clase de tiofencarboxamidas que son inhibidores potentes y selectivos de las isoformas de IKK, en particular IKK- $\beta$ . Por tanto, los compuestos pueden utilizarse en medicina, por ejemplo para el tratamiento de una diversidad de estados de enfermedad proliferativos, tales como los trastornos relacionados con la hiperactividad de IKK, así como enfermedades moduladas por la cascada de NF- $\kappa$ B. Además, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento del ictus, la osteoporosis, la artritis reumatoide y otros trastornos inflamatorios. Los compuestos se caracterizan por la presencia en la molécula de un motivo de aminoácido o un motivo de éster de aminoácido que es hidrolizable por una carboxilesterasa intracelular. Los compuestos de la invención que tienen el motivo de éster de aminoácido lipófilo atraviesan la membrana celular y son hidrolizados para producir el ácido por las carboxilesterasas intracelulares. El producto de la hidrólisis polar se acumula en la célula, puesto que no atraviesa con facilidad la membrana celular. Por tanto, la actividad inhibidora de IKK del compuesto se prolonga y se ve potenciado dentro de la célula. Los compuestos de la invención están relacionados con los inhibidores de IKK incluidos en la descripción de la solicitud de patente internacional nº WO 2004/4063186, pero se diferencian de éstos porque los presentes compuestos tienen el motivo de éster de aminoácido mencionado anteriormente. Los compuestos de la invención también están relacionados con los inhibidores de IKK descritos en la solicitud de patente internacional nº WO 03/010158, pero se diferencian de éstos porque los presentes compuestos tienen el motivo de éster de aminoácido reivindicado.

### Descripción detallada de la invención

Según la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (IA) o (IB), o su sal, N-óxido, hidrato o solvato:



(IA)



(IB)

en la que:

**R<sub>7</sub>** es un hidrógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido;

5 el **anillo A** es un anillo o un sistema de anillos de arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con 5-13 átomos del anillo;

**Z** es (a) un radical de fórmula **R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>CHNH-Y-L<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>**, en el que:

**R<sub>1</sub>** es un grupo éster que puede ser hidrolizado por una o más enzimas estererasas intracelulares para producir un grupo ácido carboxílico;

**R<sub>2</sub>** es la cadena lateral de un alfa-aminoácido natural o no natural;

10 **Y** es un enlace, -C(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>-, -C(=O)O-, -C(=O)NR<sub>3</sub>-, -C(=S)-NR<sub>3</sub>-, -C(=NH)-NR<sub>3</sub> o -S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>-, en los que **R<sub>3</sub>** es hidrógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido;

**L<sup>1</sup>** es un radical divalente de fórmula -(Alq<sup>1</sup>)<sub>m</sub>(Q)<sub>n</sub>(Alq<sup>2</sup>)<sub>p</sub>-, en la que **m**, **n** y **p** son independientemente 0 ó 1;

15 **Q** es (i) un radical carbocíclico o heterocíclico mono- o bicíclico divalente opcionalmente sustituido con 5-13 miembros del anillo, o (ii) en el caso en que **p** es 0, un radical divalente de fórmula -Q<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>-, en la que X<sup>2</sup> es -O-, -S- o NR<sup>A</sup>-, en la que R<sup>A</sup> es hidrógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) opcionalmente sustituido, y Q<sup>1</sup> es un radical carbocíclico o heterocíclico mono- o bicíclico divalente opcionalmente sustituido con 5-13 miembros del anillo, **Alq<sup>1</sup>** y **Alq<sup>2</sup>** representan independientemente radicales cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) divalentes opcionalmente sustituidos, o radicales alquilenilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenileno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) o alquinileno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineales o ramificados opcionalmente sustituidos que pueden contener o terminar opcionalmente en un enlace éter (-O-), tioéter (-S-) o amino (-NR<sup>A</sup>-), en el que R<sup>A</sup> es hidrógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) opcionalmente sustituido;

20 **X<sup>1</sup>** es un enlace, -C(=O)-; o -S(=O)<sub>2</sub>-; -NR<sub>4</sub>C(=O)-, -C(=O)NR<sub>4</sub>-, -NR<sub>4</sub>C(=O)-NR<sub>5</sub>-, -NR<sub>4</sub>S(=O)<sub>2</sub>-, o -S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>4</sub>-, en los que R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son independientemente hidrógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido; y

**z** es 0 ó 1.

25 En otro aspecto amplio, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (IA) o (B) según se definió anteriormente, o su N-óxido, sal, hidrato o solvato, para la preparación de una composición para inhibir la actividad de IKK, en especial IKK-β, así como enfermedades moduladas por la cascada de NF-κB.

Los compuestos sobre los que trata la invención pueden utilizarse para la inhibición de la actividad IKK, en especial IKK-β, *in vitro* o *in vivo*.

30 Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, junto con uno o más vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables, también forman parte de la invención.

En un aspecto de la invención, los compuestos de la invención pueden utilizarse para la preparación de una composición para el tratamiento de enfermedades neoplásicas/proliferativas, autoinmunitarias o inflamatorias, en particular las mencionadas anteriormente en las que la actividad IKK, en especial IKK-β, desempeña un papel.

35 En otro aspecto, la invención proporciona un método para el tratamiento de los anteriores tipos de enfermedades, que comprende administrar a un sujeto que padece dichas enfermedades una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (IA) o (IB) según se definió anteriormente.

#### Terminología

Tal como se emplea en la presente, la expresión "alquilo(C<sub>a</sub>-C<sub>b</sub>)", en la que a y b son números enteros, se refiere a

un radical alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de a a b átomos de carbono. Así, cuando a es 1 y b es 6, por ejemplo, la expresión incluye metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo y n-hexilo.

5 Tal como se emplea en la presente, la expresión “radical alquileo( $C_a-C_b$ ) divalente”, en la que a y b son números enteros, se refiere a una cadena hidrocarbonada saturada que tiene de a a b átomos de carbono y dos valencias no satisfechas.

10 Tal como se emplea en la presente, la expresión “alqueno( $C_a-C_b$ )”, en la que a y b son números enteros, se refiere a un resto alqueno de cadena lineal o ramificada que tiene de a a b átomos de carbono y que tiene al menos un doble enlace con la estereoquímica E o Z cuando sea aplicable. La expresión incluye, por ejemplo, vinilo, alilo, 1- y 2-butenilo, y 2-metil-2-propenilo.

Tal como se emplea en la presente, la expresión “radical alqueno( $C_a-C_b$ ) divalente” significa una cadena hidrocarbonada que tiene de a a b átomos de carbono, al menos un doble enlace, y dos valencias no satisfechas.

15 Tal como se emplea en la presente, la expresión “alquino( $C_a-C_b$ )”, en la que a y b son números enteros, se refiere a grupos hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada que tienen de a a b átomos de carbono y que tienen además un triple enlace. Esta expresión incluye, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 1- y 2-butenilo, 2-metil-2-propinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo y 5-hexinilo.

Tal como se emplea en la presente, la expresión “radical alquino( $C_a-C_b$ ) divalente”, en la que a y b son números enteros, se refiere a una cadena hidrocarbonada divalente que tiene de a a b átomos de carbono, y al menos un triple enlace.

20 Tal como se emplea en la presente, la expresión “carbocíclico” se refiere a un radical mono-, bi- o tricíclico que tiene hasta 16 átomos del anillo, todos los cuales son carbono, e incluye arilo y cicloalquilo.

Tal como se emplea en la presente, la expresión “cicloalquilo” se refiere a un radical carbocíclico saturado monocíclico que tienen 3-8 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

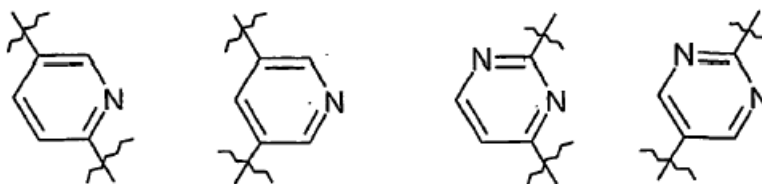
25 Tal como se emplea en la presente, el término “arilo” no calificado se refiere a un radical aromático carbocíclico mono-, bi- o tricíclico, e incluye radicales que tienen dos anillos aromáticos carbocíclicos monocíclicos que están unidos directamente mediante un enlace covalente. Los ejemplos de dichos radicales son fenilo, bifenilo y naftilo.

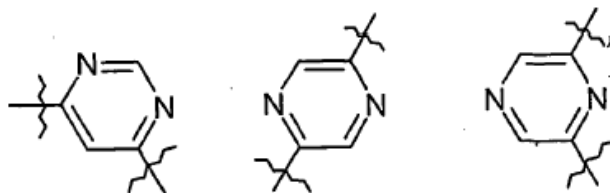
30 Tal como se emplea en la presente, el término “heteroarilo” no calificado se refiere a un radical aromático carbocíclico mono-, bi- o tricíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de S, N y O, e incluye radicales que tienen dos de dichos anillos monocíclicos, o uno de dichos anillos monocíclicos y un anillo de arilo monocíclico, que están unidos directamente mediante un enlace covalente. Los ejemplos de dichos radicales son tienilo, benzotienilo, furilo, benzofurilo, pirrolilo, imidazolilo, benzimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, benzisotiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, benzisoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, benzotriazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolilo e indazolilo.

35 Tal como se emplea en la presente, el término “heterociclilo” o “heterocíclico” no calificado incluye “heteroarilo” tal como se definió anteriormente, y en su significado no aromático se refiere a un radical no aromático mono-, bi- o tricíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de S, N y O, y a grupos que consisten en un radical no aromático monocíclico que contiene uno o más de dichos heteroátomos que está unido covalentemente a otro radical de este tipo o a un radical carbocíclico monocíclico. Los ejemplos de dichos radicales son grupos pirrolilo, furanilo, tienilo, piperidinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirrolidinilo, pirimidinilo, morfolinilo, piperazinilo, indolilo, morfolinilo, benzofuranilo, piranilo, isoxazolilo, benzimidazolilo, metilendioxfenilo, etilendioxfenilo, maleimido y succinimido.

40

Un “radical divalente fenileno, piridinileno, pirimidinileno o pirazinileno” es un anillo de benceno, piridina, pirimidina o pirazina, con dos valencias no satisfechas, e incluye 1,3-fenileno, 1,4-fenileno y los siguientes:





A menos que se indique lo contrario en el contexto en que aparece, el término “sustituido” aplicado a cualquier resto en la presente significa sustituido con hasta cuatro sustituyentes compatibles, cada uno de los cuales puede ser independientemente, por ejemplo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxilo, hidroxilo(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)), mercapto, mercapto(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))tio, fenilo, halógeno (incluyendo flúor, bromo y cloro), trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, nitrilo (-CN), oxo, -COOH, -COOR<sup>A</sup>, -COR<sup>A</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, -CONH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CONHR<sup>A</sup>, -SO<sub>2</sub>NHR<sup>A</sup>, -CONR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>A</sup>, -NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, OCONH<sub>2</sub>, -OCONHR<sup>A</sup>, -OCONR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, -NHCOR<sup>A</sup>, -NHCOOR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>COOR<sup>A</sup>, -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>SO<sub>2</sub>OH, -NR<sup>B</sup>SO<sub>2</sub>OR<sup>A</sup>, -NHCONH<sub>2</sub>, -NR<sup>A</sup>CONH<sub>2</sub>, -NHCONHR<sup>B</sup>, -NR<sup>A</sup>CONHR<sup>B</sup>, -NHCONR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, o -NR<sup>A</sup>CONR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, en los que R<sup>A</sup> y R<sup>B</sup> son independientemente alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), fenilo o heteroarilo monocíclico que tiene 5 ó 6 átomos del anillo, o R<sup>A</sup> y R<sup>B</sup> cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un grupo amino cíclico (por ejemplo, morfolino, piperidinilo, piperazinilo, o tetrahidropirrolilo). Un “sustituyente opcional” puede ser uno de los anteriores grupos sustituyentes.

Tal como se emplea en la presente, el término “sal” incluye sales de adición de bases, de adición de ácidos y cuaternarias. Los compuestos de la invención que son ácidos pueden formar sales, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables, con bases, tales como hidróxidos de metal alcalino, por ejemplo, hidróxidos de sodio y potasio; hidróxidos de metal alcalinotérreo, por ejemplo hidróxidos de calcio, bario y magnesio; con bases orgánicas, por ejemplo N-metil-D-glucamina, colina, tris(hidroximetil)aminometano, L-arginina, L-lisina, N-etilpiperidina, dibencilamina y similares. Los compuestos (IA) y (IB) que son básicos pueden formar sales, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables, con ácidos inorgánicos, por ejemplo con ácidos halohídricos, tales como ácidos clorhídrico o bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico y similares, y con ácidos orgánicos, por ejemplo con ácido acético, tartárico, succínico, fumárico, maleico, málico, salicílico, cítrico, metansulfónico, p-toluensulfónico, benzoico, bencensulfónico, glutámico, láctico y mandélico, y similares.

Se espera que los compuestos de la invención puedan recuperarse en forma de hidrato o solvato. El término “solvato” se emplea en la presente para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una cantidad estequiométrica de una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo etanol. El término “hidrato” se emplea cuando dicho disolvente es agua.

Los compuestos de la invención que contienen uno o más centros quirales reales o potenciales, debido a la presencia de átomos de carbono asimétricos, pueden existir como una serie de diastereoisómeros con la estereoquímica R o S en cada centro quiral. La invención incluye todos dichos diastereoisómeros y sus mezclas.

El término y las expresiones “éster”, “grupo éster” o “grupo carboxilo esterificado” en conexión con el sustituyente R<sub>1</sub> anterior significan un grupo R<sub>x</sub>O(C=O)-, en el que R<sub>x</sub> es el grupo que caracteriza al éster, en teoría derivado del alcohol R<sub>x</sub>OH.

En los compuestos de la invención, los grupos y sustituyentes variables se analizarán a continuación con más detalle.

### 35 El sustituyente R<sub>7</sub>

R<sub>7</sub> es hidrógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido, tal como metilo, etilo o n- o isopropilo. En la presente se prefiere cuando R<sub>7</sub> es hidrógeno.

### El anillo A

40 El anillo A es un anillo de arilo o heteroarilo divalente opcionalmente sustituido de 5-13 átomos, tal como un anillo monocíclico de 5 ó 6 miembros, o un sistema de anillos bíciclico 5,6, 6,6 ó 5,5. Los ejemplos incluyen los radicales divalentes fenileno, piridinileno, pirimidinileno o pirazinileno. En la presente se prefiere 1,4-fenileno o 1,3-fenileno. Los sustituyentes opcionales en el anillo A pueden seleccionarse, por ejemplo, de flúor, cloro, metilo, trifluorometilo... (listar cualquier otro).

### El radical Z de fórmula -(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-X<sup>1</sup>-L<sup>1</sup>-Y-NHCHR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>

### 45 El grupo R<sub>1</sub> en Z

R<sub>1</sub> es un grupo éster que puede ser hidrolizado por una o más enzimas carboxilesterasas intracelulares para producir un grupo ácido carboxílico. Las enzimas carboxilesterasas intracelulares capaces de hidrolizar el grupo éster de un compuesto de la invención para producir el correspondiente ácido incluyen los tres isotipos de la enzima

- humana conocidos hCE-1, hCE-2 y hCE-3. Aunque se considera que éstas son las enzimas principales, otras enzimas, tales como la bifenilhidrolasa (BPH), también pueden desempeñar un papel en la hidrólisis del éster. En general, si la carboxilesterasa hidroliza el éster de aminoácido libre para producir el ácido de origen, también hidrolizará el motivo de éster cuando esté conjugado covalentemente con el inhibidor de IKK. Por tanto, el ensayo de células rotas descrito en la presente proporciona una primera selección simple, rápida y clara para ésteres que tienen el perfil de hidrólisis requerido. Los motivos de éster seleccionados de esta manera entonces pueden volver a ensayarse en el mismo ensayo de carboxilesterasa cuando están conjugados con el modulador a través de la química de conjugación elegida, para confirmar que sigue siendo un sustrato para la carboxilesterasa en este entorno.
- 5 Con la condición de que sean hidrolizables por las enzimas carboxilesterasas intracelulares, los ejemplos de grupos éster  $R_1$  concretos incluyen los de fórmula  $-(C=O)OR_{14}$ , en la que  $R_{14}$  es  $R_8R_9R_{10}C-$ , en la que:
- (i)  $R_8$  es hidrógeno o  $(\text{alquilo}(C_1-C_3))-(Z^1)_a$ - $[\text{alquilo}(C_1-C_3)]_b-$  o  $(\text{alquenoil}(C_2-C_3))-(Z^1)_a$ - $[\text{alquilo}(C_1-C_3)]_b-$  opcionalmente sustituidos, en los que a y b son independientemente 0 ó 1, y  $Z^1$  es -O-, -S-, o -NR<sub>11</sub>-, en el que  $R_{11}$  es hidrógeno o  $\text{alquilo}(C_1-C_3)$ ; y  $R_9$  y  $R_{10}$  son independientemente hidrógeno o  $\text{alquilo}(C_1-C_3)$ ;
- 15 (ii)  $R_8$  es hidrógeno o  $R_{12}R_{13}N$ - $(\text{alquilo}(C_1-C_3))-$  opcionalmente sustituido, en el que  $R_{12}$  es hidrógeno o  $\text{alquilo}(C_1-C_3)$ , y  $R_{13}$  es hidrógeno o  $\text{alquilo}(C_1-C_3)$ ; o  $R_{12}$  y  $R_{13}$  junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico monocíclico opcionalmente sustituido de 5 ó 6 átomos del anillo, o un sistema de anillos heterocíclico bicíclico de 8 a 10 átomos del anillo, y  $R_9$  y  $R_{10}$  son independientemente hidrógeno o  $\text{alquilo}(C_1-C_3)$ ; o
- 20 (iii)  $R_8$  y  $R_9$  tomados conjuntamente con el carbono al cual están unidos forman un anillo carbocíclico monocíclico opcionalmente sustituido de 3 a 7 átomos del anillo, o un sistema de anillos carbocíclico bicíclico de 8 a 10 átomos del anillo, y  $R_{10}$  es hidrógeno.

Dentro de estas clases,  $R_{10}$  a menudo es hidrógeno. Los ejemplos específicos de  $R_{14}$  incluyen metilo, etilo, n- o isopropilo, n-, sec- o terc-butilo, ciclohexilo, alilo, fenilo, bencilo, 2-, 3- o 4-piridilmetilo, N-metilpiperidin-4-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, metoxietilo, indanilo, norbornilo, dimetilaminoetilo, o morfolinoetilo. En la presente se prefiere que  $R_{14}$  sea ciclopentilo o *terc*-butilo.

Se sabe que los macrófagos desempeñan un papel clave en los trastornos inflamatorios a través de la liberación de citoquinas, en particular TNF- $\alpha$  e IL-1 (van Roon et al., *Arthritis and Rheumatism*, 2003, 1229-1238). En la artritis reumatoide son los principales contribuyentes al mantenimiento de la inflamación de las articulaciones y de la destrucción de articulaciones. Los macrófagos también están implicados en el crecimiento y desarrollo tumoral (Naldini y Carraro, *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy*, 2005, 3-8). Por tanto, los agentes que se dirigen selectivamente a la función y a la proliferación celular de los macrófagos pueden ser valiosos para el tratamiento del cáncer y de enfermedades autoinmunitarias. Se espera que fijar como objetivo tipos celulares específicos conducirá a unos menores efectos secundarios. Los inventores han descubierto un método para dirigir inhibidores a células que expresan hCE-1, en particular macrófagos y otras células derivadas del linaje mielomonocítico, tales como monocitos, osteoclastos y células dendríticas. Esto se basa en la observación de que la forma en que el motivo de éster se une al inhibidor determina si va a ser hidrolizado por las tres carboxilesterasas humanas o sólo por hCE-1 y, por tanto, si se acumula o no en diferentes tipos celulares. De modo específico, se ha descubierto que los macrófagos y otras células derivadas del linaje mielomonocítico, tanto células normales como células cancerosas, contienen la carboxilesterasa humana hCE-1, mientras que otros tipos celulares no. En la fórmula general (IA) y (IB), cuando el nitrógeno del motivo de éster  $R_1CH(R_2)NH-$  no está unido directamente a un carbonilo ( $-C(=O)-$ ), es decir, cuando Y no es un radical  $-C(=O)$ -,  $-C(=O)O-$  o  $-C(=O)NR_{3-}$ , el éster sólo será hidrolizado por hCE-1 y, por tanto, los inhibidores se acumulan de modo selectivo en células relacionadas con macrófagos.

#### 45 La cadena lateral de aminoácido $R_2$ en Z

Con la condición de que el grupo éster  $R_1$  sea hidrolizable por las enzimas carboxilesterasas intracelulares, la identidad del grupo de cadena lateral  $R_2$  no es crítica para compuestos no selectivos de macrófagos. Para los compuestos selectivos de macrófagos se prefieren cadenas laterales tales como valina, ciclohexilglicina, t-butilsarina, t-butilcisteína, prolina, fenilalanina, leucina y fenilglicina.

50 Los ejemplos de cadenas laterales de aminoácidos incluyen grupos  $\text{alquilo}(C_1-C_6)$ , fenilo, 2-, 3- o 4-hidroxifenilo, 2-, 3- o 4-metoxifenilo, 2-, 3- o 4-piridilmetilo, bencilo, feniletilo, 2-, 3- o 4-hidroxibencilo, 2-, 3- o 4-benciloxibencilo, 2-, 3- o 4-(alcoxi ( $C_1-C_6$ ))bencilo, y benciloxi( $\text{alquilo}(C_1-C_6)$ );

el grupo característico de un  $\alpha$ -aminoácido natural, en el que cualquier grupo funcional puede estar protegido;

55 grupos  $-[Alq]_nR_{16}$ , en los que Alq es un grupo  $\text{alquilo}(C_1-C_6)$  o  $\text{alquenoil}(C_2-C_6)$  opcionalmente interrumpido por uno o más átomos -O- o -S- o grupos -N( $R_{17}$ )- [en los que  $R_{17}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo  $\text{alquilo}(C_1-C_6)$ ], n es 0 ó 1, y  $R_{16}$  es un grupo cicloalquilo o cicloalquenoil opcionalmente sustituido;

un grupo bencilo sustituido en el anillo de fenilo con un grupo de fórmula  $-OCH_2COR_{18}$ , en la que  $R_{18}$  es hidroxilo, amino, alcoxi( $C_1-C_6$ ), fenil(alcoxi( $C_1-C_6$ )), (alquil( $C_1-C_6$ ))amino, di(alquil( $C_1-C_6$ ))amino, fenil(alquil( $C_1-C_6$ ))amino, el resto de un aminoácido o su derivado de haluro de ácido, éster o amida, estando dicho resto unido a través de un enlace amida, seleccionándose dicho aminoácido de glicina,  $\alpha$ - o  $\beta$ -alanina, valina, leucina, isoleucina, fenilalanina, tirosina, triptófano, serina, treonina, cisteína, metionina, asparagina, glutamina, lisina, histidina, arginina, ácido glutámico, y ácido aspártico;

un grupo alquilo( $C_1-C_6$ ) heterocíclico, que no está sustituido o está mono- o disustituido en el anillo heterocíclico con halógeno, nitro, carboxi, alcoxi( $C_1-C_6$ ), ciano, alcanilo( $C_1-C_6$ ), trifluorometilo, alquilo( $C_1-C_6$ ), hidroxilo, formilo, amino, (alquil( $C_1-C_6$ ))amino, di(alquil( $C_1-C_6$ ))amino, mercapto, (alquil( $C_1-C_6$ ))tio, hidroxilo(alquilo( $C_1-C_6$ )), mercapto(alquilo( $C_1-C_6$ )) o (alquil( $C_1-C_6$ ))fenilmetilo; y

un grupo  $-CR_aR_bR_c$ , en el que:

cada uno de  $R_a$ ,  $R_b$  y  $R_c$  es independientemente hidrógeno, alquilo( $C_1-C_6$ ), alqueno( $C_2-C_6$ ), alquino( $C_2-C_6$ ), fenil(alquilo( $C_1-C_6$ )), cicloalquilo( $C_3-C_8$ ); o

$R_c$  es hidrógeno, y  $R_a$  y  $R_b$  son independientemente fenilo o heteroarilo, tal como piridilo; o

$R_c$  es hidrógeno, alquilo( $C_1-C_6$ ), alqueno( $C_2-C_6$ ), alquino( $C_2-C_6$ ), fenil(alquilo( $C_1-C_6$ )), o cicloalquilo( $C_3-C_8$ ), y  $R_a$  y  $R_b$  junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un cicloalquilo de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros; o

$R_a$ ,  $R_b$  y  $R_c$  junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo tricíclico (por ejemplo, adamantilo); o

$R_a$  y  $R_b$  son cada uno independientemente alquilo( $C_1-C_6$ ), alqueno( $C_2-C_6$ ), alquino( $C_2-C_6$ ), fenil(alquilo( $C_1-C_6$ ))), o un grupo según se define para  $R_c$  a continuación distinto del hidrógeno, o  $R_a$  y  $R_b$  junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un cicloalquilo o un anillo heterocíclico, y  $R_c$  es hidrógeno,  $-OH$ ,  $-SH$ , halógeno,  $-CN$ ,  $-CO_2H$ , perfluoroalquilo( $C_1-C_4$ ),  $-CH_2OH$ ,  $-CO_2$ (alquilo( $C_1-C_6$ ))),  $-O$ (alquilo( $C_1-C_6$ ))),  $-O$ (alqueno( $C_2-C_6$ ))),  $-S$ (alquilo( $C_1-C_6$ ))),  $-SO$ (alquilo( $C_1-C_6$ ))),  $-SO_2$ (alquilo( $C_1-C_6$ ))),  $-S$ (alqueno( $C_2-C_6$ ))),  $-SO$ (alqueno( $C_2-C_6$ ))),  $-SO_2$ (alqueno( $C_2-C_6$ ))) o un grupo  $-Q-W$ , en el que  $Q$  representa un enlace o  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$  o  $-SO_2-$ , y  $W$  representa un grupo fenilo, fenilalquilo, cicloalquilo( $C_3-C_8$ ), (cicloalquil( $C_3-C_8$ ))alquilo, cicloalqueno( $C_4-C_8$ ), (cicloalqueno( $C_4-C_8$ ))alquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, estando dicho grupo  $W$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halógeno,  $-CN$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2$ (alquilo( $C_1-C_6$ ))),  $-CONH_2$ ,  $-CONH$ (alquilo( $C_1-C_6$ ))),  $-CONH$ (alquilo( $C_1-C_6$ )))<sub>2</sub>,  $-CHO$ ,  $-CH_2OH$ , perfluoroalquilo( $C_1-C_4$ ),  $-O$ (alquilo( $C_1-C_6$ ))),  $-S$ (alquilo( $C_1-C_6$ ))),  $-SO$ (alquilo( $C_1-C_6$ ))),  $-SO_2$ (alquilo( $C_1-C_6$ ))),  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH$ (alquilo( $C_1-C_6$ ))),  $-N$ (alquilo( $C_1-C_6$ )))<sub>2</sub>,  $-NHCO$ (alquilo( $C_1-C_6$ ))), alquilo( $C_1-C_6$ ), alqueno( $C_2-C_6$ ), alquino( $C_2-C_6$ ), cicloalquilo( $C_3-C_8$ ), cicloalqueno( $C_4-C_8$ ), fenilo o bencilo.

Los ejemplos de grupos  $R_2$  particulares incluyen hidrógeno (la "cadena lateral" de glicina), bencilo, fenilo, ciclohexilmetilo, ciclohexilo, piridin-3-ilmetilo, terc-butoximetilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, 1-benciltio-1-metiletilo, 1-metiltio-1-metiletilo, 1-mercapto-1-metiletilo, y feniletilo. Los grupos  $R_2$  preferidos en la presente incluyen fenilo, bencilo, isobutilo, ciclohexilo y t-butoximetilo.

Para los compuestos de la invención que se van a administrar por vía sistémica se prefieren los ésteres con una baja velocidad de ruptura por carboxilesterasas, puesto que son menos susceptibles a un metabolismo presistémico. Por tanto, aumenta su capacidad para alcanzar intactos a su tejido diana, y el éster puede convertirse dentro de las células del tejido diana en el producto ácido. Sin embargo, para la administración local, en la que el éster se aplica directamente al tejido diana o se dirige hacia él, por ejemplo mediante inhalación, a menudo será deseable que el éster tenga una rápida velocidad de ruptura por esterases, para minimizar la exposición sistémica y los consiguientes efectos secundarios no deseados. En los compuestos de esta invención, si el carbono adyacente al carbono alfa del éster del aminoácido está monosustituido, es decir,  $R_2$  es  $-CH_2R^z$  (siendo  $R^z$  el monosustituyente), entonces los ésteres tienden a romperse con más rapidez que si el carbono está di- o trisustituido, como en el caso en que  $R_2$  es, por ejemplo, fenilo o ciclohexilo.

#### El radical $-(CH_2)_z-X^1-L^1-Y$ - en $Z$

Este radical (o enlace) surge de la estrategia química concreta elegida para enlazar el motivo de éster de aminoácido  $R_1CH(R_2)NH-$  al resto de la molécula. Evidentemente, la estrategia química para este acoplamiento puede variar mucho y, por tanto, son posibles muchas combinaciones de las variables  $z$ ,  $L^1$ ,  $X^1$  e  $Y$ . La combinación concreta de variables que conforman la química de enlace entre el motivo de éster de aminoácido y el resto de la molécula a menudo será irrelevante para el principal modo de unión del compuesto como un todo. Por otra parte, la química de enlace puede escoger en algunos casos interacciones de unión adicionales con la enzima, potenciando con ello la unión.

Debe advertirse que los beneficios del motivo de éster de aminoácido descritos anteriormente (entrada fácil en la célula, hidrólisis por carboxilesterasas dentro de la célula, y acumulación dentro de la célula del producto de la

hidrólisis de ácido carboxílico activo) se consiguen mejor cuando el enlace entre el motivo de éster de aminoácido y el resto de la molécula no es un sustrato para la actividad peptidasa dentro de la célula, que puede producir la ruptura del aminoácido de la molécula. Por supuesto, la estabilidad frente a las peptidasas intracelulares puede ensayarse con facilidad incubando el compuesto con el contenido de células rotas y analizando la aparición de dicha ruptura.

Teniendo en mente las anteriores observaciones generales, y tomando en cuenta las variables que conforman el radical  $-(CH_2)_z-X^1-L^1-Y-$ :

z puede ser 0 ó 1;

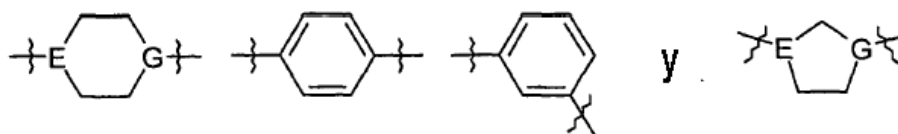
en el radical  $L^1$ , los ejemplos de radicales  $Alq^1$  y  $Alq^2$ , cuando están presentes, incluyen  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-CH=CH-$ ,  $-CH=CHCH_2-$ ,  $-CH_2CH=CH-$ ,  $CH_2CH=CHCH_2-C\equiv C-$ ,  $-C\equiv CCH_2-$ ,  $CH_2C\equiv C-$ , y  $CH_2C\equiv CCH_2$ . Otros ejemplos de  $Alq^1$  y  $Alq^2$  incluyen  $-CH_2W-$ ,  $-CH_2CH_2W-$ ,  $-CH_2CH_2WCH_2-$ ,  $-CH_2CH_2WCH(CH_3)-$ ,  $-CH_2WCH_2CH_2-$ ,  $-CH_2WCH_2CH_2WCH_2-$ , y  $-WCH_2CH_2-$ , en los que W es  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-NH-$ ,  $-N(CH_3)-$ , o  $-CH_2CH_2N(CH_2CH_2OH)CH_2-$ . Otros ejemplos de  $Alq^1$  y  $Alq^2$  incluyen radicales divalentes ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

$Alq^1$  y  $Alq^2$ , cuando están presentes, también pueden ser una cadena ramificada de alquilo, tal como  $-CH(CH_3)-$ ,  $-C(CH_3)_2-$ , o en cualquier orientación  $-CH_2CH(CH_3)-$ ,  $-CH_2C(CH_3)_2-$ .

En  $L^1$ , cuando n es 0, y al menos uno de m y p es 1, el radical es una cadena hidrocarbonada (opcionalmente sustituida con un enlace éter, tioéter o amino). En la presente se prefiere que no haya sustituyentes opcionales en  $L^1$ . Cuando ambos m y p son 0,  $L^1$  es un radical divalente carbocíclico o heterocíclico mono- o bicíclico con 5-13 átomos del anillo (opcionalmente sustituido, pero en la presente se prefiere que no esté sustituido, y quizás unido a un átomo de carbono adyacente a través de un enlace éter, tioéter o amino (nota: esto es cuando Q es  $-Q^2-X^2-$ , si resulta aplicable en esta solicitud)). Cuando n es 1 y al menos uno de m y p es 1,  $L^1$  es un radical divalente que incluye una cadena o cadenas hidrocarbonadas (opcionalmente sustituidas y quizás con un enlace éter, tioéter o amino) y un radical carbocíclico o heterocíclico mono- o bicíclico con 5-13 átomos del anillo (opcionalmente sustituido, pero en la presente se prefiere que no esté sustituido, y quizás unido a un átomo de carbono adyacente a través de un enlace éter, tioéter o amino).

Cuando está presente, Q puede ser, por ejemplo, un radical divalente fenilo, naftilo, ciclopropilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, o un radical heterocíclico mono- o bicíclico que tiene de 5 a 13 miembros del anillo, tal como un radical piperidinilo, piperazinilo, indolilo, pirdilo, tienilo, o pirrolilo.

En algunas realizaciones de la invención,  $L^1$ , m y p pueden ser 0, siendo n = 1. En otras realizaciones, n y p pueden ser 0, siendo m = 1. En otras realizaciones, m, n y p pueden ser todos 0. En otras realizaciones, m puede ser 0, n puede ser 1, siendo Q un radical heterocíclico monocíclico, y p puede ser 0 ó 1. De modo específico,  $Alq^1$  y  $Alq^2$ , cuando están presentes, pueden seleccionarse de  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ , y  $-CH_2CH_2CH_2-$ , y Q cuando está presente puede seleccionarse de:



en los que E y G son independientemente CH o N.

El enlace  $X^1$  representa un enlace,  $-(C=O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-NR_4C(=O)-$ ,  $-C(=O)NR_4-$ ,  $-NR_4C(=O)-NR_5-$ ,  $-NR_4S(=O)_2-$ , o  $-S(=O)_2NR_4-$ , en los que  $R_4$  y  $R_5$  son independientemente hidrógeno o alquilo ( $C_1-C_6$ ) opcionalmente sustituido, tal como metilo o etilo.

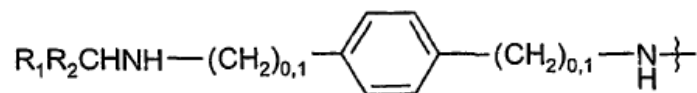
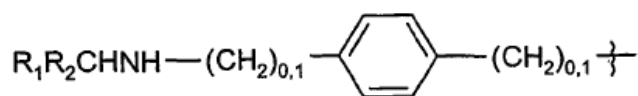
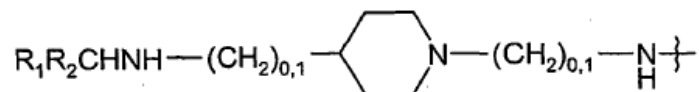
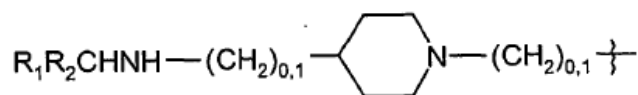
El enlace Y es un enlace,  $-C(=O)-$ ,  $-S(=O)_2-$ ,  $-C(=O)O-$ ,  $-C(=O)NR_3-$ ,  $-C(=S)-NR_3$ ,  $-C(=NH)-NR_3$  o  $-S(=O)_2NR_3-$ , en los que  $R_3$  es hidrógeno o alquilo ( $C_1-C_6$ ) opcionalmente sustituido, tal como metilo o etilo.

A menudo, z será 0, y  $X^1$  e Y serán cada uno simplemente un enlace, de forma que el motivo de esterasa de aminoácido  $R_1R_2CHNH-$  está unido al anillo que contiene X a través del radical  $L^1$  según se definió y se analizó anteriormente.

En ejemplos concretos de compuestos de la invención, el radical  $R_1R_2CHNH-Y-L^1-X^1-(CH_2)_z-$  se selecciona de  $R_1R_2CHNH-(CH_2)_a-$ ,  $R_1R_2CHNH-(CH_2)_aO-$ , y  $R_1R_2CHNH-CH_2CH=CHCH_2-$ , en el que a es 1, 2, 3, 4, ó 5.

En otros compuestos de la invención,  $R_1R_2CHNH-Y-L^1-X^1-(CH_2)_z-$  se selecciona de  $R_1R_2CHNH-SO_2-$ ,  $R_1R_2CHNHCO-$ ,





Los compuestos específicos de la invención incluyen los de los ejemplos en la presente, sus sales, N-óxidos, hidratos y solvatos.

5 Tal como se mencionó anteriormente, los compuestos de los que trata la invención son inhibidores de IKK, en especial de la actividad quinasa de IKK- $\beta$  y, por tanto, son útiles para el tratamiento de enfermedades moduladas por la actividad IKK y la cascada de NF- $\kappa$ B. Estas enfermedades incluyen enfermedades neoplásicas/proliferativas, inmunológicas e inflamatorias. En particular, los usos de los compuestos incluyen el tratamiento de cánceres, tales como cáncer hepatocelular o melanoma, y también incluyen cáncer de intestino, cáncer de ovario, cánceres de cabeza y cuello y cervical escamosos, cánceres gástricos o pulmonares, oligodendrogliomas anaplásicos, glioblastoma multiforme o meduloblastomas; y el tratamiento de la artritis reumatoide, la psoriasis, la enfermedad del  
10 intestino inflamatoria, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el asma, la esclerosis múltiple, la diabetes, la dermatitis atópica, la enfermedad del receptor frente al injerto, o el lupus eritematoso sistémico.

15 Los compuestos de los que trata la invención pueden prepararse para la administración mediante cualquier vía coherente con sus propiedades farmacocinéticas. Las composiciones para la administración oral pueden estar en forma de comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pastillas, preparaciones líquidas o en gel, tales como disoluciones o suspensiones orales, tópicas, o parenterales estériles. Los comprimidos y las cápsulas para la administración oral pueden estar en una forma de presentación de dosis unitaria, y pueden contener excipientes convencionales, tales como agentes ligantes, por ejemplo jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto, o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbilo o glicina; lubricantes para la fabricación de comprimidos, por ejemplo estearato de magnesio, talco, polietilenglicol o sílice; disgregantes, por ejemplo almidón de patata, o agentes humectantes aceptables, tales como laurilsulfato de sodio. Los comprimidos pueden revestirse según métodos muy conocidos en la práctica farmacéutica normal. Las preparaciones líquidas orales pueden estar en forma, por ejemplo, de suspensiones, disoluciones, emulsiones, jarabes o elixires acuosos u oleosos, o pueden presentarse como un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Estas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales, tales como agentes suspensores, por ejemplo sorbitol, jarabe, metilcelulosa, jarabe de glucosa, gelatina, grasas comestibles hidrogenadas; agentes emulgentes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbitán, o goma arábiga; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo aceite de almendras, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos tales como glicerina, propilenglicol, o alcohol etílico; conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de metilo o propilo, o ácido sórbico y, si se desea, agentes aromatizantes o colorantes convencionales.  
25  
30

35 Para la aplicación tópica a la piel, el fármaco puede estar conformado en una crema, loción o ungüento. Las formulaciones en crema o ungüento que pueden utilizarse para el fármaco son formulaciones convencionales muy conocidas en la técnica, por ejemplo como se describe en libros de texto convencionales de la técnica farmacéutica, tal como la Farmacopea Británica.

Los compuestos de la invención pueden administrarse en forma inhalada. La generación del aerosol puede realizarse utilizando, por ejemplo, atomizadores de chorro a presión o atomizadores ultrasónicos, preferiblemente utilizando aerosoles con dosificador accionados con propelentes, o una administración sin propelentes de los compuestos activos micronizados, por ejemplo desde cápsulas de inhalación u otros sistemas de administración de "polvo seco".

Los compuestos activos pueden dosificarse como se ha descrito dependiendo del sistema inhalador utilizado. Además de los compuestos activos, las formas de administración también pueden contener excipientes, tales como, por ejemplo, propelentes (por ejemplo, Frigen en el caso de aerosoles con dosificador), sustancias tensioactivas, emulgentes, conservantes, aromas, cargas (por ejemplo, lactosa en el caso de inhaladores de polvos) o, si resulta apropiado, otros compuestos activos.

Para la inhalación, está disponible un gran número de sistemas en los que pueden generarse y administrarse aerosoles con un tamaño de partícula óptimo, utilizando una técnica de inhalación que sea apropiada para el paciente. Además del uso de adaptadores (espaciadores, extensores) y recipientes con forma de pera (por ejemplo, Nebulator®, Volumatic®), y dispositivos automáticos que emiten una nube de pulverizado (Autohaler®), para los aerosoles con dosificador, en particular en el caso de inhaladores de polvos, está disponible una serie de soluciones técnicas (por ejemplo, Diskhaler®, Rotadisk®, Turbohaler®, o los inhaladores descritos por ejemplo en el documento EP-A-0505321).

Para la aplicación tópica al ojo, el fármaco puede conformarse en una disolución o una suspensión en un vehículo acuoso o no acuoso estéril adecuado. También pueden incluirse aditivos, por ejemplo tampones, tales como metabisulfito de sodio o edeato de disodio; conservantes, incluyendo agentes bactericidas y fungicidas, tales como acetato o nitrato fenilmercurio, cloruro de benzalconio o clorhexidina, y agentes espesantes, tales como hipromelosa.

El ingrediente activo también puede administrarse por vía parenteral en un medio estéril. Dependiendo del vehículo y de la concentración utilizados, el fármaco puede suspenderse o disolverse en el vehículo. De manera ventajosa, adyuvantes tales como un anestésico local, agentes conservantes y tamponantes pueden disolverse en el vehículo.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse junto con una serie de sustancias farmacéuticamente activas conocidas. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden utilizarse como citotóxicos, inhibidores de HDAC, inhibidores de quinasas, inhibidores de aminopeptidasas, inhibidores de proteasas, antagonistas de bcl-2, inhibidores de mTor y anticuerpos monoclonales (por ejemplo, los dirigidos contra los receptores del factor del crecimiento). Los citotóxicos preferidos incluyen, por ejemplo, taxanos, platinos, antimetabolitos, tales como 5-fluoracilo, inhibidores de topoisomerasas y similares. Los medicamentos de la invención comprenden derivados de aminoácidos de fórmula (IA) o (IB), sus tautómeros o sus sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos, hidratos o solvatos y, por tanto, también comprenden generalmente un citotóxico, un inhibidor de HDAC, un inhibidor de quinasas, un inhibidor de aminopeptidasas y/o un anticuerpo monoclonal.

Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende:

(a) un derivado de aminoácido de fórmula (IA) o (IB), o su sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido, hidrato o solvato;

(b) un agente citotóxico, un inhibidor de HDAC, un inhibidor de quinasas, un inhibidor de aminopeptidasas, un inhibidor de proteasas, un antagonista de bcl-2, un inhibidor de mTor y/o un anticuerpo monoclonal; y

(c) un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

También se proporciona un producto que comprende:

(a) un derivado de aminoácido de fórmula (IA) o (IB), o su sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido, hidrato o solvato; y

(b) un agente citotóxico, un inhibidor de HDAC, un inhibidor de quinasas, un inhibidor de aminopeptidasas, un inhibidor de proteasas, un antagonista de bcl-2, un inhibidor de mTor y/o un anticuerpo monoclonal,

para el uso separado, simultáneo o secuencial para el tratamiento del cuerpo humano o animal.

### Síntesis

Existen múltiples estrategias sintéticas para la síntesis de los compuestos (I) sobre los que trata la presente invención, pero todas se basan en la química conocida, conocida para los químicos orgánicos sintéticos. Por tanto, los compuestos según la fórmula (I) pueden sintetizarse según procedimientos descritos en la bibliografía convencional y que son muy conocidos por los expertos en la técnica. Las típicas fuentes en la bibliografía son "Advanced organic chemistry", 4ª edición (Wiley), J. March, "Comprehensive Organic Transformation", 2ª edición (Wiley), R.C. Larock, "Handbook of Heterocyclic Chemistry", 2ª edición (Pergamon), A.R. Katritzky, artículos de

revistas, tales como los que se encuentran en "Synthesis", "Acc. Chem. Res.", "Chem. Rev", o fuentes primarias de bibliografía identificadas mediante búsquedas en línea de bibliografía convencionales, o de fuentes secundarias, tales como "Chemical Abstracts" o "Beilstein".

5 Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante una serie de procesos descritos en general a continuación y de modo más específico en los ejemplos que aparecen después. En las reacciones descritas a continuación, puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo grupos hidroxilo, amino y carboxi, cuando éstos se deseen en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones [véase, por ejemplo, Greene, T.W., "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, 1999]. Pueden utilizarse grupos protectores convencionales junto con la práctica convencional. En algunos casos, la desprotección  
10 puede ser la etapa final en la síntesis de un compuesto de fórmula general (IA) o (IB), y se entiende que los procesos según la invención descritos en la presente a continuación se extienden a dicha retirada de los grupos protectores.

Tal como se mencionó anteriormente, los compuestos de los que trata la invención son inhibidores de la familia IKK, concretamente IKK- $\alpha$  e IKK- $\beta$  y, por tanto, son útiles para el tratamiento de enfermedades de células proliferativas,  
15 tales como el cáncer, y para el tratamiento de la inflamación en seres humanos y otros mamíferos.

#### Abreviaturas

MeOH = metanol  
EtOH = etanol  
EtOAc = acetato de etilo  
20 DCM = diclorometano  
DIBAL = hidruro de diisobutilaluminio  
DMF = dimetilformamida  
DME = éter dimetílico  
DMSO = sulfóxido de dimetilo  
25 DMAP = dimetilaminopiridina  
TFA = ácido trifluoroacético  
THF = tetrahidrofurano  
Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> = carbonato de sodio  
HCl = ácido clorhídrico  
30 DIPEA = diisopropiletilamina  
LiHMDS = bis(trimetilsilil)amida de litio  
MP-CNBH3 = metilpoliestireno de trietilamonio-cianoborohidruro macroporoso  
NaH = hidruro de sodio  
NaOH = hidróxido de sodio  
35 NaHCO<sub>3</sub> = bicarbonato de sodio  
HCl = ácido clorhídrico  
Pd/C = paladio sobre carbono  
PdCl<sub>2</sub>(dppf) = [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] de dicloropaladio(II)  
EDC = 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida  
40 KOAc = acetato de potasio  
TBAI = yoduro de tetrabutilamonio  
ml = mililitro(s)  
g = gramo(s)  
mg = miligramo(s)  
45 mol = mol(es)  
mmol = milimol(es)  
sat. = saturado  
LCMS = cromatografía líquida de alta resolución/espectrometría de masas  
RMN = resonancia magnética nuclear

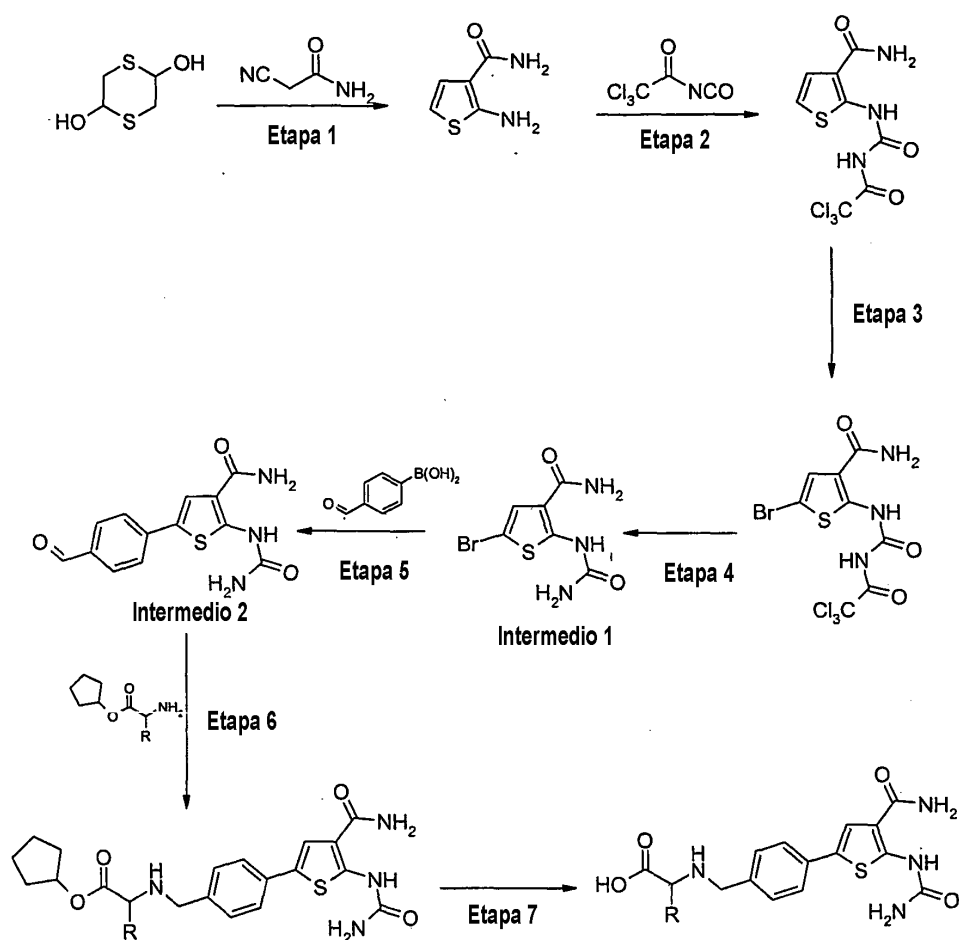
50 Los reactivos y disolventes disponibles en el mercado (de calidad HPLC) se utilizaron sin más purificación. Los disolventes se retiraron utilizando un evaporador rotatorio Buchi. La irradiación de microondas se realizó utilizando un modelo CEM Discovery ajustado a 300 W. La purificación de los compuestos mediante una columna de cromatografía de resolución rápida se realizó utilizando gel de sílice, con un tamaño de partícula de 40-63  $\mu$ m (malla 230-400) obtenido en Fluorochem. La purificación de los compuestos mediante HPLC preparativa se realizó  
55 en un sistema preparativo Agilent utilizando columnas de fase inversa Agilent Prep-C18 (5  $\mu$ m, 50 x 21,1 mm), gradiente de B al 0-100% (A = agua/amoniaco al 0,1% o ácido fórmico al 0,1%, y B = acetonitrilo/amoniaco al 0,1% o ácido fórmico al 0,1%) a lo largo de 10 min, caudal = 28 ml/min, detección UV a 254 nm.

Los espectros de RMN de <sup>1</sup>H se registraron en un espectrómetro Bruker 400 ó 300 MHz AV en disolventes deuterados. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) son en partes por millón. El análisis de cromatografía en capa fina  
60 (TLC) se realizó con placas Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merck) y se visualizaron utilizando luz UV.

Se obtuvo el HPLC/MS analítico como sigue: una columna Agilent Prep-C18 Scalar, 5  $\mu\text{m}$  (4,6 x 50 mm, caudal 2,5 ml/min), eluyendo con un gradiente de H<sub>2</sub>O-MeCN que contiene ácido fórmico al 0,1% en v/v a lo largo de 7 minutos con detección UV a 254 nm. Información del gradiente: 0,0-0,5 min: H<sub>2</sub>O al 95%-MeCN al 5%; 0,5-5,0 min: rampa desde H<sub>2</sub>O al 95%-MeCN al 5% hasta H<sub>2</sub>O al 5%-MeCN al 95%; 5,0-5,5 min: mantenimiento a H<sub>2</sub>O al 5%-MeCN al 95%; 5,5-5,6 min: mantenimiento a H<sub>2</sub>O al 5%-MeCN al 95%, aumento del caudal hasta 3,5 ml/min; 5,6-6,6 min: mantenimiento a H<sub>2</sub>O al 5%-MeCN al 95%, caudal 3,5 ml/min; 6,6-6,75 min: volver a H<sub>2</sub>O al 95%-MeCN al 5%, caudal 3,5 ml/min; 6,75-6,9 min: mantenimiento a H<sub>2</sub>O al 95%-MeCN al 5%, caudal 3,5 ml/min; 6,9-7,0 min: mantenimiento a H<sub>2</sub>O al 95%-MeCN al 5%, caudal reducido hasta 2,5 ml/min. Los espectros de masas se obtuvieron utilizando una fuente multimodo Agilent en el modo positivo (APCI + ESI<sup>+</sup>) o negativo (APCI + ESI<sup>-</sup>).

- 5
- 10 Se indican ejemplos de dichos métodos que pueden emplearse para la síntesis de los compuestos de fórmula general (IA) y (IB), pero no se limitan a las reacciones mostradas en los esquemas 1-9 a continuación.

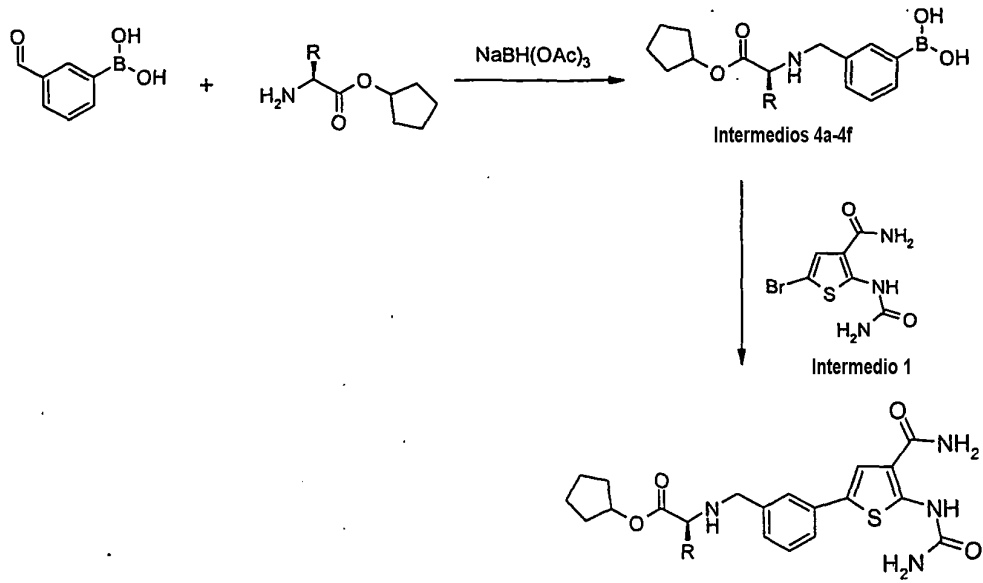
El esquema 1 ilustra la ruta sintética general para la preparación de los ejemplos descritos a continuación, utilizando la química de Suzuki tradicional para acoplar los **intermedios (4-11)** de éster boronato (o ácido) con el núcleo de tiofeno central (**intermedio 1**).



15

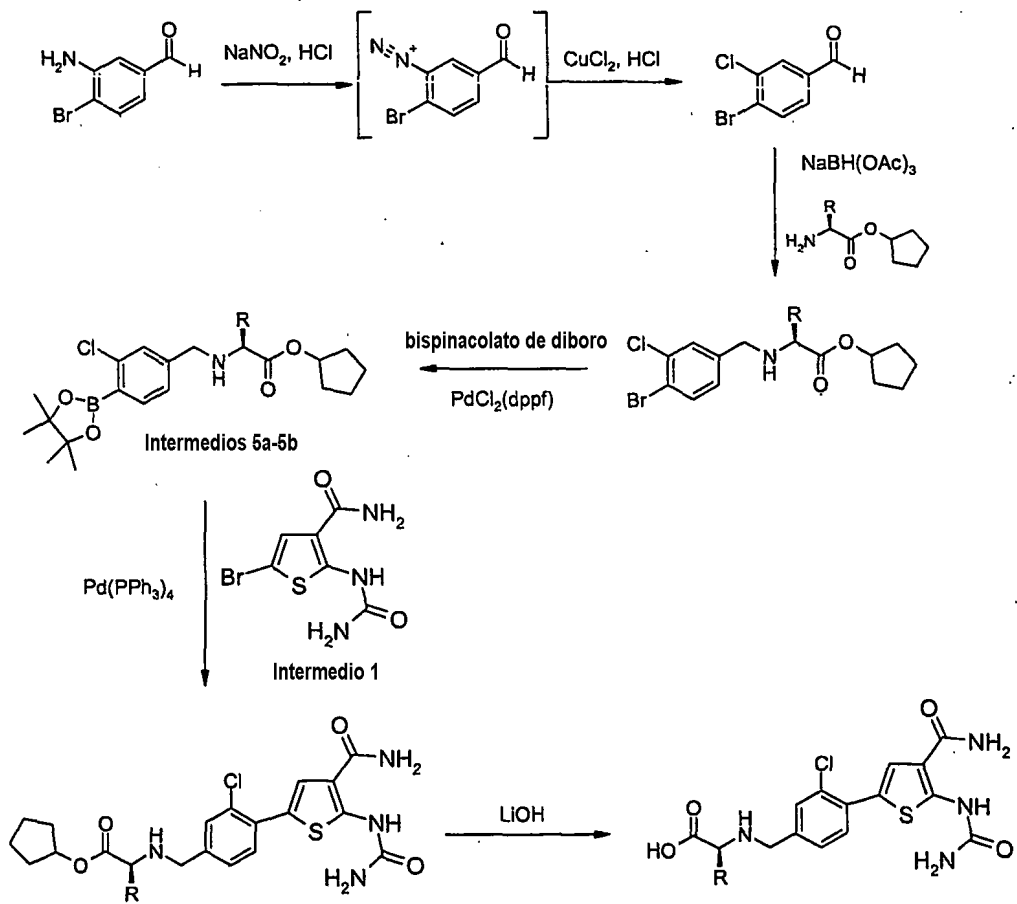
Esquema 1

El esquema 2 ilustra una síntesis alternativa para estos análogos de tiofeno sustituidos con fenilo.



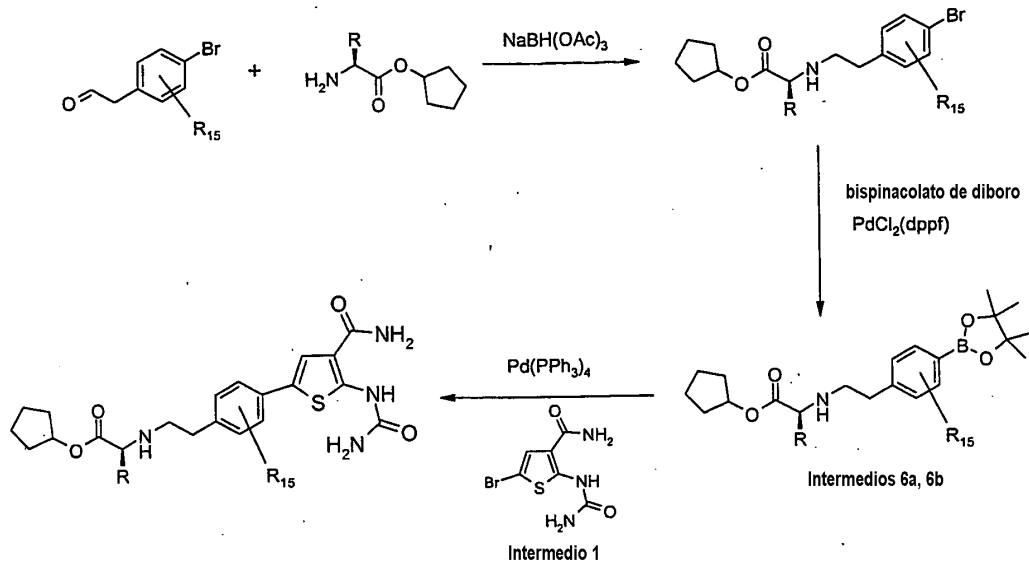
Esquema 2

El esquema 3 ilustra la síntesis para producir análogos de tiofeno conector sustituidos con fenilo.



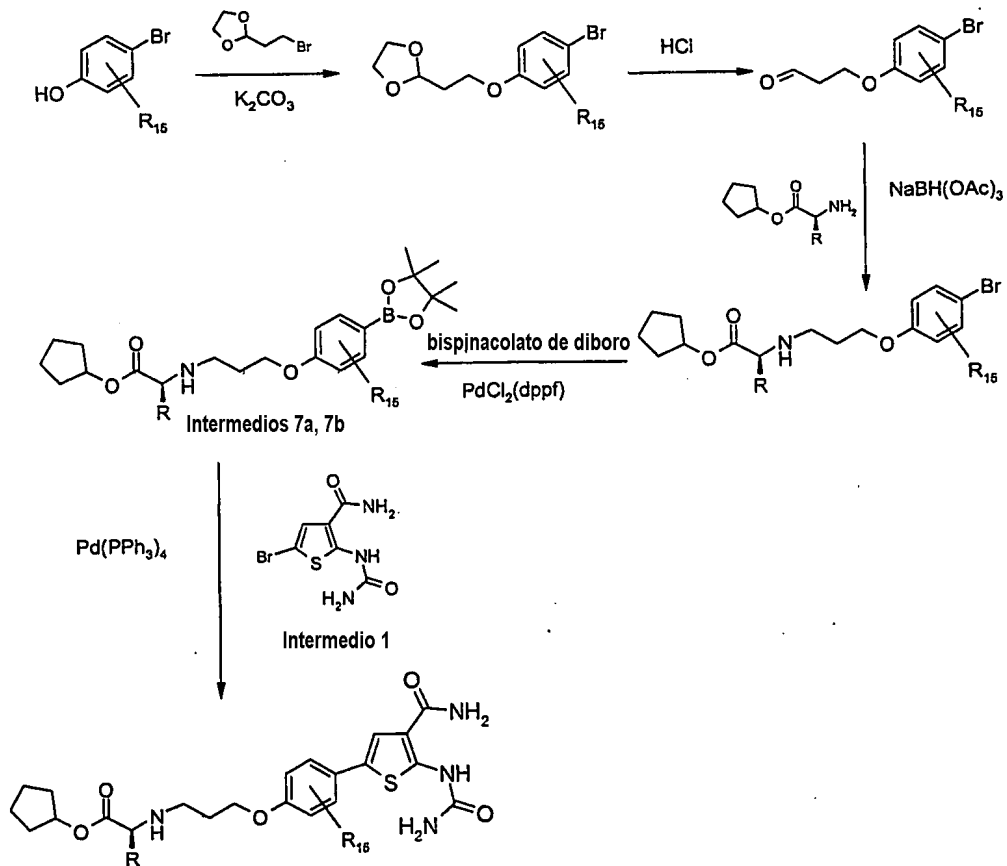
Esquema 3

El esquema 4 ilustra la síntesis para producir análogos de tiofeno conector extendidos.

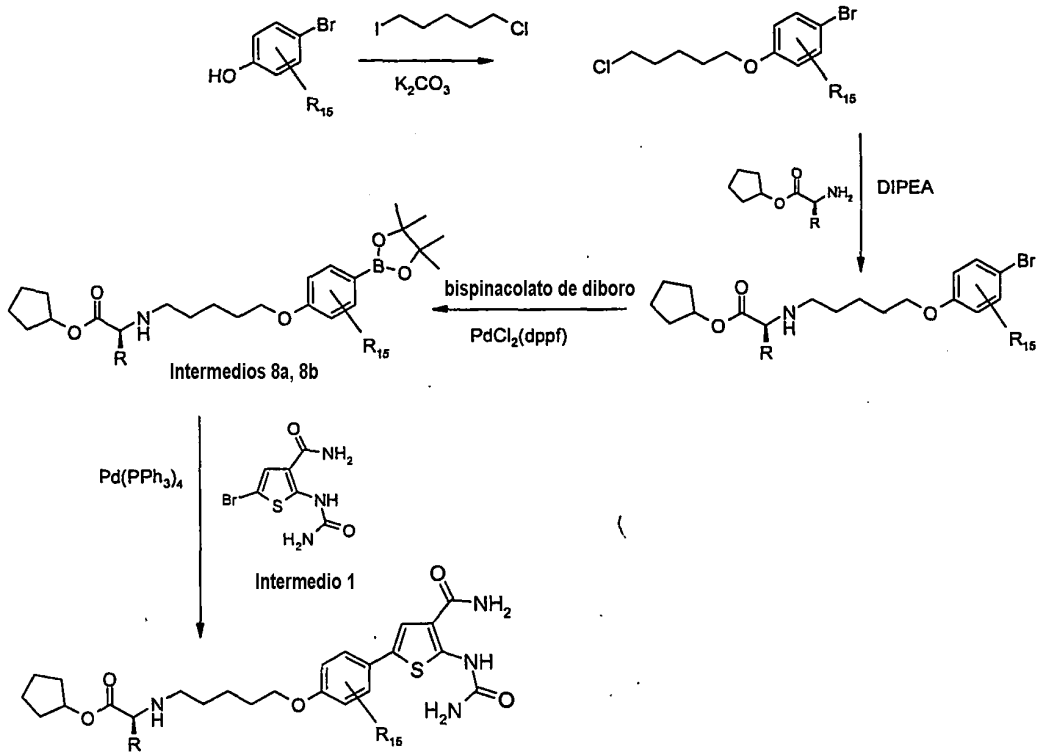


Esquema 4

Los esquemas 5 y 6 ilustran la síntesis para producir análogos de tiofeno enlazados con oxígeno extendidos.

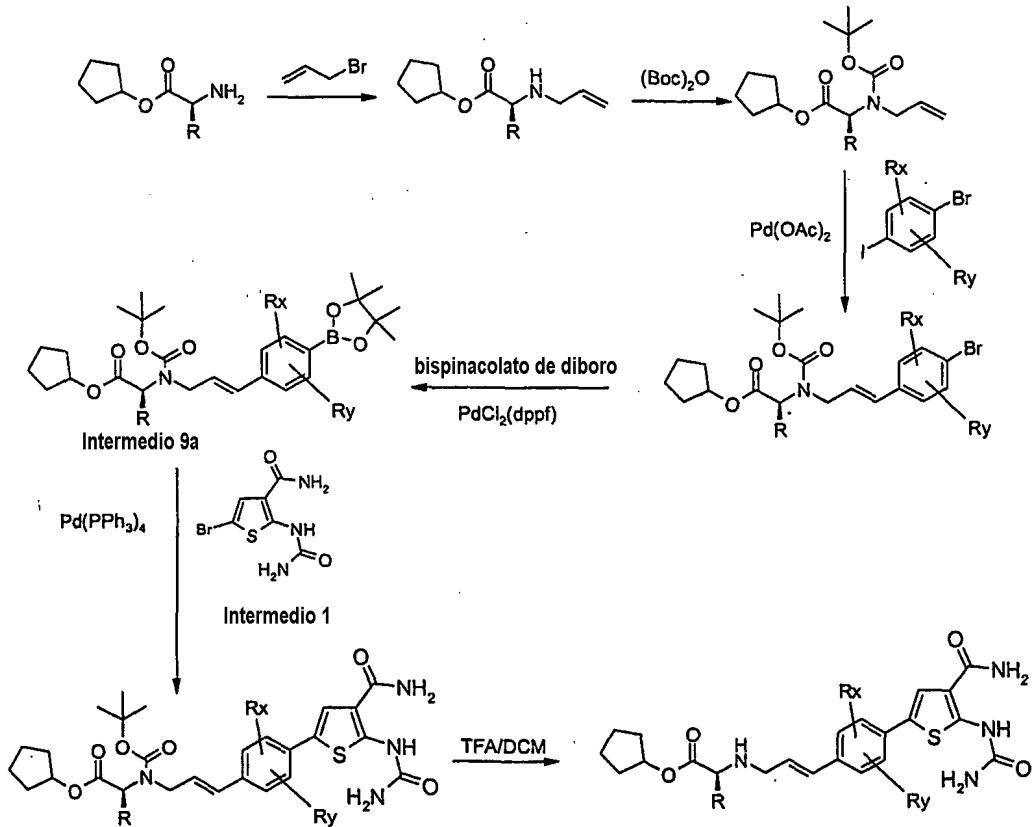


Esquema 5



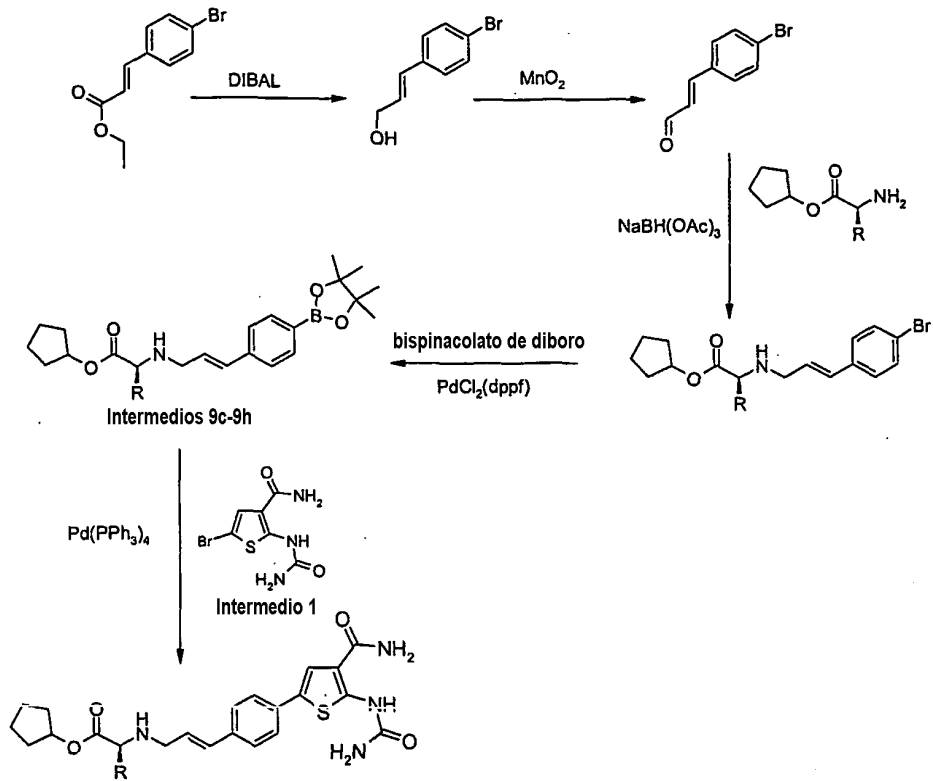
Esquema 6

El esquema 7 ilustra la síntesis de análogos de tiofeno conector de alqueno alternativos.



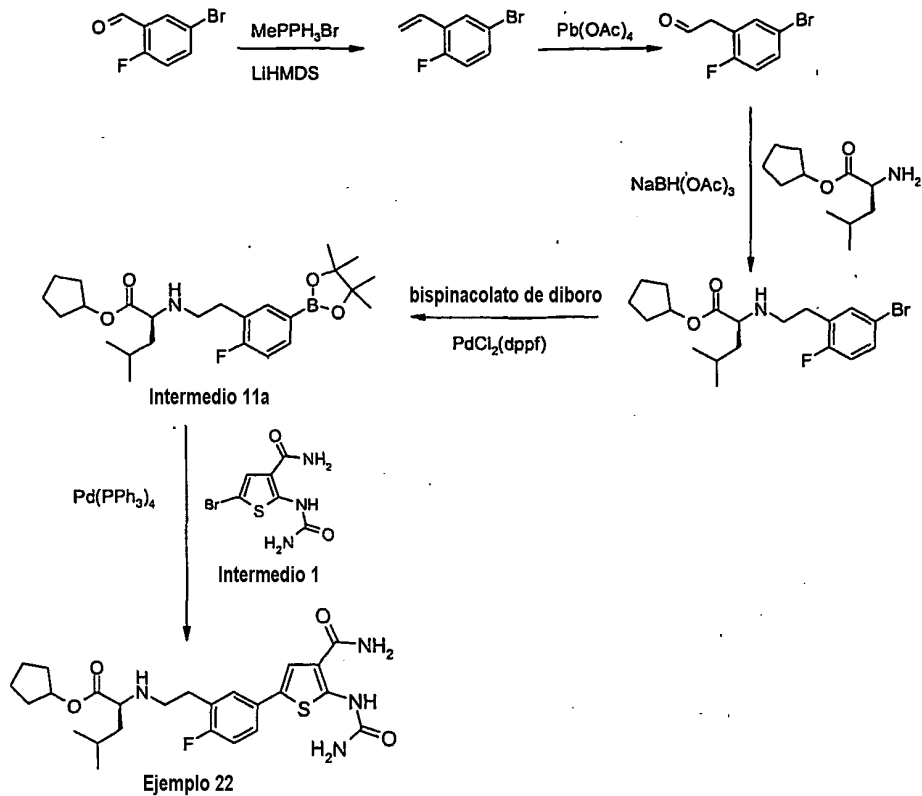
Esquema 7

El esquema 8 ilustra una síntesis alternativa para producir los análogos de tiofeno conector de alqueno.



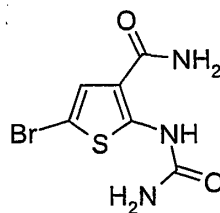
Esquema 8

El esquema 9 ilustra la síntesis de análogos de tiofeno conector extendidos sustituidos con fenilo.

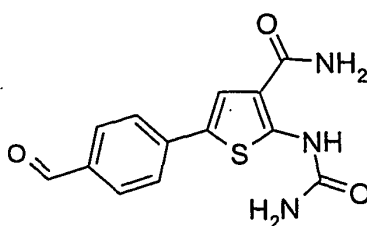


Esquema 9



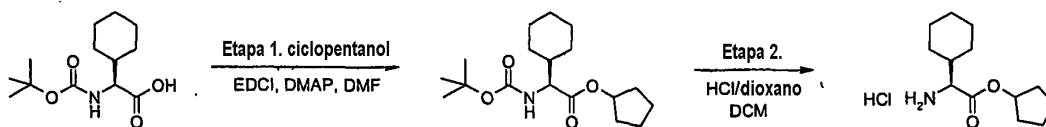
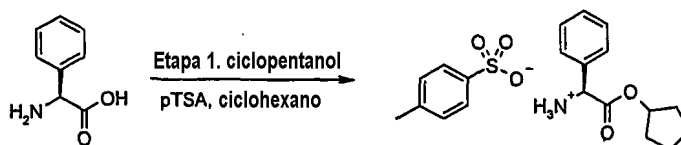
**Intermedios****Intermedio 1: 5-bromo-2-(carbamoilamino)tiofen-3-carboxamida**

5 La síntesis del **intermedio 1** destacada por las etapas 1-4 en el esquema 1 se detalla en el documento WO 03/104218.

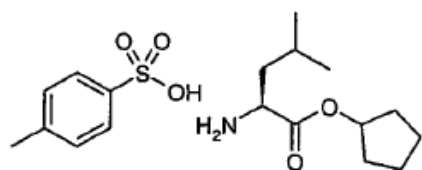
**Intermedio 2: 2-(carbamoilamino)-5-(4-formilfenil)tiofen-3-carboxamida**

10 A una mezcla de 5-bromo-2-(carbamoilamino)tiofen-3-carboxamida (1,0 g, 3,79 mmol), ácido 4-formilfenilborónico (0,625 g, 4,17 mmol) y catalizador de tetrakis(trifenilfosfina)-Pd (0,438 g, 0,379 mmol) en DME (50 ml) se le añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml). El recipiente de reacción se enjuagó con nitrógeno y se calentó hasta 90 °C durante la noche. Una LCMS indicó el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se concentró utilizando un evaporador rotatorio. El residuo marrón oscuro resultante se disolvió en DCM (17 ml) y se agitó con una disolución de hidróxido de sodio 2 M acuosa (8,5 ml) durante 20 minutos. Se añadió éter dietílico (20 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min más. La suspensión resultante se sonicó durante 2 minutos. Una filtración produjo un precipitado, que se lavó con éter dietílico caliente para producir un sólido coloreado (440 mg).

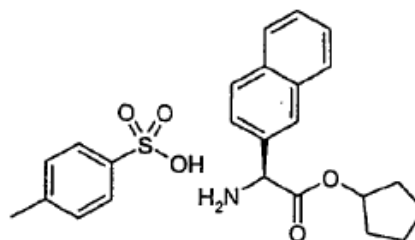
15 LCMS: m/z 288 [M-H]<sup>+</sup>; m/z 290 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedios 3a-3i: Preparación de ésteres de aminoácidos****Ruta 1.****20 Ruta 2.**

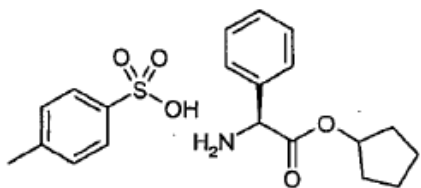
**Intermedios preparados:**



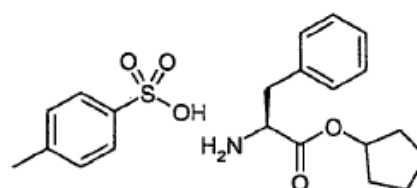
Intermedio 3a



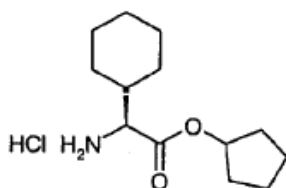
Intermedio 3b



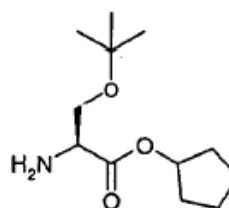
Intermedio 3c



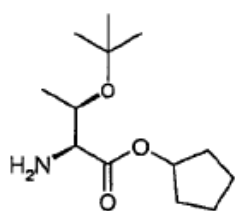
Intermedio 3d



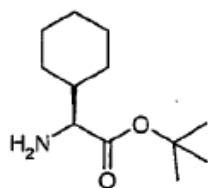
Intermedio 3e



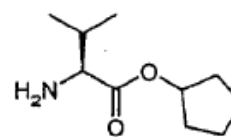
Intermedio 3f



Intermedio 3g



Intermedio 3h



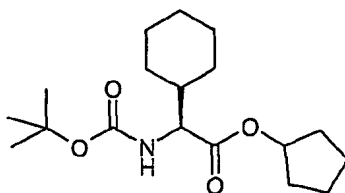
Intermedio 3i

Lista 1

Síntesis de los compuestos indicados en la lista 1

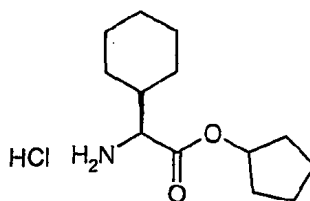
Ruta (ejemplificada para el *intermedio 3e*)

5 Etapa 1 - Formación del éster



5 A una disolución del ácido (S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-ciclohexilpropiónico (5 g, 19,4 mmol) en DMF (50 ml) a 0 °C se le añadió ciclopentanol (8,8 ml, 97,15 mmol), EDCI (4,09 g, 21,37 mmol) y por último DMAP (237 mg, 1,94 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 18 hr. El DMF se retiró al vacío para producir un aceite transparente. Este se separó entre agua y EtOAc. La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío. El extracto bruto se purificó mediante una cromatografía (EtOAc al 25% en heptano) para producir el producto deseado como un aceite transparente (14,87 g, 55%). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) δ 7,09 (1H, d), 5,08 (1H, t), 3,76 (1H, t), 1,50-1,85 (10H, m a), 1,39 (9H, s), 1,00-1,25 (9H, m a).

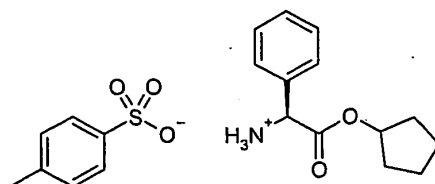
Etapla 2 - Clorhidrato de (2S)-amino(ciclohexil)acetato de ciclopentilo (**intermedio 3e**)



10 El producto de la etapa 1 (14,87 g, 45,69 mmol) se disolvió en DCM (100 ml) y se trató con HCl 4 M/dioxano (22,8 ml, 91,38 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 hr. La mezcla bruta se concentró a presión reducida para producir un aceite naranja. Este se trituró con Et<sub>2</sub>O para producir un precipitado blanco. Este se lavó otra vez con Et<sub>2</sub>O para producir el producto deseado como un polvo blanco (7,78 g, 65%). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) δ 8,45 (3H, s a), 5,22 (1H, t), 3,28 (1H, d), 1,95-1,50 (10H, m a), 1,30-0,90 (9H, m a).

*Ruta II (ejemplificada para el intermedio 3c)*

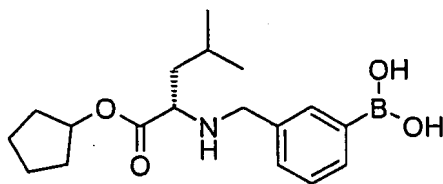
Etapla 1 - 4-metilbencensulfonato de 1-(1S)-2-(ciclopentiloxi)-2-oxo-1-feniletanaminio (**intermedio 3c**)



20 A una suspensión de (S)-fenilglicina (5 g, 33,1 mmol) en ciclohexano (150 ml) se le añadió ciclopentanol (29,84 ml, 331 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico (6,92 g, 36,4 mmol). La reacción se equipó con un receptor Dean-Starck y se calentó hasta 135 °C para su completa disolución. Después de 12 hr, la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, lo cual condujo a la precipitación de un sólido blanco. El sólido se filtró y se lavó con EtOAc antes de secar a presión reducida para producir el producto requerido como un polvo blanco (11,01 g, 85%). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) δ 8,82 (2H, s a), 8,73 (1H, s a), 7,47 (7H, m), 7,11 (2H, d), 5,25 (1H, s a), 5,18 (1H, m), 2,29 (3H, s), 1,87-1,36 (8H, m).

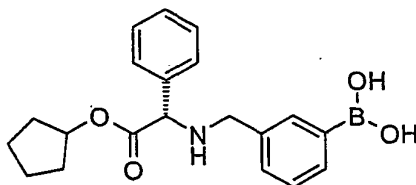
Los correspondientes ésteres de (R)-aminoácidos de los anteriores intermedios pueden prepararse de una manera similar a la mostrada anteriormente, comenzando a partir de los (R)-aminoácidos pertinentes disponibles en el mercado. Además, los correspondientes ésteres *tert*-butilicos de leucina y fenilglicina están disponibles en el mercado y se emplean directamente cuando resulta apropiado.

30

**Intermedio 4a: N-[3-(dihidroxiboril)encil]-L-leucinato de ciclopentilo**

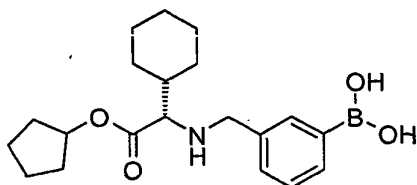
La síntesis del **intermedio 4a** sigue la ruta sintética que aparece en el esquema 2.

- 5 A una disolución del **intermedio 3a** (244,6 mg, 1,227 mmol) y ácido (3-formilfenil)borónico (184 mg, 1,227 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (780 mg, 3,68 mmol) en porciones a lo largo de 20 minutos. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr, tras lo cual la mezcla de reacción se vertió en HCl 1 M (50 ml) y se lavó con DCM (50 ml). La fase acuosa se neutralizó hasta pH 7 con  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio y se retiró el disolvente. El producto (270,3 mg, 0,811 mmol, 66,1% de rendimiento) se aisló como un sólido espumoso incoloro y se empleó directamente. LCMS: m/z 334  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

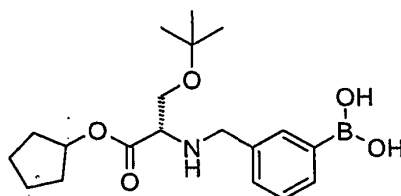
**Intermedio 4b: Ácido [3-({[(1S)-2-(ciclopentiloxi)-2-oxo-1-feniletil]amino}metil)fenil]borónico**

La síntesis del **intermedio 4b** sigue una ruta sintética similar al **intermedio 4a** utilizando el **intermedio 3c** en el esquema 2. LCMS: m/z 354  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

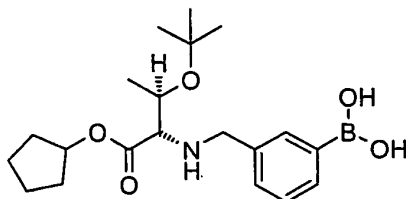
- 15 **Intermedio 4c: Ácido [3-({[(1S)-2-(ciclopentiloxi)-2-oxoetil]amino}metil)fenil]borónico**



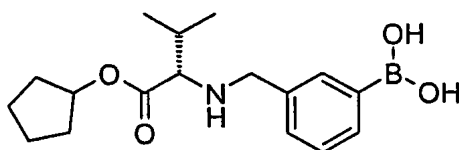
La síntesis del **intermedio 4c** sigue una ruta sintética similar al **intermedio 4a** utilizando el **intermedio 3e** en el esquema 2. LCMS: m/z 360  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Intermedio 4d: O-terc-butil-N-[3-(dihidroxiboranyl)encil]-L-serinato de ciclopentilo**

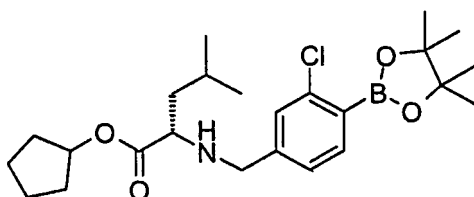
- 20 La síntesis del **intermedio 4d** sigue una ruta sintética similar al **intermedio 4a** utilizando el **intermedio 3f** en el esquema 2. LCMS: m/z 364  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Intermedio 4e: O-terc-butil-N-[3-(dihidroxiboranil)encil]-L-treoninato de ciclopentilo**

La síntesis del **intermedio 4e** sigue una ruta sintética similar al **intermedio 4a** utilizando el **intermedio 3g** en el esquema 2. LCMS: m/z 322 [M+H]<sup>+</sup>.

**5 Intermedio 4f: N-[3-(dihidroxiboranil)encil]-L-valinato de ciclopentilo**

La síntesis del **intermedio 4f** sigue una ruta sintética similar al **intermedio 4a** utilizando el **intermedio 3i** en el esquema 2. LCMS: m/z 320 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 5a: N-[3-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil]-L-leucinato de ciclopentilo**

La síntesis del **intermedio 5a** sigue la ruta sintética mostrada en el esquema 3.

A un matraz que contiene éster ciclopentílico del ácido (S)-2-(4-bromo-3-clorobencilamino)-4-metilpentanoico (715 mg, 1,775 mmol), bis[pinacolato] de diboro (90 mg, 3,55 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (130 mg, 0,178 mmol) y acetato de potasio (348 mg, 3,55 mmol) se le añadió DMSO (10 ml, seco), y el recipiente de reacción se purgó a fondo con N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se colocó en un baño de aceite precalentado a 80 °C. El análisis después de 2 horas mostró el producto deseado además de material de partida residual. La reacción se dejó a 80 °C durante 3 hr más. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se vertió en agua (10 ml). El producto se extrajo en Et<sub>2</sub>O y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se eliminó. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna eluyendo con EtOAc al 10-20% en hexanos para producir 150 mg de un aceite incoloro. Otra purificación mediante captura y liberación en SCX produjo 62 mg, 0,131 mmol, 7,4% de rendimiento. LCMS: m/z 450 [M+H]<sup>+</sup>.

El éster ciclopentílico del ácido (S)-2-(4-bromo-3-clorobencilamino)-4-metilpentanoico se preparó como se muestra a continuación.

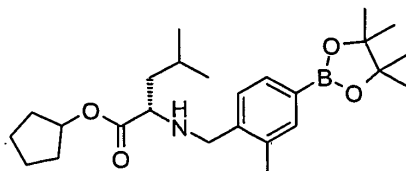
A un vial que contenía 4-bromo-3-clorobenzaldehído (0,5 g, 2,278 mmol) y el **intermedio 3a** (0,537 g, 2,278 mmol) se le añadió DCM (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, tras lo cual se añadió de forma discontinua NaBH(OAc)<sub>3</sub> (1,45 g, 6,83 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. La mezcla de reacción se vertió en HCl 2 M y se extrajo con DCM. La capa acuosa se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> y se volvió a extraer en DCM. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró al vacío para producir 900 mg de un aceite incoloro. Un análisis mediante LCMS mostró el producto deseado junto con el **intermedio 3a** sin reaccionar. El producto se purificó mediante una cromatografía en columna eluyendo con DCM al 50-100% en hexanos para producir 715 mg, 1,243 mmol, 54,5% de rendimiento, como un aceite incoloro. LCMS: m/z 401,8/403,8 [M+H]<sup>+</sup>.

El 4-bromo-3-clorobenzaldehído se prepara como se muestra a continuación.

El 4-bromo-3-aminobenzaldehído (1,39 g, 6,95 mmol) se disolvió en HCl (concentrado) (15 ml) y se trató con nitrito de sodio (0,504 g, 7,30 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 30 minutos, después se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se añadió fría a una disolución agitada de cloruro de

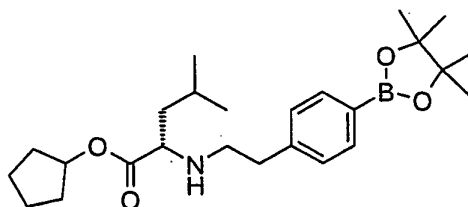
5 cobre (0,964 g, 9,74 mmol) en HCl (concentrado) (10 ml) a temperatura ambiente. La disolución verde se calentó hasta 60 °C durante 45 minutos y después se dejó enfriar. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo en EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó al vacío para producir 1,2 g de un aceite marrón. El producto se purificó mediante una cromatografía en columna eluyendo con EtOAc al 10% en hexanos. El producto se aisló como un sólido ceroso incoloro (1,061 g, 4,50 mmol, 64,7% de rendimiento).

**Intermedio 5b: N-[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil]-L-leucinato de ciclopentilo**



10 Se sintetizó mediante métodos análogos al **intermedio 5a**, utilizando 4-bromo-2-metilbenzaldehído en el esquema 3. LCMS: m/z 430 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 6a: N-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etil}-L-leucinato de ciclopentilo**



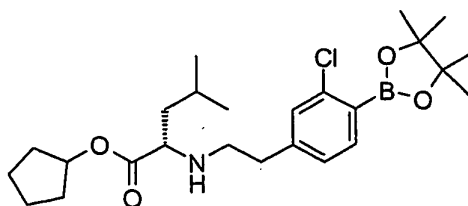
La síntesis del **intermedio 6a** sigue la ruta sintética mostrada en el esquema 4.

15 Un vial cargado con éster ciclopentílico del ácido (S)-2-[2-(4-bromofenil)etilamino]-4-metilpentanoico (320 mg, 0,837 mmol), bis[pinacolato] de diboro (319 mg, 1,255 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (30 mg, 5% mol) y KOAc (123 mg, 1,255 mmol) se enjuagó con nitrógeno y se añadió DMSO (seco, 2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 5 hr y se consideró que se había completado mediante LCMS. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se vertió sobre agua y se extrajo con éter. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (x 3) y salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron al vacío para producir un residuo oleoso oscuro (467,2 mg). El residuo oscuro se purificó mediante una cromatografía en columna eluyendo con EtOAc al 10% en hexanos para producir el producto como un aceite incoloro (223 mg, 62%). LCMS: m/z 430 [M+H]<sup>+</sup>.

El éster ciclopentílico del ácido (S)-2-[2-(4-bromofenil)etilamino]-4-metilpentanoico se preparó como se detalla a continuación.

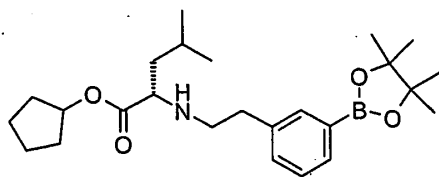
25 A una disolución agitada del **intermedio 3a** (500 mg, 2,509 mmol) y 4-bromofenilacetaldehído (510 mg, 2,56 mmol) en DCM (15 ml) bajo una atmósfera inerte a temperatura ambiente se le añadió NaBH(OAc)<sub>3</sub> (1,595 g, 7,53 mmol) a lo largo de un periodo de 20 minutos, y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió HCl 2 M (50 ml) y se extrajo con DCM (50 ml x 2). La capa de DCM se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó para producir 994 mg de un sólido incoloro oleoso, se capturó y se liberó en SCX para producir el producto como un aceite amarillo pálido (320 mg, 33%). LCMS: m/z 384 [M+H]<sup>+</sup>.

30 **Intermedio 6b: N-{2-[3-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etil}-L-leucinato de ciclopentilo**



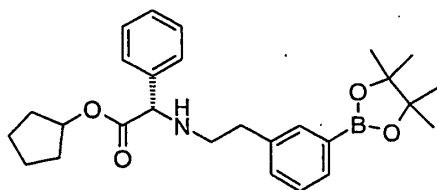
Se sintetizó mediante métodos análogos al **intermedio 6a**, utilizando 4-bromo-3-clorofenilacetaldehído en el esquema 4. LCMS: m/z 464 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 6c: N-{2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etil}-L-leucinato de ciclopentilo**



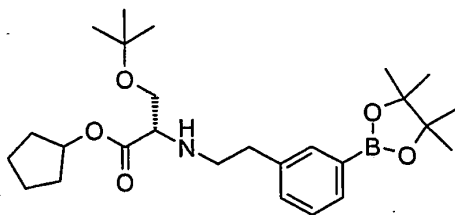
Se sintetizó mediante métodos análogos al **intermedio 6a**, utilizando 3-bromofenilacetaldehído en el esquema 4. LCMS: m/z 430 [M+H]<sup>+</sup>.

5 **Intermedio 6d:** (2S)-fenil-({2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etil}amino)acetato de ciclopentilo



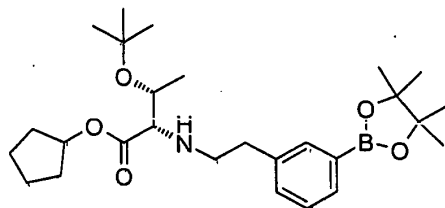
Se sintetizó mediante métodos análogos al **intermedio 6a**, utilizando 3-bromofenilacetaldehído y el **intermedio 3c** en el esquema 4. LCMS: m/z 450 [M+H]<sup>+</sup>.

10 **Intermedio 6e:** O-terc-butyl-N-{2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etil}-L-serinato de ciclopentilo

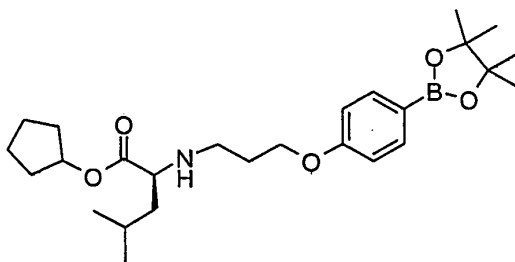


Se sintetizó mediante métodos análogos al **intermedio 6a**, utilizando 3-bromofenilacetaldehído y el **intermedio 3f** en el esquema 4. LCMS: m/z 460 [M+H]<sup>+</sup>.

15 **Intermedio 6f:** O-terc-butyl-N-{2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etil}-L-treoninato de ciclopentilo



Se sintetizó mediante métodos análogos al **intermedio 6a**, utilizando 3-bromofenilacetaldehído y el **intermedio 3g** en el esquema 4. LCMS: m/z 474 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 7a: N-{3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]propil}-L-leucinato de ciclopentilo**

La ruta sintética para producir el **intermedio 7a** se muestra en el esquema 5.

5 A una mezcla del éster ciclopentílico del ácido (S)-2-[3-(4-bromofenoxi)propilamino]-4-metilpentanoico (0,37 g, 0,897 mmol), bis[pinacolato] de diboro (0,684 g, 2,69 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,066 g, 0,090 mmol) y KOAc (0,264 g, 2,69 mmol) se le añadió DMSO (2 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno y se colocó en un baño de aceite precalentado a 80 °C. Después de 4 hr se consideró que la reacción se había completado mediante LC-MS. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se vertió sobre una mezcla de éter y agua. La fase acuosa se extrajo con éter, y las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (x 4) y salmuera. Después de secar y evaporar, el residuo se sometió a una cromatografía en columna eluyendo con EtOAc del 5% al 10% en hexanos. Rendimiento = 0,2 g, 0,435 mmol, 48,5% de rendimiento. LCMS: m/z 460 [M+H]<sup>+</sup>.

El éster ciclopentílico del ácido (S)-2-[3-(4-bromofenoxi)propilamino]-4-metilpentanoico se preparó como se detalla a continuación.

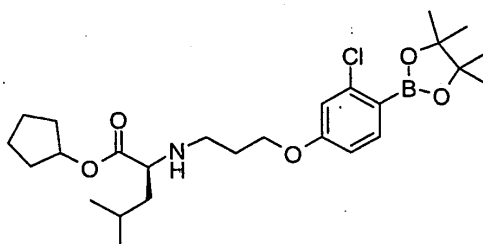
15 A una disolución del **intermedio 3a** (0,365 g, 1,833 mmol) y 3-(4-bromofenoxi)propionaldehído (0,6 g, 1,833 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió NaBH(OAc)<sub>3</sub> (1,166 mg, 5,50 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante 2 hr se consideró que la reacción se había completado mediante LC-MS. Se añadió HCl 1 M (10 ml) a la mezcla de reacción y se agitó con rapidez durante 10 minutos. La mezcla se vertió sobre NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El residuo se sometió a una cromatografía en columna eluyendo con EtOAc al 10% en hexanos. Rendimiento = 0,375 g, 0,818 mmol, 44,6% de rendimiento. LCMS: m/z 412 y 414 [M+H]<sup>+</sup>.

El 3-(4-bromofenoxi)propionaldehído se preparó como se muestra a continuación.

25 Se disolvió 2-[3-(4-bromofenoxi)propil]-[1,3]dioxolano (1,5 g, 5,49 mmol) en acetona (15 ml) y se trató con agua (10 ml). Se añadió HCl (14,98 ml, 165 mmol) a la disolución. Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 hr, se consideró que la reacción se había completado mediante TLC (EtOAc al 20% en hexanos). La mezcla se vertió sobre agua y se extrajo con éter. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con NaOH 2 M, agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron al vacío. Rendimiento = 0,6 g, 1,833 mmol, 33,4% de rendimiento.

El 2-[3-(4-bromofenoxi)propil]-[1,3]dioxolano se preparó como se indica a continuación.

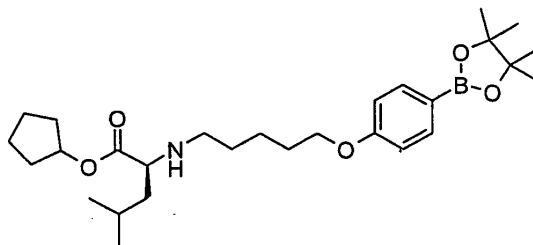
30 A una mezcla de 4-bromofenol (10 g, 57,8 mmol), TBAI (0,813 g, 5,78 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,99 g, 57,8 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió 2-(3-bromopropil)-[1,3]dioxolano (10,19 ml, 87 mmol). La mezcla se colocó en un baño de aceite precalentado a 50 °C durante 3 hr. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se vertió sobre NaOH 2 M y se extrajo con éter. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con más NaOH 2 M, HCl 1 M (x 2), agua (x 2) y salmuera. Después de secar sobre sulfato de magnesio, de una filtración y una evaporación al vacío, el residuo se absorbió sobre sílice y se sometió a una cromatografía en columna eluyendo con EtOAc al 6% en hexanos para producir un sólido blanco. Rendimiento = 12,5 g, 43,5 mmol, 75% de rendimiento.

**Intermedio 7b: N-{3-[3-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]propil}-L-leucinato de ciclopentilo**



Se sintetizó mediante métodos análogos al **intermedio 7a**, utilizando 4-bromo-3-clorofenol en el esquema 5. LCMS: m/z 494 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 8a: N-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]pentil}-L-leucinato de ciclopentilo**



5 La ruta sintética para producir el **intermedio 8a** se muestra en el esquema 6.

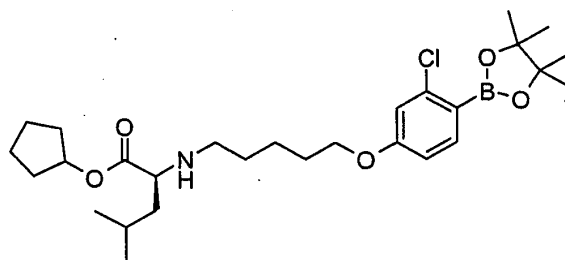
A una mezcla del éster ciclopentílico del ácido (S)-2-[5-(4-bromofenoxi)pentilamino]-4-metilpentanoico (0,63 g, 1,430 mmol), bis[pinacolato] de diboro (0,908 g, 3,58 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,105 g, 0,143 mmol) y KOAc (0,351 g, 3,58 mmol) se le añadió DMSO (5 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno y se colocó en un baño de aceite precalentado a 80 °C. Después de calentar durante 4 hr, se consideró que la reacción se había completado mediante LC-MS. La mezcla se vertió sobre agua y se extrajo con éter. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (x 3) y salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron a presión reducida, y se sometieron a una cromatografía en columna eluyendo con EtOAc al 10% en hexanos. Rendimiento = 0,61 g, 1,214 mmol, 85% de rendimiento. LCMS, pureza 97%: m/z 488 [M+H]<sup>+</sup>.

15 El éster ciclopentílico del ácido (S)-2-[5-(4-bromofenoxi)pentilamino]-4-metilpentanoico se preparó como se muestra a continuación.

Se añadió DIPEA (2,2 ml, 13,01 mmol) a una mezcla del **intermedio 3a** (2,3 g, 9,76 mmol) y TBAI (0,458 g, 3,25 mmol) en DMF (5 ml). Una disolución de 1-bromo-4-(5-cloropentiloxi)benceno (0,903 g, 3,25 mmol) en DMF (2 ml) se añadió a la mezcla y se colocó en un baño de aceite precalentado a 95 °C. La mezcla se agitó durante la noche. Una LC-MS indicó una conversión de aproximadamente 60%. La mezcla se vertió sobre agua y se extrajo con éter, y las capas orgánicas reunidas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> saturado, agua (x 2) y salmuera. Después de secar (MgSO<sub>4</sub>) y de una evaporación a presión reducida, el residuo se sometió a una cromatografía en columna eluyendo con EtOAc del 10% al 15% en hexanos. Rendimiento = 0,64 g, 1,381 mmol, 42,5% de rendimiento.

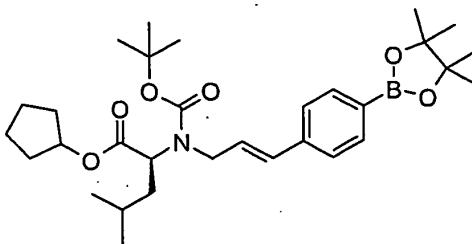
El 1-bromo-4-(5-cloropentiloxi)benceno se preparó mediante un procedimiento similar a la síntesis del 2-[3-(4-bromofenoxi)propil]-[1,3]dioxolano descrito anteriormente. LCMS, pureza 95%: m/z 440 y 442 [M+H]<sup>+</sup>.

25 **Intermedio 8b: N-{5-[3-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]pentil}-L-leucinato de ciclopentilo**



Se sintetizó mediante métodos análogos al **intermedio 8a**, utilizando 1-bromo-2-cloro-4-(5-cloropentiloxi)benceno en el esquema 6. LCMS, pureza del 98%: m/z 522 [M+H]<sup>+</sup>.

30

**Intermedio 9a: *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*N*-{(2*E*)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)]fenil]prop-2-en-1-il}-*L*-leucinato de ciclopentilo**

La ruta sintética para producir el **intermedio 9a** se muestra en el esquema 7.

5 Una mezcla de *N*-[(2*E*)-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-il]-*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*L*-leucinato de ciclopentilo (204 mg, 0,413 mmol), bis[pinacolato] de diboro (157 mg, 0,619 mmol), acetato de potasio (60,7 mg, 0,619 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (16,85 mg, 0,021 mmol) se suspendió en DMSO (1,6 ml) y se purgó con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó hasta una temperatura del baño de aceite de 50 °C y se dejó en agitación durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre éter y agua. La capa acuosa se extrajo con otra porción de éter. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron al vacío para producir un residuo marrón. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo al 5% en isohexano. El producto requerido se aisló como un aceite incoloro transparente (102 mg, 0,188 mmol, 46%). LCMS, pureza del 100%: m/z 542,1 [M+H]<sup>+</sup>.

15 El *N*-[(2*E*)-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-il]-*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*L*-leucinato de ciclopentilo se preparó como se muestra a continuación.

20 Una mezcla de *N*-alil-*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*L*-leucinato de ciclopentilo (1 g, 2,95 mmol), 4-bromoyodobenceno (0,917 g, 3,24 mmol), acetato de paladio(II) (0,066 g, 0,295 mmol), TBAI (1,197 g, 3,24 mmol) y bicarbonato de sodio (0,742 g, 8,84 mmol) se suspendió en acetonitrilo seco (10 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno y se colocó en un baño de aceite precalentado a 70 °C. La reacción se dejó en agitación durante 2 hr. Una LCMS confirmó una reacción incompleta, así que se añadieron 3 mg más de acetato de paladio(II) a la mezcla de reacción. Después de 3 hr más, la mezcla de reacción se dejó en reposo para que se enfriase hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción bruta se diluyó con acetonitrilo y se adsorbió sobre sílice antes de una cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo al 5% en isohexano. El producto requerido se aisló como un aceite incoloro (220 mg, 0,445 mmol, 15% de rendimiento). LCMS, pureza del 100%: m/z 494,0, 496,0 [M+H]<sup>+</sup>.

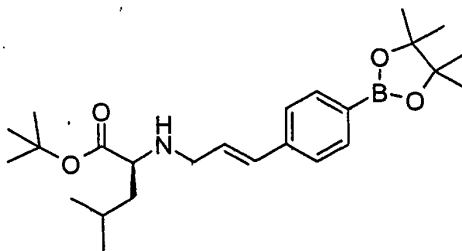
25 El *N*-alil-*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*L*-leucinato de ciclopentilo se preparó como se muestra a continuación.

30 Se añadieron juntos *N*-alil-*L*-leucinato de ciclopentilo (2 g, 8,36 mmol) y Boc-anhídrido (1,824 g, 8,36 mmol) a un vial que después se cerró con un septo. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre éter y agua. La fase orgánica se lavó secuencialmente con HCl 1 M, NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró al vacío para producir un aceite incoloro (2,66 g, 7,84 mmol, 94%). LCMS, pureza del 100%: m/z 340,2 [M+H]<sup>+</sup>.

El *N*-alil-*L*-leucinato de ciclopentilo se preparó como se muestra a continuación.

35 Una suspensión de hidróxido de litio hidrato (2,72 g, 64,7 mmol) y polvo de tamices 4A (15 g) se agitó en DMF (150 ml) durante 20 minutos. Se añadió el **intermedio 3a** (base libre) (6 g, 30,1 mmol) y se continuó la agitación durante 40 minutos. Entonces se añadió bromuro de alilo (3,13 ml, 36,1 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Una LCMS mostró la formación del producto con algo de producto dialquilado. La mezcla se filtró, se vertió sobre agua y se extrajo (x 3) con éter. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (x 3) y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se sometió a una cromatografía en columna eluyendo con EtOAc al 5% en hexanos. El producto se aisló como un aceite incoloro. Rendimiento = 4,34 g, 18,13 mmol, 60,2% de rendimiento. LCMS%: m/z 240,1 [M+H]<sup>+</sup>.

40

**Intermedio 9b: N-[(2E)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]prop-2-en-1-il]-L-leucinato de *tert*-butilo**

La ruta sintética para producir el **intermedio 9b** se muestra en el esquema 8.

- 5 Se añadieron bispinacolato de diboro (0,897 g, 3,53 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,120 g, 0,165 mmol) y KOAc (0,347 g, 3,53 mmol) a una disolución de N-[(2E)-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-il]-L-leucinato de *tert*-butilo (0,9 g, 2,354 mmol) en DMSO (5 ml) y el matraz se sometió al vacío y se rellenó con nitrógeno. La reacción entonces se calentó a 80 °C durante 3 horas. La reacción se vertió sobre agua (50 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas reunidas entonces se lavaron con agua (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío para producir un aceite negro. El material bruto se purificó mediante una cromatografía en columna y el producto se eluyó con EtOAc al 10% en i-hexano para producir un aceite amarillo (0,62 g, 1,444 mmol, 61,3% de rendimiento). LCMS: m/z 430 [M+H]<sup>+</sup>.
- 10

El N-[(2E)-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-il]-L-leucinato de *tert*-butilo se preparó como se muestra a continuación.

- 15 A una mezcla de (E)-3-(4-bromofenil)propenal (0,75 g, 3,20 mmol) y t-butil-L-leucinato (1,073 g, 4,80 mmol) se le añadió THF (20 ml), seguido de aproximadamente 5 g de polvo de tamices 4A. El recipiente se enjuagó con nitrógeno y se colocó en un baño de aceite precalentado a 60 °C durante 70 minutos, tras lo cual la reacción se completó. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se trató con Na(OAc)<sub>3</sub>BH (3,39 g, 15,99 mmol) en una única porción. Después de agitar durante 30 minutos, se añadió agua (1 ml) y MeOH (3 ml) para ayudar a la solubilidad. Después de agitar durante 40 minutos más, se consideró que la reacción se había completado mediante TLC (EtOAc al 20% en hexanos). Se añadió HCl 1 M (50 ml) a la mezcla, y después la mezcla se vertió sobre NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrajo con éter. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron al vacío antes de una purificación mediante una cromatografía en columna eluyendo con EtOAc del 10% al 20% en hexanos. Rendimiento = 1 g, 2,354 mmol, 73,6% de rendimiento. LCMS: m/z 382 [M+H]<sup>+</sup>.
- 20

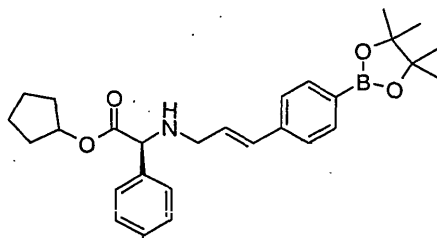
El (E)-3-(4-bromofenil)propenal se preparó como se indica a continuación.

- 25 A una disolución de (E)-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ol (1 g, 4,69 mmol) en DME (20 ml) se le añadió dióxido de manganeso (8,16 g, 94 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hr, se consideró que la reacción se había completado mediante TLC (EtOAc al 20% en hexanos). La mezcla se filtró a través de un lecho corto de Celite, lavando con DME (2 x 15 ml). Después de una evaporación al vacío se obtuvo un sólido incoloro. Rendimiento = 0,95 g, 4,50 mmol, 96% de rendimiento.

- 30 El (E)-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ol se preparó como se muestra a continuación.

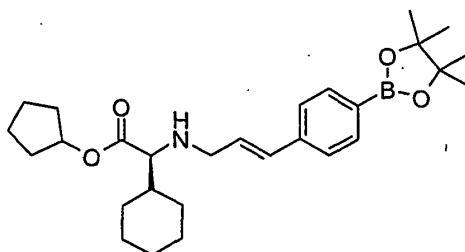
- 35 A una disolución del éster etílico del ácido (E)-3-(4-bromofenil)acrílico (13,5 g, 52,9 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno a -78 °C se le añadió gota a gota DIBAL en tolueno (159 ml, 159 mmol) a lo largo de 1 hr. Después de la adición, la disolución se agitó durante 1 hr más a la misma temperatura y luego se dejó que se calentase hasta -50 °C durante 5 minutos. Se añadió HCl 1 M (200 ml) gota a gota mientras se calentaba la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente. Después de agitar con rapidez durante 30 minutos a temperatura ambiente se añadió EtOAc (500 ml) y se recogió la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con más EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con más HCl 1 M y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se trituró en hexanos (100 ml) para producir un sólido blanco, se recogió mediante filtración y se lavó con hexanos (200 ml). Rendimiento = 9,8 g, 46,0 mmol, 87% de rendimiento.
- 40

**Intermedio 9c:** (2S)-fenil-((2E)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]prop-2-en-1-il)amino)etanoato de ciclopentilo



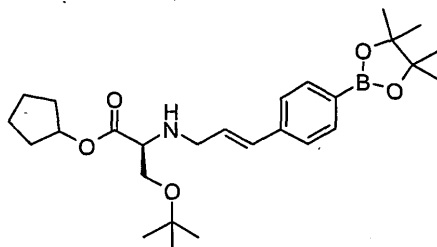
5 La ruta sintética para producir el **intermedio 9c** es similar al **intermedio 9b**, utilizando el **intermedio 3c** en el esquema 8. LCMS: m/z 462 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 9d:** (2S)-ciclohexil-((2E)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]prop-2-en-1-il)amino)etanoato de ciclopentilo



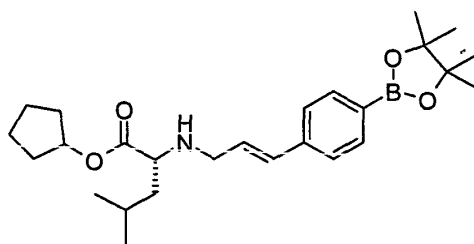
10 La ruta sintética para producir el **intermedio 9d** es similar al **intermedio 9b**, utilizando el **intermedio 3e** en el esquema 8. LCMS: m/z 468 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 9e:** O-terc-butyl-N-((2E)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]prop-2-en-1-il)-L-serinato de ciclopentilo



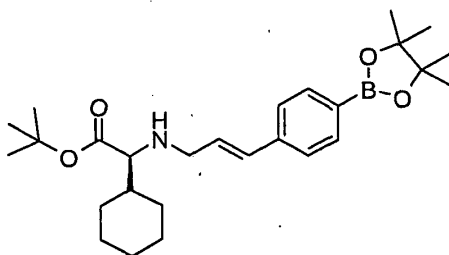
15 La ruta sintética para producir el **intermedio 9e** es similar al **intermedio 9b**, utilizando el **intermedio 3f** en el esquema 8. LCMS: m/z 472 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 9f:** N-((2E)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]prop-2-en-1-il)-D-leucinato de terc-butilo



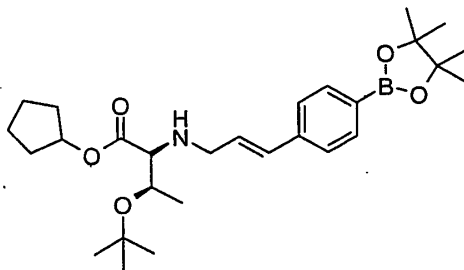
20 La ruta sintética para producir el **intermedio 9f** es similar al **intermedio 9b**, utilizando D-leucinato de ciclopentilo en el esquema 8. LCMS: m/z 442 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 9g:** (2*S*)-ciclohexil-(((2*E*)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]prop-2-en-1-il)amino)etanoato de *terc*-butilo



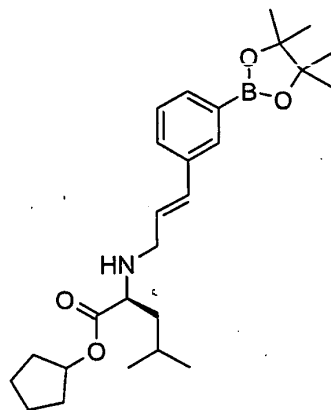
5 La ruta sintética para producir el **intermedio 9g** es similar al **intermedio 9b**, utilizando el **intermedio 3h** en el esquema 8. LCMS:  $m/z$  468  $[M+H]^+$ .

**Intermedio 9h:** *O-terc*-butil-*N*-{[(2*E*)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]prop-2-en-1-il]-*L*-treoninato de ciclopentilo



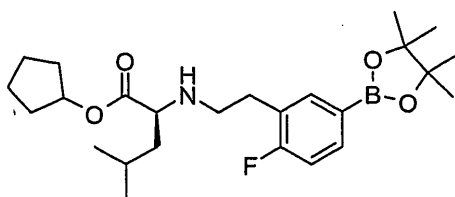
10 La ruta sintética para producir el **intermedio 9g** es similar al **intermedio 9b**, utilizando el **intermedio 3g** en el esquema 8. LCMS:  $m/z$  486  $[M+H]^+$ .

**Intermedio 10:** *N*-{[(2*E*)-3-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]prop-2-en-1-il]-*L*-leucinato de ciclopentilo



15 La ruta sintética para producir el **intermedio 10** es similar al **intermedio 9a**, utilizando 3-bromoyodobenceno en el esquema 7. LCMS:  $m/z$  442  $[M+H]^+$ .

**Intermedio 11a:** *N*-{[2-[2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etil]-*L*-leucinato de ciclopentilo



La ruta sintética para producir el **intermedio 11a** se muestra en el esquema 9.

Se reunieron *N*-(2-[2-fluoro-5-bromofenil]etil)-*L*-leucinato de ciclopentilo (450 mg, 1,124 mmol), bispinacolato de diboro (428 mg, 1,686 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (92 mg, 0,112 mmol) y acetato de potasio (276 mg, 2,81 mmol) en un recipiente seco y se purgó con N<sub>2</sub>. Se añadió DMSO (3 ml) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 18 hr para que se completase la reacción. La mezcla se repartió entre Et<sub>2</sub>O (50 ml) y agua (100 ml), y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (2 x 25 ml) y las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (3 x 100 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporaron al vacío para producir el producto bruto como un aceite amarillo. Una purificación mediante una cromatografía en columna (EtOAc al 5-10%/isohexano) produjo el producto (286 mg, 0,511 mmol, 45,5% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. m/z 448 [M+H]<sup>+</sup>.

El *N*-(2-[2-fluoro-5-bromofenil]etil)-*L*-leucinato de ciclopentilo se preparó como se indica a continuación.

Se disolvió (5-bromo-2-fluorofenil)acetaldehído (0,336 g, 1,548 mmol) en DCM (12 ml) y se trató con el **intermedio 3a** (0,719 g, 1,935 mmol). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 min y después se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (1,641 g, 7,74 mmol) de modo discontinuo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr para que se completase la reacción. La mezcla se extinguió con HCl 1 M, y después se neutralizó con una disolución de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla se diluyó con DCM (75 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (25 ml) y las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporaron al vacío para producir el producto bruto como un aceite amarillo. Una purificación mediante una cromatografía en columna (EtOAc al 5%/isohexano) produjo el producto (450 mg, 0,877 mmol, 56,6% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. m/z 400 [M+H]<sup>+</sup>.

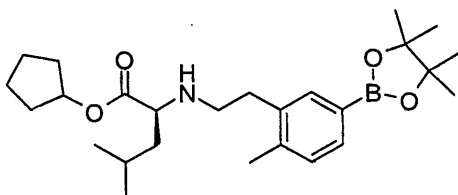
El (5-bromo-2-fluorofenil)acetaldehído se preparó como se indica a continuación.

Una disolución de 4-bromo-2-etnil-1-fluorobenceno (1,3 g, 3,23 mmol) en DCM (10 ml) se añadió gota a gota a lo largo de 30 min a una disolución de tetraacetato de plomo (1,434 g, 3,23 mmol) en TFA (5 ml) a 0 °C. Entonces se dejó que la mezcla se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 hr. Un análisis de TLC sugirió una reacción incompleta, de modo que la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 hr. La mezcla se vertió sobre agua (50 ml) y se agitó durante 10 minutos, después se extrajo con DCM (50 ml). La fase orgánica se lavó con una disolución de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml), salmuera (100 ml) y se evaporó al vacío para producir el producto bruto como un aceite amarillo. Una purificación mediante una cromatografía en columna (EtOAc al 0-5%/isohexano) produjo el producto (336 mg, 1,548 mmol, 47,9% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido.

El 4-bromo-2-etnil-1-fluorobenceno se preparó como se indica a continuación.

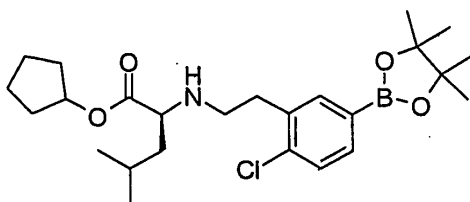
Se trató el bromuro de metiltrifenilfosfonio (6,60 g, 18,47 mmol) en THF (40 ml) gota a gota con LiHMDS 1 M (18,47 ml, 18,47 mmol) a -10 °C, y la disolución resultante se agitó a esta temperatura durante 30 min, y después se enfrió hasta -78 °C. Entonces se añadió gota a gota una disolución de 5-bromo-2-fluorobenzaldehído (2,5 g, 12,31 mmol) en THF (10 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante 10 min, después se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 3 hr más. La mezcla se vertió sobre agua (200 ml) y se extrajo en isohexano (2 x 200 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporaron al vacío para producir el producto bruto. Una purificación mediante una cromatografía en columna produjo el producto (1,34 g, 3,33 mmol, 27,1% de rendimiento) como un aceite incoloro transparente.

**Intermedio 11b:** *N*-(2-[2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etil)-*L*-leucinato de ciclopentilo



La síntesis del **intermedio 11b** es similar al **intermedio 11a** utilizando 5-bromo-2-metilbenzaldehído en el esquema 9. LCMS: m/z 444 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 11c:** *N*-(2-[2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etil)-*L*-leucinato de ciclopentilo

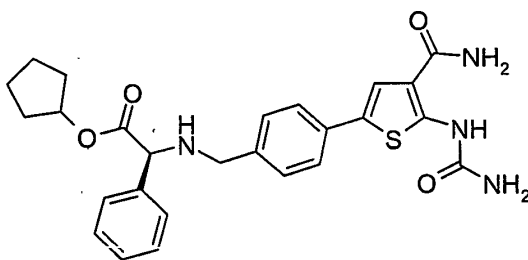


La síntesis del **intermedio 11c** es similar al **intermedio 11a** utilizando 5-bromo-2-clorobenzaldehído en el esquema 9. LCMS: m/z 464 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplos

5 Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de los compuestos específicos de la invención, y sus propiedades inhibitoras de IKK.

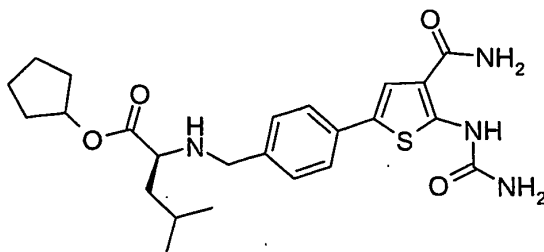
#### Ejemplo 1: (2S)-({4-[4-carbamoi-5-(carbamoilamino)-2-tienil]encil}amino)(fenil)acetato de ciclopentilo



10 LC/MS, pureza del 95%, m/z 493 [M+H]<sup>+</sup>; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ: 11,0 (1H, s), 7,8 (1H, s), 7,72 (2H, s a), 7,6 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,46 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,5-7,3 (5H, m), 7,0 (2H, s), 5,1 (1H, m), 4,2 (1H, s), 3,6 (2H, s), 3,0 (1H, s), 1,9-1,4 (8H, m).

15 A una disolución de la amida del ácido 5-(4-formilfenil)-2-ureidotiofen-3-carboxílico (**intermedio 2**) (0,15 g, 0,518 mmol) y del **intermedio 3c** (0,227 g, 1,037 mmol) en tetrahidrofurano (4,5 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió DIPEA (0,181 ml, 1,037 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante 5 minutos antes de la adición del ácido acético (1,5 ml). Después de agitar durante 10 minutos más se añadió MP-CNBH<sub>3</sub> (0,665 g, 1,556 mmol) y se dejó la reacción en agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas y después durante la noche. El MP-CNBH<sub>3</sub> se lavó con diclorometano, y los lavados y el filtrado reunidos se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en el volumen mínimo de metanol y pasó a través de una columna SCX de 5 g, eluyendo el producto con amoniaco al 1% en metanol. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo:isohexano 3:2 (75 mg, 49%).

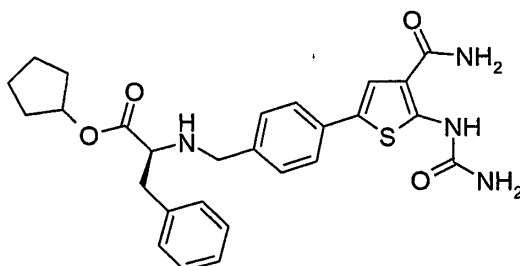
#### 20 Ejemplo 2: N-{4-[4-carbamoi-5-(carbamoilamino)-2-tienil]encil}-L-leucinato de ciclopentilo



A partir del **intermedio 2** y el **intermedio 3a**.

25 LC/MS, pureza del 99%, m/z 473 [M+H]<sup>+</sup>; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ: 10,9 (1H, s), 7,7 (1H, s), 7,62 (2H, s a), 7,46 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,0 (2H, s a), 5,1 (1H, m), 3,72 (1H, d, J = 13,7 Hz), 3,53 (1H, d, J = 12,9 Hz), 3,10 (1H, t, J = 7,1 Hz), 1,80-1,71 (3H, m), 1,68-1,33 (8H, m), 0,81 (3H, d, J = 8,7 Hz), 0,78 (3H, d, J = 8,8 Hz).

#### Ejemplo 3: N-{4-[4-carbamoi-5-(carbamoilamino)-2-tienil]encil}-L-fenilalaninato de ciclopentilo

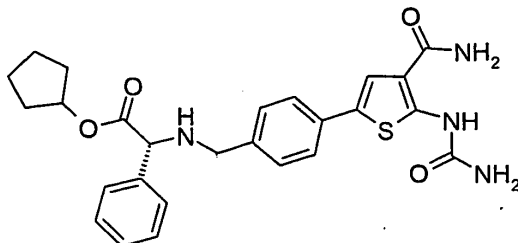


A partir del **intermedio 2** y el **intermedio 3d**.

LC/MS, pureza del 98%, m/z 507 [M+H]<sup>+</sup>; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ: 10,9 (1H, s), 7,7 (1H, s), 7,62 (2H, s a), 7,46 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,21 (5H, m), 7,0 (2H, s a), 5,0 (1H, m), 3,72 (1H, d, J = 13,7 Hz), 3,58 (1H, d, J = 12,9 Hz), 3,35 (1H, m), 2,90 (1H, dd, J = 7,3 Hz), 2,79 (1H, dd, J = 8,1 Hz), 1,80-1,71 (2H, m), 1,68-1,33 (6H, m).

5

**Ejemplo 4: (2R)-({4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]encil}amino)(fenil)acetato de ciclopentilo**

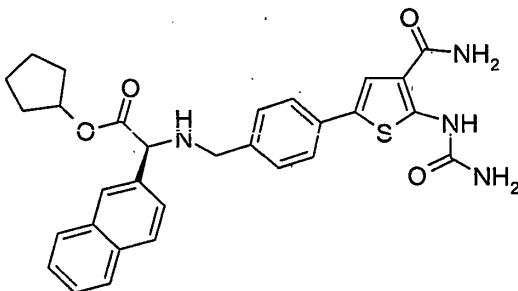


A partir del **intermedio 2** y del isómero (*R*) del **intermedio 3c**.

LC/MS, pureza del 95%, m/z 493 [M+H]<sup>+</sup>; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ: 11,0 (1H, s), 7,8 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,62 (2H, s a), 7,4 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,5-7,3 (7H, m), 7,0 (2H, s a), 5,15 (1H, m), 4,43 (1H, s), 3,7 (2H, s), 3,1 (1H, s), 1,9-1,4 (8H, m).

10

**Ejemplo 5: (2S)-({4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]encil}amino)(2-naftil)acetato de ciclopentilo**

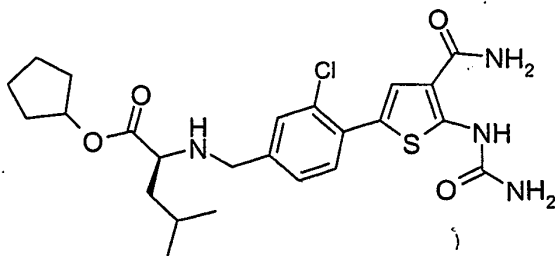


A partir del **intermedio 2** y del **intermedio 3b**.

LC/MS, pureza del 93%, m/z 543 [M+H]<sup>+</sup>; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ: 11,0 (1H, s), 7,8 (4H, m), 7,69 (1H, s), 7,65 (2H, s a), 7,55-7,43 (5H, m), 7,3 (2H, d, J = 13,4 Hz), 7,26 (1H, s a), 6,9 (2H, s a), 5,15 (1H, m), 4,43 (1H, s), 3,7 (2H, s), 3,1 (1H, s), 1,9-1,4 (8H, m).

15

**Ejemplo 6: N-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]-3-clorobencil}-L-leucinato de ciclopentilo**



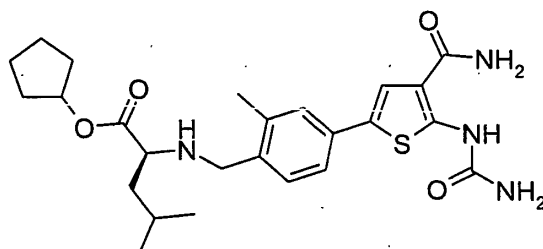
A un vial que contiene el **intermedio 5a** (62 mg, 0,138 mmol), el **intermedio 1** (33,1 mg, 0,125 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (14,48 mg, 0,013 mmol) se le añadió DME bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó y se añadió 1 ml de una disolución de bicarbonato de sodio acuosa. El vial de la reacción se colocó en un baño de aceite precalentado a 80 °C. Después de 2 hr, un análisis mostró la conversión completa al producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se vertió sobre agua, se extrajo en EtOAc y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua/salmuera antes de secar sobre sulfato de magnesio. El producto se purificó mediante una cromatografía en columna eluyendo con MeOH al 3-5% en DCM para producir 37,5 mg, 0,072 mmol, 57,8% de rendimiento.

25



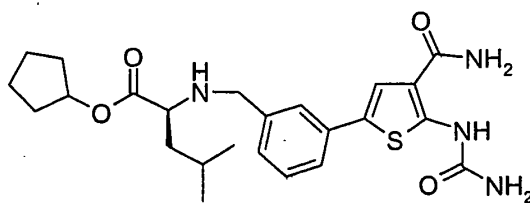
LC/MS, pureza del 98%,  $m/z$  507/509  $[M+H]^+$ ; RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ),  $\delta$ : 10,9 (1H, s), 7,7 (1H, s), 7,62 (2H, s a), 7,44 (2H, d,  $J = 8,7$  Hz), 7,29 (1H, s), 7,0 (2H, s a), 5,1 (1H, m), 3,72 (1H, d,  $J = 13,7$  Hz), 3,53 (2H, d,  $J = 12,9$  Hz), 3,10 (1H, t,  $J = 7,1$  Hz), 1,80-1,71 (2H, m), 1,68-1,33 (6H, m), 0,81 (3H, d,  $J = 8,7$  Hz), 0,78 (2H, d,  $J = 8,8$  Hz).

5 **Ejemplo 7: N-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]-3-metilbencil}-L-leucinato de ciclopentilo**



Se sintetizó mediante un procedimiento similar al **ejemplo 6** utilizando el **intermedio 5b**. LC/MS, pureza del 99%,  $m/z$  487  $[M+H]^+$ ; RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ),  $\delta$ : 11,0 (1H, s), 7,7 (1H, s), 7,7 (1H, s a), 7,3 (3H, m), 7,2 (1H, d,  $J = 7,7$  Hz), 7,0 (2H, s a), 5,1 (1H, m), 3,7 (1H, d,  $J = 13,1$  Hz), 3,5 (1H, d,  $J = 13,1$  Hz), 3,1 (1H, s a), 3,0 (1H, s a), 2,3 (3H, s), 1,8 (2H, m), 1,6 (7H, m), 1,4 (2H, m), 0,9 (3H, d,  $J = 6,6$  Hz), 0,8 (3H, d,  $J = 6,6$  Hz).

10 **Ejemplo 8: N-{3-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]bencil}-L-leucinato de ciclopentilo**

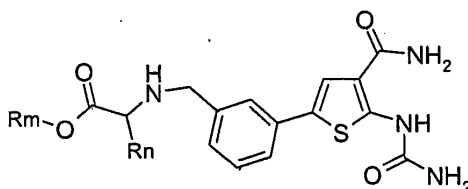


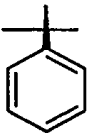
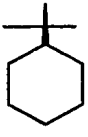
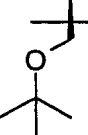

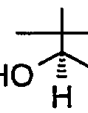
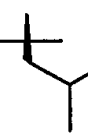

Un vial que contiene tetrakis(trifenilfosfina)paladio (99 mg, 0,085 mmol), el **intermedio 1** (22 mg, 0,854 mmol) y el **intermedio 4a** (313 mg, 0,939 mmol) se purgó con  $N_2$  y se añadió DME (seco, 12 ml). A la mezcla se le añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2,5 ml) y la mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C en un baño de aceite durante 4 hr. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se vertió sobre agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se redujeron hasta la sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna eluyendo con MeOH al 0-3% en DCM. El producto deseado (291 mg, 0,573 mmol, 67,1% de rendimiento) se aisló como un sólido de color amarillo pálido.

LC/MS, pureza del 100%,  $m/z$  473  $[M+H]^+$ , 472  $[M-H]^-$ ; RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ),  $\delta$ : 10,9 (1H, s), 7,7 (1H, s), 7,62 (2H, s a), 7,46 (1H, s), 7,25 (3H, m), 7,0 (2H, s a), 5,1 (1H, m), 3,72 (1H, d,  $J = 13,7$  Hz), 3,53 (2H, d,  $J = 12,9$  Hz), 3,10 (1H, t,  $J = 7,1$  Hz), 1,80-1,71 (2H, m), 1,68-1,33 (6H, m), 0,81 (3H, d,  $J = 8,7$  Hz), 0,78 (2H, d,  $J = 8,8$  Hz).

**Ejemplos 9-15**

25 Los siguientes ejemplos se sintetizaron de una manera similar al **ejemplo 8**, utilizando una diversidad de ésteres de aminoácidos según se detalla para los **intermedios 4b-4f**.

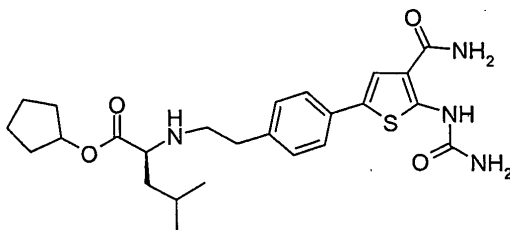


Ejemplo n°	Intermedio usado	R <sub>n</sub>	R <sub>m</sub>	Nombre	Pureza LCMS
9	4b		Ciclopentilo	(2S)-({3-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]bencil}amino)(fenil)acetato de ciclopentilo	pureza, 91%: m/z 493 [M+H] <sup>+</sup>
10	4c		Ciclopentilo	(2S)-({3-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]bencil}amino)(ciclohexil)acetato de ciclopentilo	pureza, 97%: m/z 499 [M+H] <sup>+</sup>
11	4d		Ciclopentilo	O- <i>terc</i> -butil-N-{3-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]bencil}-L-serinato de ciclopentilo	pureza, 98%: m/z 503 [M+H] <sup>+</sup>
12*	ejemplo 11		Ciclopentilo	N-{3-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]bencil}-L-serinato de ciclopentilo	pureza, 98%: m/z 447 [M+H] <sup>+</sup>
13	4e		Ciclopentilo	N-{3-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]bencil}-L-treoninato de ciclopentilo	pureza, 97%: m/z 461 [M+H] <sup>+</sup>
14	<i>terc</i> -butil-L-leucinato		<i>terc</i> -butilo	N-{3-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]bencil}-L-leucinato de <i>terc</i> -butilo	pureza, 96%: m/z 461 [M+H] <sup>+</sup>
15	4f		Ciclopentilo	N-{3-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]bencil}-L-valinato de ciclopentilo	pureza, 96%: m/z 459,5 [M+H] <sup>+</sup>

\* El **ejemplo 12** se preparó a partir del **ejemplo 11** utilizando el procedimiento experimental indicado a continuación.

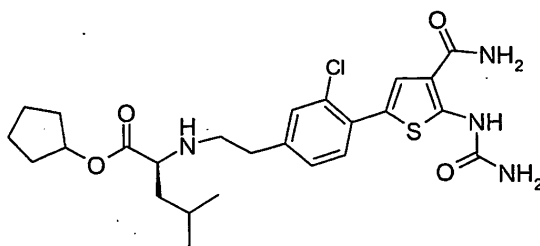
A una disolución del **ejemplo 11** (40 mg, 0,080 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0,4 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío y al residuo se le añadieron metanol y 2 gotas de ácido acético. La disolución se cargó sobre una columna SCX y el producto eluyó con amoniaco al 1% en metanol. La fracción de amoniaco se concentró al vacío para producir un aceite al cual se le añadió DCM e isohexano. Se obtuvo un sólido y se recogió mediante filtración (22 mg, 55% de rendimiento).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ: 11,0 (1H, s), 7,7 (1H, s), 7,7 (1H, s a), 7,4 (1H, s), 7,4 (1H, d), 7,3 (2H, m), 7,1 (1H, d), 6,9 (2H, s a), 5,1 (1H, m), 4,8 (1H, s a), 3,8 (1H, d), 3,6 (3H, m), 3,2 (1H, s a), 1,8 (2H, m), 1,6-1,4 (6H, m).

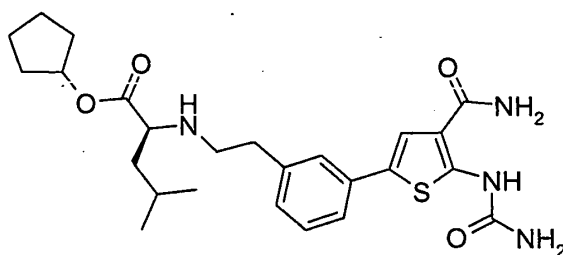
**Ejemplo 16: N-(2-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]fenil}etil)-L-leucinato de ciclopentilo**

Un vial cargado con el **intermedio 6a** (153 mg, 0,356 mmol), el **intermedio 1** (86 mg, 0,324 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (37,4 mg, 0,032 mmol) se purgó con nitrógeno. Se añadió DME (6 ml, seco) junto con NaHO<sub>3</sub> (1,0 ml, disolución acuosa saturada) y la reacción se calentó a 80 °C durante 3 hr. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se vertió sobre agua (50 ml). La extracción del producto con EtOAc (2 x 40 ml) fue seguida por el lavado de las capas orgánicas con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), y un secado sobre sulfato de magnesio. La eliminación del disolvente a presión reducida produjo un sólido oleoso marrón que estaba contaminado con óxido de trifenilfosfina. Una purificación mediante captura y liberación sobre SCX (eluyendo con MeOH) produjo 53 mg de un aceite naranja que sólo era 70% puro. El producto se purificó mediante una cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc al 50% en hexanos, para producir 42 mg (27%) de un polvo de color naranja pálido.

LC/MS, pureza del 96%, m/z 487 [M+H]<sup>+</sup>, 485 [M-H]<sup>-</sup>; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ: 10,9 (1H, s), 7,8 (2H, s), 7,44 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,29 (1H, s), 7,23 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,9 (2H, s a), 5,1 (1H, m), 3,10 (1H, t, J = 7,1 Hz), 2,6-2,79 (4H, m), 1,80-1,71 (3H, m), 1,68-1,33 (7H, m), 1,32 (1H, m), 0,81 (3H, d, J = 8,7 Hz), 0,78 (2H, d, J = 8,8 Hz).

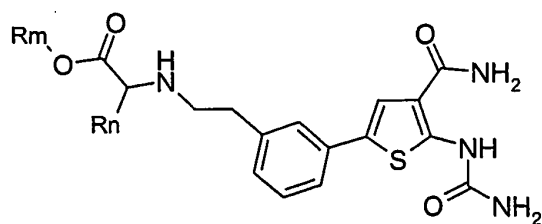
**Ejemplo 17: N-(2-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]-3-clorofenil}etil)-L-leucinato de ciclopentilo**

Se sintetizó mediante un procedimiento similar al **ejemplo 16** utilizando el **intermedio 6b**. LC/MS, pureza del 98%, m/z 522 [M+H]<sup>+</sup>; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ: 10,9 (1H, s), 7,8 (2H, s), 7,42 (1H, s), 7,29 (1H, s), 7,23 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,9 (2H, s a), 5,1 (1H, m), 3,10 (1H, t, J = 7,1 Hz), 2,6-2,79 (4H, m), 1,80-1,71 (3H, m), 1,68-1,33 (7H, m), 1,32 (1H, m), 0,81 (3H, d, J = 8,7 Hz), 0,78 (2H, d, J = 8,8 Hz).

**Ejemplo 18: N-(2-{3-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]fenil}etil)-L-leucinato de ciclopentilo**

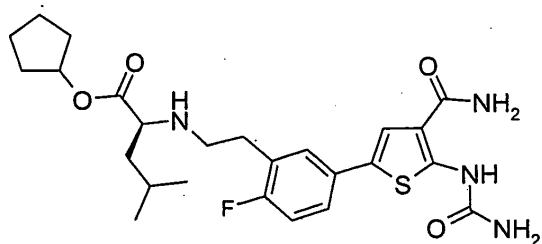
Se sintetizó mediante un procedimiento similar al **ejemplo 16** utilizando el **intermedio 6c**. LC/MS, pureza del 99%, m/z 487 [M+H]<sup>+</sup>; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ: 11,0 (1H, s), 7,7 (1H, s), 7,7 (1H, s a), 7,3 (4H, m), 7,1 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,0 (2H, s a), 5,1 (1H, m), 3,2 (1H, s a), 3,0 (1H, s a), 2,7 (4H, m), 1,8 (2H, m), 1,6 (7H, m), 1,3 (2H, m), 0,9 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,8 (3H, d, J = 6,6 Hz).

Los siguientes ejemplos se sintetizaron de una manera similar al **ejemplo 18** utilizando una diversidad de ésteres de aminoácidos según se detalla para los **intermedios 6d-6f**.

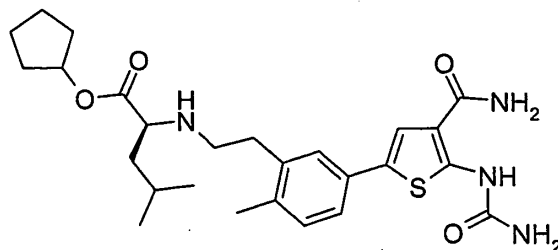


Ejemplo n°	Intermedio usado	R <sub>n</sub>	R <sub>m</sub>	Nombre	Pureza LCMS
19	6d		ciclopentilo	(2 <i>S</i> )-[(2-{3-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]fenil}etil)amino](fenil)acetato de ciclopentilo	pureza, 98%: m/z 507 [M+H] <sup>+</sup>
20	6e		ciclopentilo	<i>O</i> - <i>terc</i> -butil- <i>N</i> -(2-{3-[4-carbamoil-5-(carbamoulamino)-2-tienil]fenil}etil)- <i>L</i> -serinato de ciclopentilo	pureza, 95%: m/z 517 [M+H] <sup>+</sup>
21	6f		ciclopentilo	<i>O</i> - <i>terc</i> -butil- <i>N</i> -(2-{3-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]fenil}etil)- <i>L</i> -treoninato de ciclopentilo	pureza, 96%: m/z 531 [M+H] <sup>+</sup>

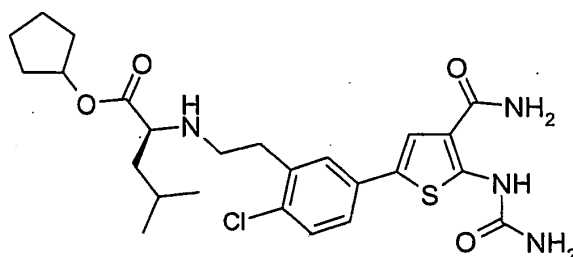
**Ejemplo 22: *N*-(2-{5-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]-2-fluorofenil}etil)-*L*-leucinato de ciclopentilo**



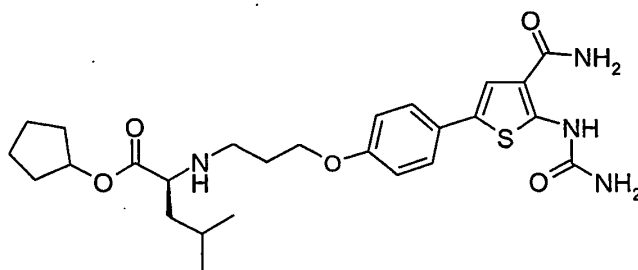
5 Se sintetizó mediante un procedimiento similar al **ejemplo 16** utilizando el **intermedio 11a**. LC/MS, pureza del 100%, m/z 505 [M+H]<sup>+</sup>; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ: 11,0 (1H, s), 7,6 (2H, s a), 7,4 (1H, m), 7,3 (1H, m), 7,3 (1H, m), 7,1 (1H, t), 6,9 (2H, s a), 5,0 (1H, m), 3,1 (1H, s), 2,7-2,5 (4H, m), 1,9 (1H, s a), 1,7 (2H, m), 1,6-1,4 (7H, m), 0,8 (3H, d), 0,8 (3H, d).

**Ejemplo 23: N-(2-{5-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]-2-metilfenil}etil)-L-leucinato de ciclopentilo**

Se sintetizó mediante un procedimiento similar al **ejemplo 16** utilizando el **intermedio 11b**. LC/MS, pureza del 97%, m/z 499,4 [M-H]<sup>-</sup>; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ: 11,0 (1H, s), 7,7 (2H, s a), 7,3 (2H, s a), 7,2 (1H, d), 7,1 (1H, d), 7,0 (2H, s a), 5,1 (1H, m), 3,2 (1H, m), 2,7 (4H, m), 2,2 (3H, s), 1,9 (1H, m), 1,8 (2H, m), 1,6 (7H, m), 1,4 (2H, m), 0,9 (3H, d), 0,8 (3H, d).

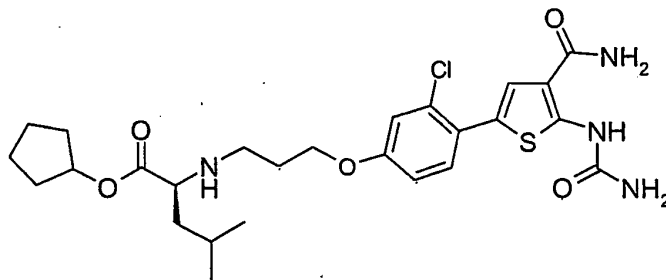
**Ejemplo 24: N-(2-{5-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]-2-clorofenil}etil)-L-leucinato de ciclopentilo**

Se sintetizó mediante un procedimiento similar al **ejemplo 16** utilizando el **intermedio 11c**. LC/MS, pureza del 96%, m/z 519,5 [M-H]<sup>-</sup>; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ: 11,0 (1H, s), 7,7 (1H, s), 7,7 (1H, s a), 7,5 (1H, d), 7,4 (1H, d), 7,4 (1H, dd), 7,3 (1H, s a), 7,0 (2H, s a), 5,1 (1H, m), 3,2 (1H, m), 2,8 (3H, m), 2,6 (1H, m), 2,0 (1H, s a), 1,8 (2H, m), 1,6 (7H, m), 1,3 (2H, m), 0,9 (3H, d), 0,8 (2H, m), 0,9 (3H, d).

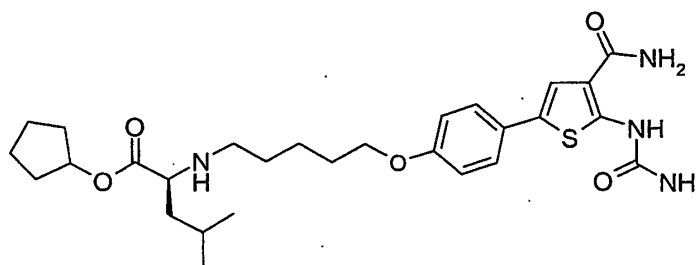
**Ejemplo 25: N-(3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]fenoxi}propil)-L-leucinato de ciclopentilo**

A una mezcla del **intermedio 7a** (0,2 g, 0,435 mmol), el **intermedio 1** (0,126 g, 0,479 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,050 g, 0,044 mmol) se le añadió DME (5 ml), seguido de 2 ml de una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla se purgó con nitrógeno y se colocó en un baño de aceite precalentado a 80 °C. Tras agitar a esta temperatura durante 3 hr, se consideró que la reacción se había completado mediante LC-MS. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con MeOH y se absorbió sobre sílice. El residuo se sometió a una cromatografía en columna, eluyendo con MeOH del 3% al 4% en DCM. El material entonces se sometió a una captura y liberación en SCX. Rendimiento = 0,11 g, 0,213 mmol, 48,9% de rendimiento.

LC/MS, pureza del 100%, m/z 517 [M+H]<sup>+</sup>, 515 [M-H]<sup>-</sup>; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ: 10,91 (1H, s), 7,61 (1H, s a), 7,52 (1H, s), 7,38 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,24 (1H, s a), 6,90 (3H, d, J = 8,8 Hz), 5,05 (1H, t, J = 5,9 Hz), 3,98 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,07 (1H, s a), 2,61 (1H, t, J = 6,6 Hz), 1,70-1,83 (4H, m), 1,49-1,61 (6H, m), 1,32 (2H, t, J = 7,1 Hz), 0,81 (6H, dd, J = 12,0, 6,6 Hz).

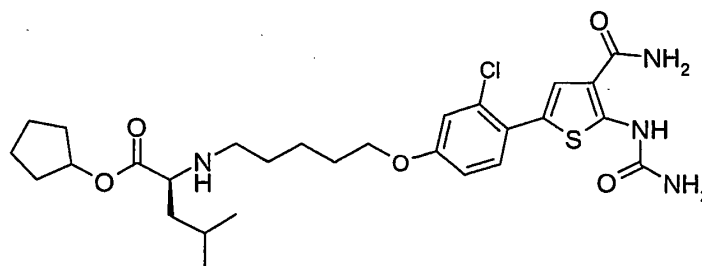
**Ejemplo 26: N-(3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]-3-clorofenoxi}propil)-L-leucinato de ciclopentilo**

5 Se sintetizó mediante un procedimiento similar al **ejemplo 25** utilizando el **intermedio 7b**. LC/MS, pureza del 98%, m/z 552 [M+H]<sup>+</sup>; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ: 10,98 (1H, s), 7,61 (1H, s a), 7,49 (1H, s), 7,41 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,27 (1H, s a), 7,07 (1H, m), 6,9 (2H, m), 5,08 (1H, m), 4,07 (2H, m), 3,05 (1H, m), 2,6 (1H, m), 1,8 (4H, m), 1,60-1,49 (7H, m), 1,3 (2H, m), 0,81 (3H, d, J = 8,4 Hz), 0,79 (3H, d, J = 8,7 Hz).

**Ejemplo 27: N-(5-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]fenoxi}pentil)-L-leucinato de ciclopentilo**

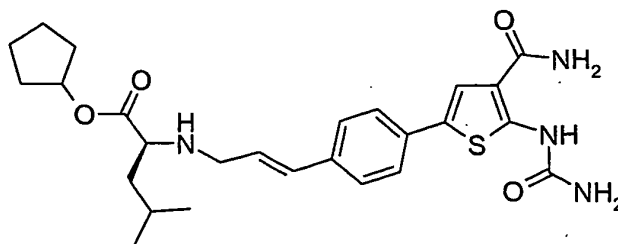
10 A una mezcla del **intermedio 8a** (600 mg, 1,231 mmol), el **intermedio 1** (361 mg, 1,231 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (142 mg, 0,123 mmol) se le añadió DME (8 ml). Después de la adición de una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 ml), la mezcla se purgó con nitrógeno y se colocó en un baño de aceite precalentado a 80 °C. Después de 4 hr se consideró que se había completado mediante LC-MS. La mezcla se diluyó con MeOH, se absorbió sobre sílice y se sometió a una cromatografía en columna eluyendo con MeOH del 3% al 5% en DCM. El producto se aisló después de una evaporación (0,305 g, 0,543 mmol, 44,1% de rendimiento).

15 LC/MS, pureza del 100%, m/z 545 [M+H]<sup>+</sup>; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ: 10,91 (1H, s), 7,60 (1H, s a), 7,52 (1H, s), 7,38 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,23 (1H, s a), 6,91 (3H, m), 5,05 (1H, t, J = 6,1 Hz), 3,92 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,06 (1H, m), 2,34 (1H, m), 1,72-1,80 (2H, m), 1,65 (3H, dd, J = 10,5, 6,1 Hz), 1,55 (3H, dd, J = 10,5, 7 Hz), 1,50-1,61 (3H, m), 1,38 (4H, d, J = 2,9 Hz), 1,30 (3H, t, J = 7,3 Hz), 0,81 (6H, dd, J = 11,0, 6,6 Hz).

**Ejemplo 28: N-(5-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]-3-clorofenoxi}pentil)-L-leucinato de ciclopentilo**

20 Se sintetizó mediante un procedimiento similar al **ejemplo 27** utilizando el **intermedio 8b**. LC/MS, pureza del 98%, m/z 580 [M+H]<sup>+</sup>; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ: 10,97 (1H, s), 7,69 (1H, s a), 7,45 (1H, s), 7,4 (1H, d, J = 13 Hz), 7,23 (1H, s a), 7,05 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,9 (3H, m), 5,1 (1H, m), 4,0 (2H, m), 3,05 (1H, m), 2,3 (1H, m), 1,75 (2H, m), 1,69-1,45 (9H, m), 1,44-1,22 (6H, m), 0,81 (3H, d, J = 8,4 Hz), 0,79 (3H, d, J = 8,7 Hz).

25

**Ejemplo 29: N-[(2E)-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]fenil}prop-2-en-1-il]-L-leucinato de ciclopentilo**

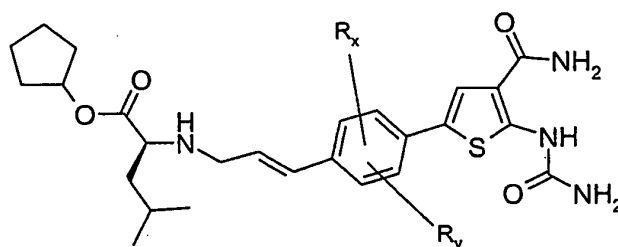
Se sintetizó mediante un procedimiento similar al **ejemplo 27** utilizando el **intermedio 9a**.

- 5 A una disolución de *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*N*-[(2*E*)-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]fenil}prop-2-en-1-il]-L-leucinato de ciclopentilo (**intermedio 9a**) (39 mg, 0,065 mmol) en diclorometano (1 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 hr. La mezcla de reacción se trató mediante la eliminación de los disolventes al vacío. El residuo se diluyó con metanol y se capturó mediante una cromatografía SCX, eluyendo el producto con amoniaco en metanol. Las fracciones de amoniaco se concentraron al vacío para producir un residuo oleoso. Este se suspendió en diclorometano y se añadió isohexano. Después de la eliminación del disolvente al vacío se obtuvo un sólido de color naranja pálido (24,3 mg, 0,049 mmol, 75%).

15 LC/MS, pureza del 100%, *m/z* 499,0 [M+H]<sup>+</sup>; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ: 11,0 (1H, s), 7,7 (1H, s), 7,6 (1H, s a), 7,4 (2H, d, *J* = 8,3 Hz), 7,3 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,2 (1H, s a), 6,9 (2H, s a), 6,4 (1H, d, *J* = 15,7 Hz), 6,2 (1H, m), 5,0 (1H, m), 3,3 (1H, H), 3,2 (2H, m), 1,8-1,7 (2H, m), 1,6-1,5 (7H, m), 1,3 (2H, m), 0,8 (6H, m).

**Ejemplos 30-40**

Los siguientes ejemplos se sintetizaron de una manera similar al **ejemplo 29** utilizando una diversidad de 4-bromoyodobencenos mono- y disustituídos disponibles en el mercado según se detalla para el **intermedio 9a** en el esquema 7.



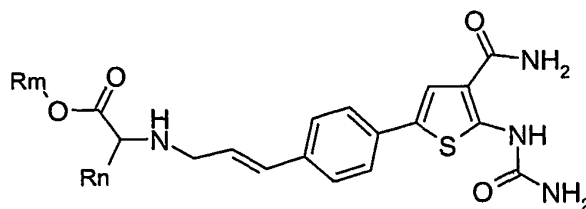
20

Ejemplo nº	R <sub>x</sub>	R <sub>y</sub>	Nombre	Pureza LC-MS
30	2-metilo	H	<i>N</i> -[(2 <i>E</i> )-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]-2-metilfenil}prop-2-en-1-il]-L-leucinato de ciclopentilo	Pureza, 97%: <i>m/z</i> 511,2 [M-H] <sup>+</sup>
31	2-fluoro	H	<i>N</i> -[(2 <i>E</i> )-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]-2-fluorofenil}prop-2-en-1-il]-L-leucinato de ciclopentilo	Pureza, 98%: <i>m/z</i> 515,2 [M-H] <sup>+</sup>
32	2-cloro	H	<i>N</i> -[(2 <i>E</i> )-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]-2-clorofenil}prop-2-en-1-il]-L-leucinato de ciclopentilo	Pureza, 98%: <i>m/z</i> 531 [M-H] <sup>+</sup>
33	3-metilo	H	<i>N</i> -[(2 <i>E</i> )-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]-3-metilfenil}prop-2-en-1-il]-L-leucinato de ciclopentilo	Pureza, 99%: <i>m/z</i> 513 [M+H] <sup>+</sup>
34	3-fluoro	H	<i>N</i> -[(2 <i>E</i> )-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]-3-fluorofenil}prop-2-en-1-il]-L-leucinato de ciclopentilo	Pureza, 94%: <i>m/z</i> 515,3 [M-H] <sup>+</sup>

Ejemplo nº	R <sub>x</sub>	R <sub>y</sub>	Nombre	Pureza LC-MS
35	3-cloro	H	<i>N</i> -[(2 <i>E</i> )-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]-3-clorofenil}prop-2-en-1-il]-L-leucinato de ciclopentilo	Pureza, 96%: m/z 531,2 [M-H] <sup>+</sup>
36	2-CF <sub>3</sub>	H	<i>N</i> -[(2 <i>E</i> )-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]-2-(trifluorometil)fenil}prop-2-en-1-il]-L-leucinato de ciclopentilo	Pureza, 98%: m/z 565,4 [M-H] <sup>+</sup>
37	2-fluoro	5-fluoro	<i>N</i> -[(2 <i>E</i> )-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]-2,5-difluorofenil}prop-2-en-1-il]-L-leucinato de ciclopentilo	Pureza, 98%: m/z 533,4 [M-H] <sup>+</sup>
38	2-fluoro	6-fluoro	<i>N</i> -[(2 <i>E</i> )-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]-2,6-difluorofenil}prop-2-en-1-il]-L-leucinato de ciclopentilo	Pureza, 100%: m/z 533,4 [M-H] <sup>+</sup>
39	3-CF <sub>3</sub>	H	<i>N</i> -[(2 <i>E</i> )-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]-3-(trifluorometil)fenil}prop-2-en-1-il]-L-leucinato de ciclopentilo	Pureza, 97%: m/z 565,4 [M-H] <sup>+</sup>
40	2-metilo	6-metilo	<i>N</i> -[(2 <i>E</i> )-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]-2,6-dimetilfenil}prop-2-en-1-il]-L-leucinato de ciclopentilo	Pureza, 96%: m/z 525 [M-H] <sup>+</sup>

## Ejemplos 41-48

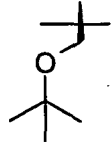
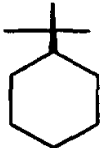
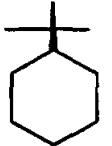

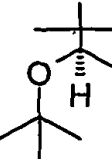
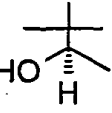
Los siguientes ejemplos se sintetizaron de una manera similar al **ejemplo 27** utilizando una diversidad de ésteres de aminoácidos según se detalla para los **intermedios 9b-9h** en el esquema 8.



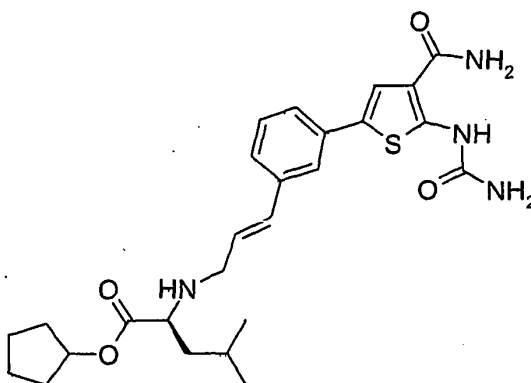
5

Ejemplo nº	Intermedio usado	R <sub>n</sub>	R <sub>m</sub>	Nombre	Pureza LCMS
41	9c		ciclopentilo	(2 <i>S</i> )-{[(2 <i>E</i> )-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]fenil}prop-2-en-1-il]amino}(fenil)acetato de ciclopentilo	pureza, 97%: m/z 519 [M+H] <sup>+</sup>
42	9d		terc-butilo	<i>N</i> -[(2 <i>E</i> )-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]fenil}prop-2-en-1-il]-L-leucinato de <i>terc</i> -butilo	pureza, 99%: m/z 487 [M+H] <sup>+</sup>



Ejemplo n°	Intermedio usado	R <sub>n</sub>	R <sub>m</sub>	Nombre	Pureza LCMS
43	9e		ciclopentilo	<i>O</i> - <i>tert</i> -butil- <i>N</i> -[(2 <i>E</i> )-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]fenil}prop-2-en-1-il]- <i>L</i> -serinato de ciclopentilo	pureza, 100%: m/z 529 [M+H] <sup>+</sup>
44	9d		ciclopentilo	(2 <i>S</i> )-{[(2 <i>E</i> )-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]fenil}prop-2-en-1-il]amino}(ciclohexil)etanoato de ciclopentilo	pureza, 99%: m/z 525 [M+H] <sup>+</sup>
45	9g		terc-butilo	(2 <i>S</i> )-{[(2 <i>E</i> )-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]fenil}prop-2-en-1-il]amino}(ciclohexil)etanoato de <i>tert</i> -butilo	pureza, 95%: m/z 511 [M-H] <sup>+</sup>
46	9f		ciclopentilo	<i>N</i> -[(2 <i>E</i> )-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]fenil}prop-2-en-1-il]- <i>D</i> -leucinato de ciclopentilo	pureza, 97%: m/z 497 [M-H] <sup>+</sup>
47	9h		ciclopentilo	<i>O</i> - <i>tert</i> -butil- <i>N</i> -[(2 <i>E</i> )-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]fenil}prop-2-en-1-il]- <i>L</i> -treoninato de ciclopentilo	pureza, 97%: m/z 543 [M+H] <sup>+</sup>
48	ejemplo 47		ciclopentilo	<i>N</i> -[(2 <i>E</i> )-3-{4-[4-carbamol-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]fenil}prop-2-en-1-il]- <i>L</i> -treoninato de ciclopentilo	pureza, 98%: m/z 485 [M-H] <sup>+</sup>

Ejemplo 49: *N*-[(2*E*)-3-{3-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]fenil}prop-2-en-1-il]-*L*-leucinato de ciclopentilo



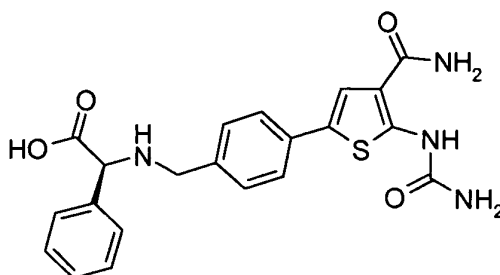
Se sintetizó mediante un procedimiento similar al **ejemplo 16** utilizando los **intermedios 10**. LC/MS, pureza del 98%, m/z 499,2 [M+H]<sup>+</sup>; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ: 11,0 (1H, s), 7,7 (1H, s), 7,6 (1H, s a), 7,5 (1H, s), 7,3 (3H, m), 7,2 (1H, m), 6,9 (2H, s a), 6,5 (1H, d), 6,3 (1H, m), 5,0 (1H, m), 3,3 (1H, m), 3,2 (1H, m), 2,1 (1H, s a), 1,8 (2H, m a), 1,7-1,5 (7H, m), 1,4 (2H, m), 0,8 (6H, m).

5 Datos de RMN

Ejemplo nº	Asignación RMN
9	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ), δ: 11,0 (1H, s), 7,7 (1H, s), 7,7 (1H, s a), 7,4 (1H, s), 7,4-7,2 (7H, m), 7,1 (1H, d), 6,9 (2H, s a), 5,0 (1H, m), 4,2 (1H, d), 3,6 (2H, d a), 3,0 (1H, m), 1,8-1,3 (8H, m).
10	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ), δ: 11,0 (1H, s), 7,7 (1H, s), 7,7 (1H, s a), 7,4 (1H, s), 7,4 (1H, d), 7,3 (1H, t), 7,3 (1H, s a), 7,1 (1H, d), 6,9 (2H, s a), 5,0 (1H, m), 3,8 (1H, d), 3,5 (1H, d), 2,8 (1H, m), 2,3 (1H, m), 1,9-1,4 (12H, m), 1,2-0,9 (5H, m).
11	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ), δ: 11,0 (1H, s), 7,7 (1H, s), 7,7 (1H, s a), 7,4 (1H, s), 7,4 (1H, d), 7,3 (2H, m), 7,1 (1H, d), 6,9 (2H, s a), 5,0 (1H, m), 3,8 (1H, d), 3,6 (1H, d), 3,4 (2H, m), 3,2 (1H, s a), 1,8 (2H, m), 1,7-1,5 (6H, m), 1,0 (9H, s).
12	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ), δ: 11,0 (1H, s), 7,7 (1H, s), 7,7 (1H, s a), 7,4 (1H, s), 7,4 (1H, d), 7,3 (2H, m), 7,1 (1H, d), 6,9 (2H, s a), 5,1 (1H, m), 4,8 (1H, s a), 3,8 (1H, d), 3,6 (3H, m), 3,2 (1H, s a), 1,8 (2H, m), 1,6-1,4 (6H, m)-
13	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ), δ: 11,0 (1H, s), 7,7 (1H, s), 7,7 (1H, s a), 7,4 (1H, s), 7,4 (1H, d), 7,3 (2H, m), 7,1 (1H, d), 6,9 (2H, s a), 5,0 (1H, m), 4,8 (1H, s a), 3,8 (2H, m), 3,6 (1H, d), 2,9 (1H, s a), 1,8 (2H, m), 1,6-1,4 (6H, m), 1,1 (3H, d)-
14	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ), δ: 11,0 (1H, s), 7,7 (2H, s), 7,5 (1H, s a), 7,4 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,3 (2H, m), 7,2 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,0 (2H, s a), 3,8 (1H, d), 3,6 (1H, d), 3,0 (1H, t), 2,5 (2H, m), 1,8 (1H, septete), 1,4 (9H, s), 1,4 (1H, m), 0,9 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,8 (3H, d, J = 6,6 Hz).
15	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ), δ: 11,0 (1H, s), 7,7 (2H, s a), 7,4 (1H, s), 7,3 (1H, d), 7,2 (1H, t), 7,1 (1H, d), 6,9 (2H, s a), 5,0 (1H, m), 3,7 (1H, d), 3,5 (1H, d), 2,8 (1H, s a), 2,3 (1H, s a), 1,8 (3H, m), 1,6-1,4 (6H, m), 0,8 (6H, m).
19	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ), δ: 11,0 (1H, s), 7,7 (1H, s), 7,6 (1H, s a), 7,3-7,2 (8H, m), 7,0 (1H, d), 7,0 (2H, s a), 5,0 (1H, m), 4,3 (1H, s), 2,8-2,6 (4H, m), 1,8-1,6 (2H, m), 1,6-1,2 (6H, m).
20	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ), δ: 11,0 (1H, s), 7,7 (1H, s), 7,7 (1H, s a), 7,3 (4H, m), 7,0 (1H, d), 6,9 (2H, s a), 5,0 (1H, m), 3,4 (1H, m), 3,3 (1H, m), 3,2 (1H, s a), 2,8 (1H, m), 2,6 (3H, m), 1,8 (1H, s a), 1,7 (2H, m), 1,6-1,4 (6H, m), 1,0 (9H, s).
21	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ), δ: 11,0 (1H, s), 7,7 (1H, s), 7,6 (1H, s a), 7,3 (4H, m), 7,0 (1H, d), 6,9 (2H, s a), 5,0 (1H, m), 3,8 (1H, m), 3,0 (1H, s a), 2,7 (1H, m), 2,6 (2H, m), 2,5 (1H, m), 1,8 (2H, m), 1,6-1,4 (6H, m), 1,1 (3H, d), 1,0 (9H, s).
30	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ), δ: 11,0 (1H, s), 7,7 (1H, s a), 7,5 (1H, d), 7,3 (1H, d), 7,3 (2H, s a), 7,0 (2H, s a), 6,7 (1H, d), 6,1 (1H, m), 5,1 (1H, m), 3,4 (1H, m), 3,2 (2H, m), 3,0 (1H, s a), 2,3 (3H, s), 1,8 (2H, m), 1,6 (7H, m), 1,4 (2H, m), 0,9 (3H, d), 0,8 (3H, d).
31	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ), δ: 11,0 (1H, s), 7,8 (1H, s), 7,7 (1H, s a), 7,6 (1H, m), 7,4 (2H, s a), 7,3 (1H, m), 7,0 (2H, s a), 6,6 (1H, d, J = 16,1 Hz), 6,4 (1H, m), 5,1 (1H, m), 3,4 (1H, m), 3,2 (2H, m), 2,2 (1H, s a), 1,8 (2H, m), 1,6 (7H, m), 1,4 (2H, m), 0,9 (3H, d), 0,8 (3H, d).
32	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ), δ: 11,0 (1H, s), 7,8 (1H, s), 7,7 (1H, d), 7,7 (1H, s a), 7,5 (1H, d), 7,4 (1H, dd), 7,4 (1H, s a), 7,0 (2H, s a), 6,8 (1H, d), 6,3 (1H, m), 5,1 (1H, m), 3,4 (1H, m), 3,2 (2H, m), 2,2 (1H, s a), 1,8 (2H, m), 1,6 (7H, m), 1,4 (2H, m), 0,9 (3H, d), 0,8 (3H, d).
34	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ), δ: 11,1 (1H, s), 7,8 (1H, s), 7,8 (1H, s a), 7,6 (1H, m), 7,3 (3H, m), 7,0 (2H, s a), 6,5 (1H, d), 6,4 (1H, m), 5,1 (1H, m), 3,4 (1H, m), 3,2 (2H, m), 2,1 (1H, s a), 1,8 (2H, m), 1,6 (7H, m), 1,4 (2H, m), 0,9 (3H, d), 0,8 (3H, d).
35	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ), δ: 11,0 (1H, s), 7,8 (1H, s a), 7,7 (1H, s), 7,5 (2H, m), 7,4 (1H, d), 7,3 (1H, s a), 7,0 (2H, s a), 6,5 (1H, d), 6,4 (1H, m), 5,1 (1H, m), 3,4 (1H, m), 3,2 (2H, m), 2,1 (1H, s a), 1,8 (2H, m), 1,6 (7H, m), 1,4 (2H, m), 0,9 (3H, d), 0,8 (3H, d).

Ejemplo nº	Asignación RMN
36	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ), $\delta$ : 11,0 (1H, s), 7,9 (1H, s), 7,8 (1H, d), 7,8 (1H, s), 7,7 (1H, s a), 7,7 (1H, d), 7,4 (1H, s a), 7,0 (2H, s a), 6,7 (1H, d), 6,4 (1H, m), 5,1 (1H, m), 3,4 (1H, m), 3,2 (2H, m), 2,1 (1H, s a), 1,8 (2H, m), 1,6 (7H, m), 1,4 (2H, m), 0,9 (3H, d), 0,8 (3H, d).
37	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ), $\delta$ : 11,1 (1H, s), 7,9 (1H, s), 7,7 (1H, s a), 7,6 (1H, dd), 7,4 (1H, dd), 7,4 (1H, s a), 7,0 (2H, s a), 6,6 (1H, d), 6,5 (1H, m), 5,1 (1H, m), 3,4 (1H, m), 3,2 (2H, m), 2,1 (1H, s a), 1,8 (2H, m), 1,6 (7H, m), 1,4 (2H, m), 0,9 (3H, d), 0,8 (3H, d).
38	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ), $\delta$ : 11,0 (1H, s), 7,9 (1H, s), 7,6 (1H, s a), 7,4 (1H, s a), 7,2 (2H, m), 7,1 (1H, s a), 7,0 (1H, s a), 6,5 (2H, m), 5,1 (1H, m), 3,4 (1H, m), 3,2 (2H, m), 2,2 (1H, s a), 1,8 (2H, m), 1,6 (7H, m), 1,4 (2H, m), 0,9 (3H, d), 0,8 (3H, d).
39	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ), $\delta$ : 11,0 (1H, s), 7,8 (1H, s), 7,7 (1H, s a), 7,7 (1H, d), 7,5 (1H, d), 7,3 (1H, s), 7,3 (1H, s a), 7,0 (2H, s a), 6,6 (1H, d), 6,5 (1H, m), 5,1 (1H, m), 3,4 (1H, m), 3,2 (2H, m), 2,2 (1H, s a), 1,8 (2H, m), 1,6 (7H, m), 1,4 (2H, m), 0,9 (3H, d), 0,8 (3H, d).
40	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ), $\delta$ : 11,0 (1H, s), 7,7 (2H, s a), 7,3 (1H, s a), 7,2 (2H, s), 7,0 (2H, s a), 6,4 (1H, d), 5,7 (1H, m), 5,1 (1H, m), 3,4 (1H, m), 3,2 (2H, m), 2,3 (6H, s), 2,2 (1H, s a), 1,8 (2H, m), 1,6 (7H, m), 1,4 (2H, m), 0,9 (3H, d), 0,8 (3H, d).
41	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ), $\delta$ : 11,0 (1H, s), 7,7 (1H, s), 7,7 (1H, s a), 7,5-7,3 (10H, m), 7,0 (2H, s a), 6,5 (1H, d), 6,3 (1H, m), 5,07 (1H, m), 4,3 (1H, m), 3,3 (2H, s a), 1,8-1,4 (8H, m).
43	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ), $\delta$ : 11,0 (1H, s), 7,7 (1H, s), 7,6 (1H, s a), 7,5 (2H, d), 7,4 (2H, d), 7,3 (1H, s a), 7,0 (2H, s a), 6,5 (1H, d), 6,3 (1H, m), 5,1 (1H, m), 3,5 (1H, m), 3,4 (1H, m), 3,3 (1H, m), 3,2 (2H, m), 1,8-1,50 (8H, m), 1,09 (9H, s).
44	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ), $\delta$ : 11,0 (1H, s), 7,8 (1H, s), 7,7 (1H, s a), 7,5 (2H, d), 7,4 (2H, d), 7,3 (1H, s a), 7,0 (2H, s a), 6,5 (1H, d), 6,3 (1H, m), 5,1 (1H, m), 3,2 (1H, m), 2,9 (2H, s a), 1,9-1,5 (13H, m), 1,2-0,9 (6H, m).
45	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ), $\delta$ : 11,0 (1H, s), 7,3 (1H, s), 7,7 (1H, s a), 7,5 (2H, d), 7,4 (2H, d), 7,32 (1H, s a), 7,0 (2H, s a), 6,5 (1H, d), 6,2 (1H, m), 3,4 (1H, m), 3,2 (1H, m), 2,8 (1H, s a), 1,9 (1H, s a), 1,8-1,5 (10H, m), 1,4 (9H, s).
46	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ), $\delta$ : 11,0 (1H, s), 7,7 (1H, s), 7,6 (1H, s a), 7,5 (2H, d), 7,4 (2H, d), 7,3 (1H, s a), 7,0 (2H, s a), 6,5 (1H, d), 6,25 (1H, m), 5,1 (1H, m), 3,3 (1H, m), 3,2 (2H, m), 1,7 (1H, sept.), 1,87-1,5 (8H, m), 1,4 (2H, m), 0,9 (3H, d), 0,8 (3H, d).
47	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ), $\delta$ : 11,0 (1H, s), 7,7 (1H, s), 7,6 (1H, s a), 7,5 (2H, d), 7,4 (2H, d), 7,32 (1H, s a), 7,0 (2H, s a), 6,5 (1H, d), 6,3 (1H, m), 5,1 (1H, m), 3,9 (1H, m), 3,3 (1H, m), 3,2 (1H, m), 3,1 (1H, s a), 1,8-1,5 (8H, m), 1,1 (3H, d), 1,09 (9H, s).
48	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ), $\delta$ : 11,0 (1H, s), 7,7 (1H, s), 7,6 (1H, s a), 7,5 (2H, d), 7,4 (2H, d), 7,3 (1H, s a), 7,0 (2H, s a), 6,5 (1H, d), 6,27 (1H, m), 5,1 (1H, m), 4,7 (1H, s a), 3,8 (1H, m), 3,4 (1H, m), 3,2 (1H, m), 3,0 (1H, m), 1,8-1,5 (8H, m), 1,1 (3H, d).

**Preparación 50: Ácido (2S)-({4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]bencil}amino)(fenil)acético**

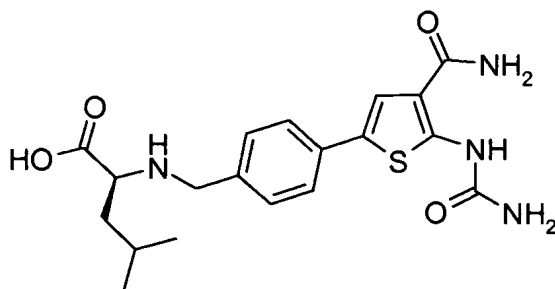


LC/MS, pureza del 96%,  $m/z$  425  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 11,0 (1H, s a), 7,7 (1H, s), 7,6 (1H, s a), 7,5 (2H, m), 7,4-7,3 (8H, m), 6,9 (2H, m), 4,2 (1H, s), 3,7 (2H, q,  $J = 13,9$  y  $6,6$  Hz).

- 5 A una disolución de (2S)-({4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]bencil}amino)(fenil)acetato de ciclopentilo (**ejemplo 1**) (50 mg, 102 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se le añadió LiOH 1,0 M ac. (0,508 ml, 508 mmol). La reacción se agitó a una temperatura del baño de aceite de 40 °C. Después de 4 hr, una LC-MS indicó que se había completando en 90%. Se retiró el calentamiento y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío, y al residuo se le añadió agua (2 ml). Se añadieron 5 gotas de ácido acético a la disolución y precipitó un sólido. El sólido se recogió mediante filtración y se lavó secuencialmente con agua, etanol y éter dietílico antes de secar a presión reducida (26 mg, 60%).

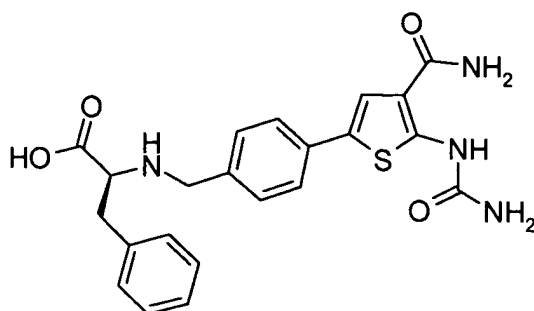
Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar al **ejemplo 50**. Cuando fue necesario, los compuestos se purificaron mediante HPLC preparativa para lograr una buena pureza.

- 10 **Preparación 51: N-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]bencil}-L-leucina**

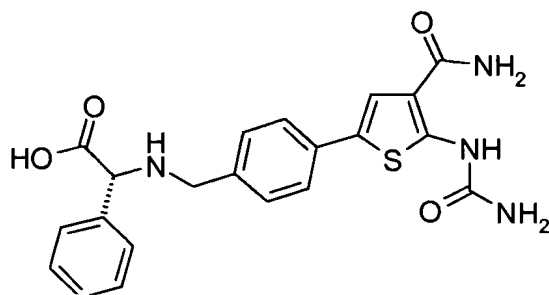


A partir del **ejemplo 2**. LC/MS, pureza del 99%, m/z 405 [M+H]<sup>+</sup>.

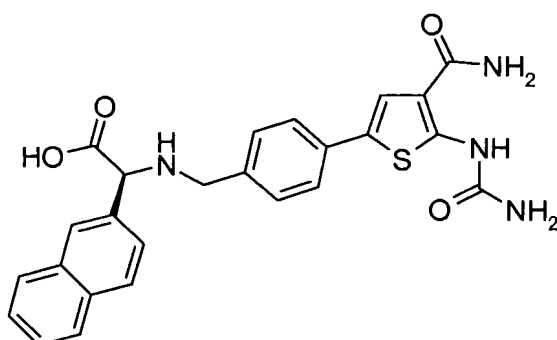
- Preparación 52: N-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]bencil}-L-fenilalanina**



- 15 A partir del **ejemplo 3**. LC/MS, pureza del 98%, m/z 439 [M+H]<sup>+</sup>.

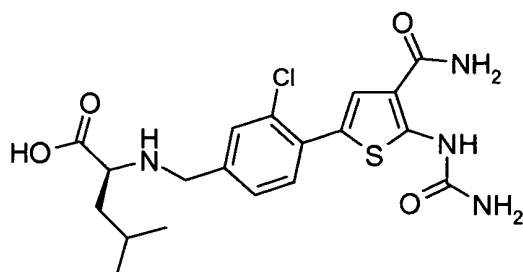
**Preparación 53: Ácido (2R)-({4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]bencil}amino)(fenil)acético**

A partir del **ejemplo 4**. LC/MS, pureza del 95%, m/z 425 [M+H]<sup>+</sup>.

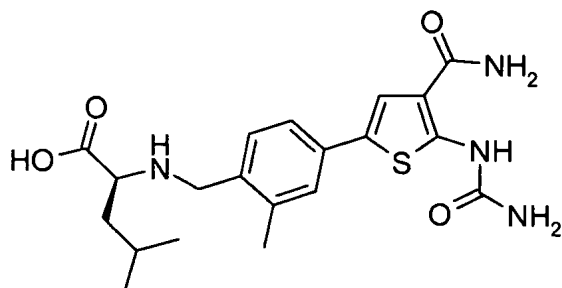
**Preparación 54: Ácido (2S)-({4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]bencil}amino)(2-naftil)acético**

5

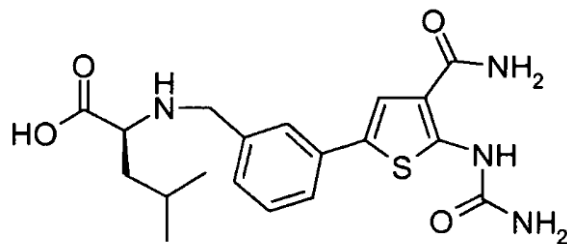
A partir del **ejemplo 5**. LC/MS, pureza del 98%, m/z 475 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación 55: N-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]-3-clorobencil}-L-leucina**

A partir del **ejemplo 6**. LC/MS, pureza del 98%, m/z 508 [M+H]<sup>+</sup>.

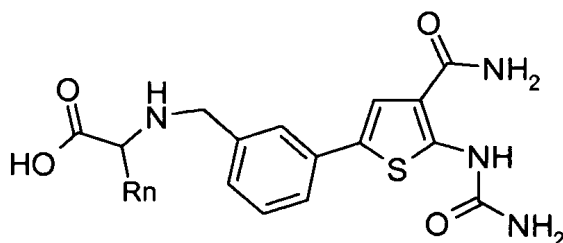
**10 Preparación 56: N-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]-2-metilbencil}-L-leucina**

A partir del **ejemplo 7**. LC/MS, pureza del 92%, m/z 417 [M-H]<sup>+</sup>.

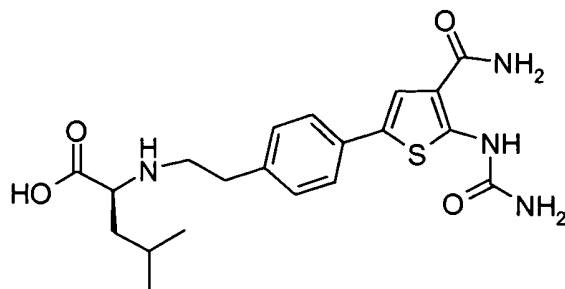
**Preparación 57: N-{3-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]bencil}-L-leucina**

A partir del **ejemplo 8**. LC/MS, pureza del 98%, m/z 405 [M+H]<sup>+</sup>.

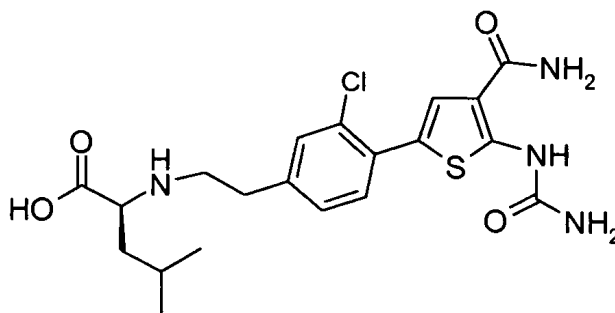
5 Las siguientes preparaciones se prepararon de una manera similar a la **preparación 50**. Cuando fue necesario, los compuestos se purificaron mediante HPLC para lograr una buena pureza.



Preparación nº	Ejemplo nº	R <sub>n</sub>	Nombre	Pureza LC-MS
58	9		Ácido (2S)-({3-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]bencil}amino)(fenil)acético	Pureza, 96%: m/z 425 [M+H] <sup>+</sup>
59	10		Ácido (2S)-({3-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]bencil}amino)(ciclohexil)acético	Pureza, 94%: m/z 431 [M+H] <sup>+</sup>
60	11		O- <i>tert</i> -butil-N-{3-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]bencil}-L-serina	Pureza, 100%: m/z 435 [M+H] <sup>+</sup>
61	13		N-{3-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]bencil}-L-treonina	Pureza, 97%: m/z 393 [M+H] <sup>+</sup>
62	15		Ciclopentil-N-{3-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]bencil}-L-valina	Pureza, 91%: m/z 391 [M+H] <sup>+</sup>

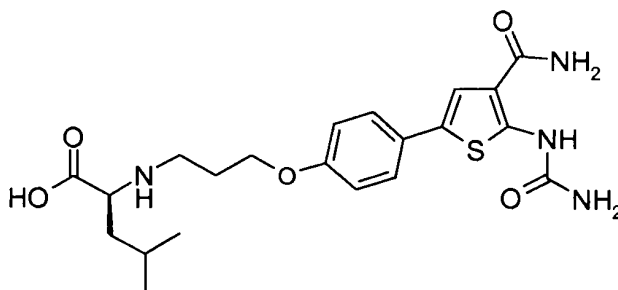
**Preparación 63: N-(2-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]fenil}etil)-L-leucina**

A partir del **ejemplo 16**. LC/MS, pureza del 96%, m/z 487 [M+H]<sup>+</sup>.

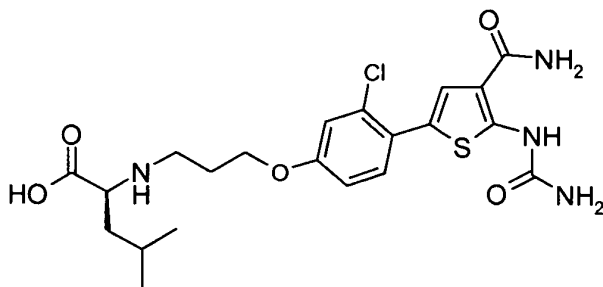
**Preparación 64: N-(2-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]-3-clorofenil}etil)-L-leucina**

5

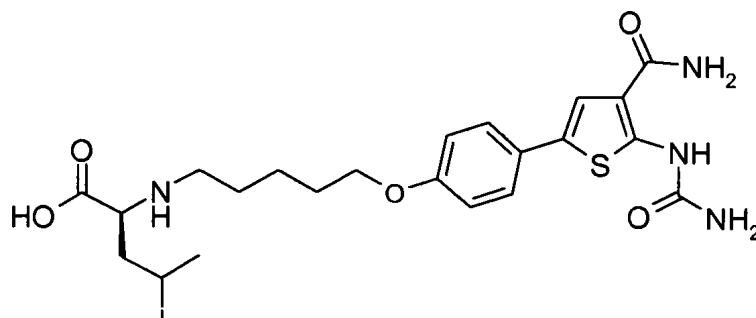
A partir del **ejemplo 17**. LC/MS, pureza del 98%, m/z 522 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación 65: N-(3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]fenoxi}propil)-L-leucina**

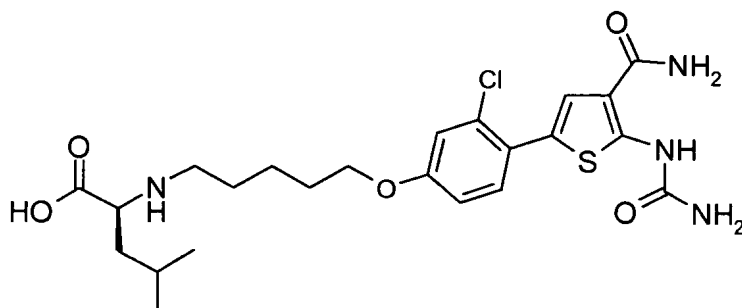
A partir del **ejemplo 25**. LC/MS, pureza del 100%, m/z 517 [M+H]<sup>+</sup>.

**10 Preparación 66: N-(3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]-3-clorofenoxi}propil)-L-leucina**

A partir del **ejemplo 26**. LC/MS, pureza del 100%, m/z 552 [M+H]<sup>+</sup>.

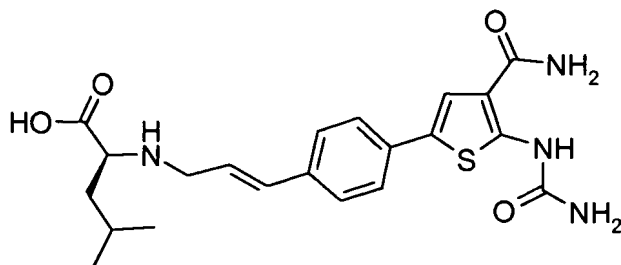
**Preparación 67: N-(5-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]fenoxi}pentil)-L-leucina**

A partir del **ejemplo 27**. LC/MS, pureza del 100%, m/z 545 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación 68: N-(5-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]-3-clorofenoxi}pentil)-L-leucina**

5

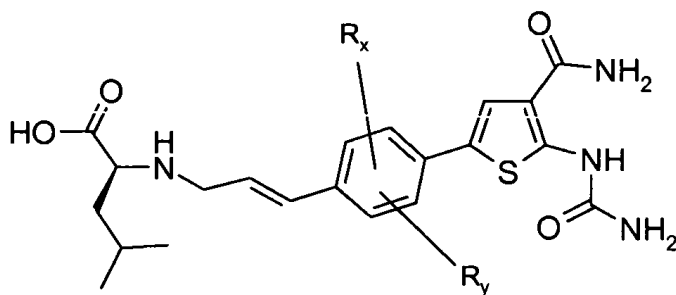
A partir del **ejemplo 28**. LC/MS, pureza del 98%, m/z 580 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación 69: N-[(2E)-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]fenil}pro-2-en-1-il]-L-leucina**

10

A partir del **ejemplo 29**. LC/MS, pureza del 100%, m/z 431,0 [M+H]<sup>+</sup>; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ: 11,0 (1H, s), 7,7 (1H, s), 7,6 (1H, s a), 7,5 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,4 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,3 (1H, s a), 7,0 (2H, s a), 6,6 (1H, d, J = 16,1 Hz), 6,2 (1H, m), 3,5 (1H, m), 3,3 (2H, m), 1,8 (1H, m), 1,4 (2H, m), 0,8 (6H, m).

Las siguientes preparaciones se prepararon de una manera similar a la **preparación 50**. Cuando fue necesario, los compuestos se purificaron mediante HPLC preparativa para lograr una buena pureza.

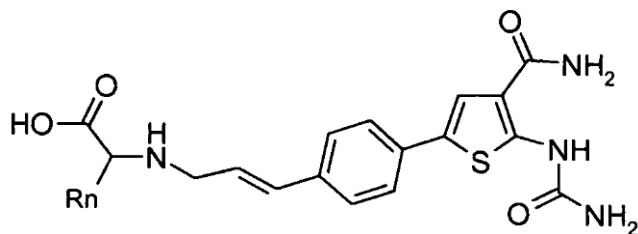


15

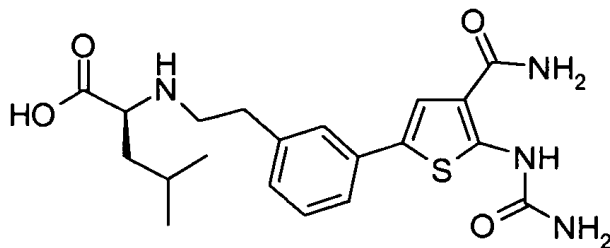


Preparación nº	Ejemplo usado	R <sub>x</sub>	R <sub>y</sub>	Nombre	Pureza LCMS
70	30	2-metilo	H	<i>N</i> -[(2 <i>E</i> )-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]-2-metilfenil}prop-2-en-1-il]-L-leucina	Pureza, 93%: m/z 445 [M+H] <sup>+</sup>
71	31	2-fluoro	H	<i>N</i> -[(2 <i>E</i> )-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]-2-fluorofenil}prop-2-en-1-il]-L-leucina	Pureza, 98%: m/z 449 [M+H] <sup>+</sup>
72	32	2-cloro	H	<i>N</i> -[(2 <i>E</i> )-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]-2-clorofenil}prop-2-en-1-il]-L-leucina	Pureza, 91%: m/z 466 [M+H] <sup>+</sup>
73	33	3-metilo	H	<i>N</i> -[(2 <i>E</i> )-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]-3-metilfenil}prop-2-en-1-il]-L-leucina	Pureza, 98%: m/z 445 [M+H] <sup>+</sup>
74	34	3-fluoro	H	<i>N</i> -[(2 <i>E</i> )-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]-3-fluorofenil}prop-2-en-1-il]-L-leucina	Pureza, 91%: m/z 449 [M+H] <sup>+</sup>
75	35	3-cloro	H	<i>N</i> -[(2 <i>E</i> )-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]-3-clorofenil}prop-2-en-1-il]-L-leucina	Pureza, 95%: m/z 466 [M+H] <sup>+</sup>
76	36	2-CF <sub>3</sub>	H	<i>N</i> -[(2 <i>E</i> )-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]-2-(trifluorometil)fenil}prop-2-en-1-il]-L-leucina	Pureza, 95%: m/z 499 [M+H] <sup>+</sup>
77	37	2-fluoro	5-fluoro	<i>N</i> -[(2 <i>E</i> )-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]-2,5-difluorofenil}prop-2-en-1-il]-L-leucina	Pureza, 90%: m/z 467 [M+H] <sup>+</sup>
78	38	2-fluoro	6-fluoro	<i>N</i> -[(2 <i>E</i> )-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]-2,6-difluorofenil}prop-2-en-1-il]-L-leucina	Pureza, 93%: m/z 467 [M+H] <sup>+</sup>
79	39	3-CF <sub>3</sub>	H	<i>N</i> -[(2 <i>E</i> )-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]-3-(trifluorometil)fenil}prop-2-en-1-il]-L-leucina	Pureza, 96%: m/z 499 [M+H] <sup>+</sup>
80	40	2-metilo	6-metilo	<i>N</i> -[(2 <i>E</i> )-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]-2,6-dimetilfenil}prop-2-en-1-il]-L-leucina	Pureza, 88%: m/z 459 [M+H] <sup>+</sup>

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar al **ejemplo 50**. Cuando fue necesario, los compuestos se purificaron mediante HPLC preparativa para lograr una buena pureza.

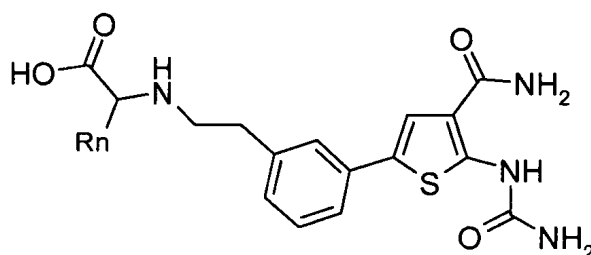


Preparación n°	Ejemplo n°	R <sub>n</sub>	Nombre	Pureza LC-MS
81	41		Ácido (2S)-{[(2E)-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]fenil}prop-2-en-1-il]amino}(fenil)acético	Pureza, 90%: m/z 451 [M+H] <sup>+</sup>
82	43		O- <i>tert</i> -butil-N-[(2E)-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]fenil}prop-2-en-1-il]-L-serina	Pureza, 98%: m/z 461 [M+H] <sup>+</sup>
83	44		Ácido (2S)-{[(2E)-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]fenil}prop-2-en-1-il]amino}(ciclohexil)etanoico	Pureza, 96%: m/z 456 [M+H] <sup>+</sup>
84	46		N-[(2E)-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]fenil}prop-2-en-1-il]-D-leucina	Pureza, 99%: m/z 431 [M+H] <sup>+</sup>
85	47		Ciclopentil-O- <i>tert</i> -butil-N-[(2E)-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]fenil}prop-2-en-1-il]-L-treonina	Pureza, 80%: m/z 475 [M+H] <sup>+</sup>
86	48		Ciclopentil-N-[(2E)-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]fenil}prop-2-en-1-il]-L-treonina	Pureza, 98%: m/z 419 [M-H] <sup>+</sup>

**Preparación 87: N-(2-{3-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]fenil}etil)-L-leucina**

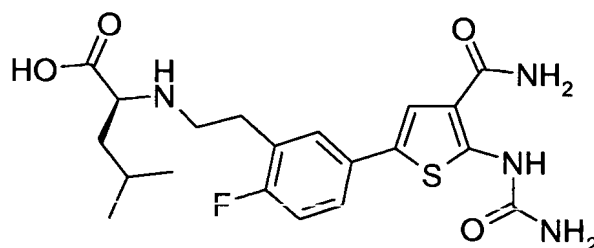
A partir del **ejemplo 18**. LC/MS, pureza del 98%, m/z 417 [M+H]<sup>+</sup>.

Las siguientes preparaciones se sintetizaron de una manera similar a la **preparación 87**.

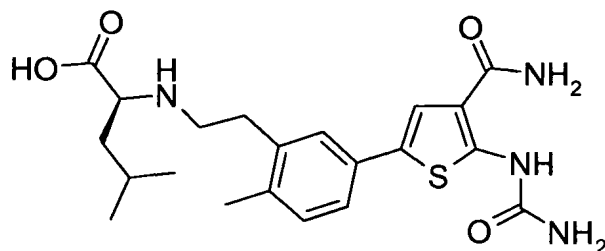


5

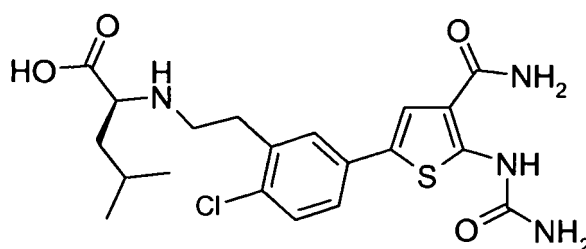
Preparación nº	Ejemplo nº	R <sub>n</sub>	Nombre	Pureza LC-MS
88	19		Ácido ciclopentil-(2S)-[(2-{3-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]fenil}etil)amino](fenil)acético	Pureza, 99%: m/z 437 [M-H] <sup>+</sup>
89	20		Ciclopentil-O- <i>tert</i> -butil-N-(2-{3-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]fenil}etil)-L-serina	Pureza, 91%: m/z 449 [M+H] <sup>+</sup>

**Preparación 90: N-(2-{5-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]-2-fluorofenil}etil)-L-leucina**

A partir del **ejemplo 22**. LC/MS, pureza del 97%, m/z 435 [M-H]<sup>+</sup>.

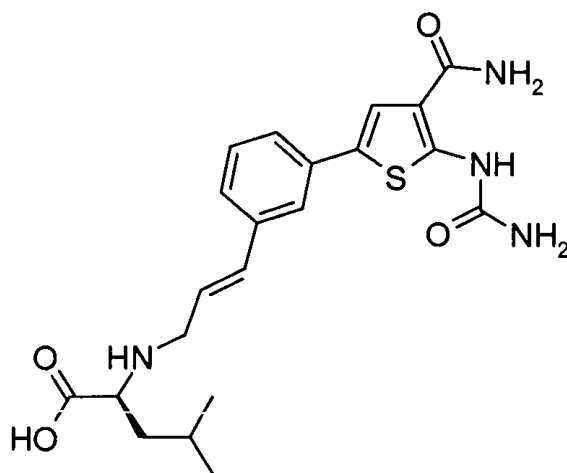
**Preparación 91: Ciclopentil-N-(2-{5-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]-2-metilfenil}etil)-L-leucina**

A partir del **ejemplo 23**. LC/MS, pureza del 98%, m/z 431 [M-H]<sup>+</sup>.

**Preparación 92: Ciclopentil-N-(2-{5-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]-2-clorofenil}etil)-L-leucina**

5

A partir del **ejemplo 24**. LC/MS, pureza del 97%, m/z 451 [M-H]<sup>+</sup>.

**Preparación 93: N-[(2E)-3-{3-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]fenil}prop-2-en-1-il]-L-leucina**

A partir del **ejemplo 49**. LC/MS, pureza del 90%, m/z 431 [M+H]<sup>+</sup>.

10 Medición de la actividad biológica*Ensayo enzimático de IKK-β*

Se midió la capacidad de los compuestos para inhibir la actividad IKK-β quinasa en un ensayo realizado por Invitrogen (Paisley, Reino Unido). El ensayo bioquímico Z'-LYTE™ emplea un formato de enzimas acoplados y basado en la fluorescencia, y se basa en la sensibilidad diferencial de péptidos fosforilados y no fosforilados frente a la ruptura proteolítica. El sustrato peptídico se marca con dos fluoróforos (uno en cada extremo) que forman una pareja FRET. En la reacción primaria, la quinasa transfiere el gamma-fosfato del ATP a un único resto serina o treonina en un FRET-péptido sintético. En la reacción secundaria, una proteasa específica de sitio reconoce y rompe los FRET-péptidos no fosforilados. La fosforilación de los FRET-péptidos reprime la ruptura por el reactivo de revelado. La ruptura rompe a FRET entre los fluoróforos donante (es decir, la cumarina) y aceptor (es decir, la fluoresceína) en el FRET-péptido, mientras que los FRET-péptidos sin romper, fosforilados, mantienen FRET. Se emplea un método radiométrico, que calcula la proporción (la proporción de emisión) de emisión del donante a la

15

20

emisión del aceptor después de la excitación del fluróforo donante a 400 nm, para cuantificar el avance de la reacción.

5 La reacción quinasa de 10 µl final consiste en 0,9-8,0 ng de IKK-β (IKK-β), péptido Ser/Thr 05 2 µM y ATP en HEPES 50 mM, pH 7,5, BRIJ-35 al 0,01%, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, EGTA 1 mM. El ensayo se realiza a una concentración de ATP de la Km o cercana a ésta. Después de la incubación de la reacción quinasa de 60 minutos a temperatura ambiente se añaden 5 µl de una dilución 1:128 de reactivo de revelado. La placa de ensayo se incuba durante 60 minutos más a temperatura ambiente y se lee en un lector de placas de fluorescencia.

10 Los puntos de datos por duplicado se generan a partir de una serie de diluciones 1/3 logarítmicas de una disolución madre del compuesto de ensayo en DMSO. Se realizan nueve etapas de dilución a partir de una concentración máxima de 10 µM, y se incluye un blanco "sin compuesto". Los datos se recogen y se analizan utilizando el programa informático XLFit de IDBS. La curva de dosis-respuesta se ajusta a la curva modelo nº 205 (modelo de dosis-respuesta sigmoideo). A partir de la curva generada se determina y se indica la concentración que produce 50% de inhibición.

*Estimulación con LPS de células THP-1*

15 Se cultivan células THP-1 en 100 µl a una densidad de 4 x 10<sup>4</sup> células/pocillo en placas tratadas con cultivo de tejidos de 96 pocillos con fondo en V, y se incuban a 37 °C en CO<sub>2</sub> al 5% durante 16 hr. Dos horas después de la adición del inhibidor en 100 µl de medio de cultivo de tejidos, las células se estimularon con LPS (*E. coli* cepa 005:B5, Sigma) a una concentración final de 1 µg/ml y se incubaron a 37 °C en CO<sub>2</sub> al 5% durante 6 hr. Se midieron los niveles de TNF-α a partir de los sobrenadantes exentos de células mediante un ELISA de "sandwich" (R&D Systems, nº QTA00B).

*Estimulación con LPS de sangre completa humana*

25 Se extrajo sangre completa mediante punción venosa utilizando Vacutainer heparinizados (Becton Dickinson) y se diluye en un volumen igual de medio de cultivo de tejidos RPMI 1640 (Sigma). Se colocan 100 µl en placas tratadas con cultivo de tejidos de 96 pocillos con fondo en V. Dos horas después de la adición del inhibidor en 100 µl de medio RPMI 1640, la sangre se estimula con LPS (*E. coli* cepa 005:B5, Sigma) a una concentración final de 100 ng/ml y se incuba a 37 °C en CO<sub>2</sub> al 5% durante 6 hr. Se midieron los niveles de TNF-α a partir de los sobrenadantes exentos de células mediante un ELISA de "sandwich" (R&D Systems, nº QTA00B).

Los valores de IC50 se asignan a uno de los tres intervalos como sigue:

Intervalo A: IC50 < 1000 nM

30 Intervalo B: 1000 nM < IC50 < 5000 nM

Intervalo C: IC50 > 5000 nM

NE = no ensayado

Resultados de la tabla

nº del ejemplo o de la preparación ("Prep.")	Actividad inhibidora frente a IKK-β	Actividad inhibidora frente a la liberación de TNF-α en THP-1	Actividad inhibidora frente a la liberación de TNF-α en sangre completa humana
1	B	B	B
2	A	C	B
3	C	C	NE
4	A	C	B
5	C	C	NE
6	A	C	NE
7	A	B	NE
8	A	A	B
9	A	A	B

ES 2 372 707 T3

n° del ejemplo o de la preparación ("Prep.")	Actividad inhibidora frente a IKK- $\beta$	Actividad inhibidora frente a la liberación de TNF- $\alpha$ en THP-1	Actividad inhibidora frente a la liberación de TNF- $\alpha$ en sangre completa humana
10	B	A	B
11	A	B	B
12	A	NE	A
13	A	A	A
14	A	A	B
15	NE	NE	B
16	B	B	NE
17	B	C	NE
18	B	A	B
19	A	A	A
20	NE	NE	B
21	NE	NE	C
22	B	B	B
23	NE	NE	C
24	NE	NE	C
25	B	B	NE
26	B	B	NE
27	A	B	NE
28	C	B	NE
29	A	A	A
30	B	B	NE
31	B	B	B
32	B	A	B
33	C	A	B
34	A	B	NE
35	B	B	NE
36	B	C	NE
37	B	B	NE
38	C	NE	B
39	C	NE	B
40	NE	NE	NE
41	A	B	B

n° del ejemplo o de la preparación ("Prep.")	Actividad inhibidora frente a IKK- $\beta$	Actividad inhibidora frente a la liberación de TNF- $\alpha$ en THP-1	Actividad inhibidora frente a la liberación de TNF- $\alpha$ en sangre completa humana
42	A	B	C
43	A	NE	B
44	A	NE	C
45	A	NE	C
46	A	NE	B
47	NE	NE	C
48	NE	NE	B
49	A	A	A
Prep. 50	A	NE	NE
Prep. 51	A	NE	NE
Prep. 52	A	NE	NE
Prep. 53	A	NE	NE
Prep. 54	A	NE	NE
Prep. 55	A	NE	NE
Prep. 56	A	NE	NE
Prep. 57	A	NE	NE
Prep. 58	A	NE	NE
Prep. 59	A	NE	NE
Prep. 60	A	NE	NE
Prep. 61	A	NE	NE
Prep. 62	NE	NE	NE
Prep. 63	A	NE	NE
Prep. 64	A	NE	NE
Prep. 65	A	NE	NE
Prep. 66	A	NE	NE
Prep. 67	A	NE	NE
Prep. 68	A	NE	NE
Prep. 69	A	NE	NE
Prep. 70	A	NE	NE
Prep. 71	A	NE	NE
Prep. 72	A	NE	NE
Prep. 73	A	NE	NE

n° del ejemplo o de la preparación ("Prep.")	Actividad inhibidora frente a IKK- $\beta$	Actividad inhibidora frente a la liberación de TNF- $\alpha$ en THP-1	Actividad inhibidora frente a la liberación de TNF- $\alpha$ en sangre completa humana
Prep. 74	A	NE	NE
Prep. 75	A	NE	NE
Prep. 76	A	NE	NE
Prep. 77	A	NE	NE
Prep. 78	A	NE	NE
Prep. 79	B	NE	NE
Prep. 80	A	NE	NE
Prep. 81	A	NE	NE
Prep. 82	A	NE	NE
Prep. 83	A	NE	NE
Prep. 84	A	NE	NE
Prep. 85	NE	NE	NE
Prep. 86	NE	NE	NE
Prep. 87	A	NE	NE
Prep. 88	A	NE	NE
Prep. 89	NE	NE	NE
Prep. 90	A	NE	NE
Prep. 91	NE	NE	NE
Prep. 92	NE	NE	NE
Prep. 93	A	NE	NE

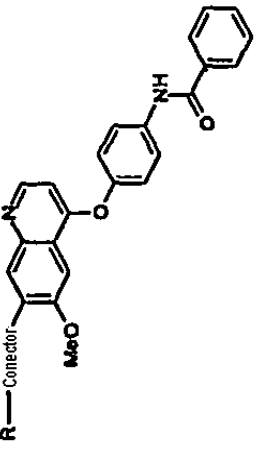
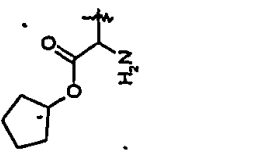
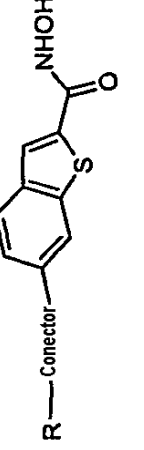
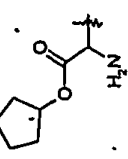
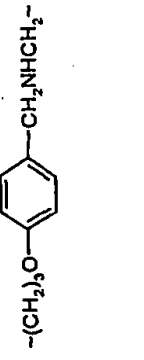
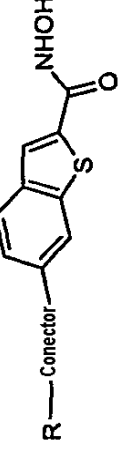
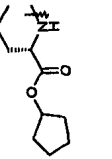
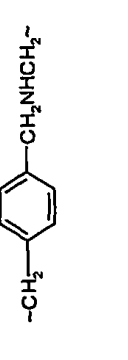
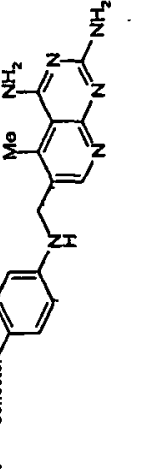
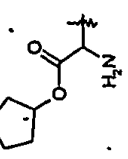
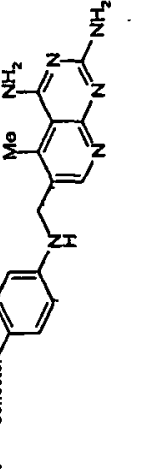
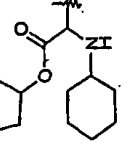
concentración de 2,5  $\mu$ M y las muestras se incubaron a 37 °C durante el tiempo apropiado (habitualmente 0 u 80 min). Las reacciones se detuvieron mediante la adición de 3 x volúmenes de acetonitrilo. Para las muestras del tiempo cero, el acetonitrilo se añadió antes que el compuesto de éster. Después de una centrifugación a 12000 g durante 5 min, las muestras se analizaron para el éster y su correspondiente ácido carboxílico a temperatura ambiente mediante LCMS (Sciex API 3000, bomba binaria HP1100, CTC PAL). La cromatografía se basó en una columna de AcCN (75 x 2,1 mm) y una fase móvil de acetonitrilo al 5-95% en agua/ácido fórmico al 0,1%.

5

La tabla 1 presenta los datos que demuestran que varios motivos de ésteres de aminoácidos, conjugados con diversos inhibidores de enzimas intracelulares mediante varias químicas de conectores diferentes, son todos hidrolizados por las caboxiesterasas intracelulares para producir el correspondiente ácido.



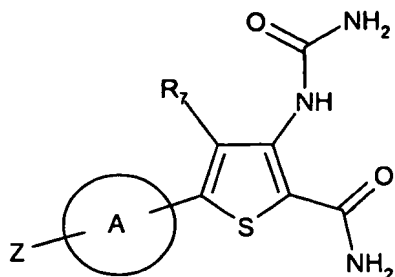
Tabla 1

Estructura del conjugado de éster de aminoácido	R	Conector	Intervalo de velocidad de hidrólisis en células U937 (pg/ml/min)	Preparación del conjugado de éster de amino
		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-	100-1000	documento WO 2006/117542
			1000-50000	documento WO 2006/117548
			>50000	documento WO 2006/117549
		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-	>50000	documento WO 2006/117567
		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-	1000-50000	documento WO 2006/117567

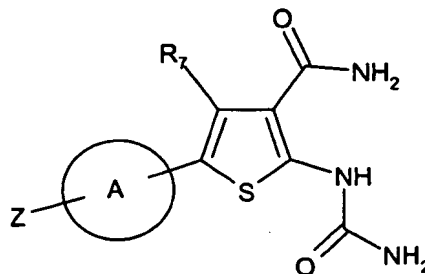
<p>R—Connector—</p>		-CH2-	1000-50000	documento WO 2006/117567
<p>R—Connector—</p>		-CO-	>50000	documento WO 2006/117567
<p>R—Connector—</p>			>50000	documento WO 2006/117549
<p>R—Connector—</p>			>50000	documento WO 2006/117549

## REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula (IA) o (IB), o su sal, N-óxido, hidrato o solvato:



(IA)



(IB)

en la que:

5 **R<sub>7</sub>** es un hidrógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido;

el **anillo A** es un anillo de arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con 5-13 átomos del anillo;

**Z** es (a) un radical de fórmula **R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>CHNH-Y-L<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>**, en el que:

**R<sub>1</sub>** es un grupo éster que puede ser hidrolizado por una o más enzimas esterasas intracelulares para producir un grupo ácido carboxílico;

10 **R<sub>2</sub>** es la cadena lateral de un alfa-aminoácido natural o no natural;

**Y** es un enlace, -C(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>-, -C(=O)O-, -C(=O)NR<sub>3</sub>-, -C(=S)-NR<sub>3</sub>-, -C(=NH)-NR<sub>3</sub> o -S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>-, en los que **R<sub>3</sub>** es hidrógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido;

**L<sup>1</sup>** es un radical divalente de fórmula -(Alq<sup>1</sup>)<sub>m</sub>(Q)<sub>n</sub>(Alq<sup>2</sup>)<sub>p</sub>-, en la que **m**, **n** y **p** son independientemente 0 ó 1;

15 **Q** es (i) un radical carbocíclico o heterocíclico mono- o bicíclico divalente opcionalmente sustituido con 5-13 miembros del anillo, o (ii) en el caso en que **p** es 0, un radical divalente de fórmula -Q<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>-, en la que X<sup>2</sup> es -O-, -S- o NR<sup>A</sup>-, en la que R<sup>A</sup> es hidrógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) opcionalmente sustituido, y Q<sup>1</sup> es un radical carbocíclico o heterocíclico mono- o bicíclico divalente opcionalmente sustituido con 5-13 miembros del anillo,

20 **Alq<sup>1</sup>** y **Alq<sup>2</sup>** representan independientemente radicales cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) divalentes opcionalmente sustituidos, o radicales alquilenos(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenileno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) o alquinileno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineales o ramificados opcionalmente sustituidos que pueden contener o terminar opcionalmente en un enlace éter (-O-), tioéter (-S-) o amino (-NR<sup>A</sup>-), en el que R<sup>A</sup> es hidrógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) opcionalmente sustituido;

**X<sup>1</sup>** es un enlace, -C(=O)-; o -S(=O)<sub>2</sub>-; -NR<sub>4</sub>C(=O)-, -C(=O)NR<sub>4</sub>-, -NR<sub>4</sub>C(=O)-NR<sub>5</sub>-, -NR<sub>4</sub>S(=O)<sub>2</sub>-, o -S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>4</sub>-, en los que R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son independientemente hidrógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido; y

**z** es 0 ó 1.

25 2.- Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sub>7</sub> es hidrógeno.

3.- Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el anillo A es 1,4-fenileno o 1,3-fenileno opcionalmente sustituidos.

4.- Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que los sustituyentes opcionales en el anillo A se seleccionan de flúor, cloro, metilo y trifluorometilo.

30 5.- Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R<sub>1</sub> es un grupo éster de fórmula -(C=O)OR<sub>14</sub>, en la que R<sub>14</sub> es R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>R<sub>10</sub>C-, en la que:

(i) R<sub>8</sub> es hidrógeno o (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>))-(Z<sup>1</sup>)<sub>a</sub>-[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)]<sub>b</sub>- o (alquenil(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>))-(Z<sup>1</sup>)<sub>a</sub>-[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)]<sub>b</sub>- opcionalmente sustituidos, en los que **a** y **b** son independientemente 0 ó 1, y Z<sup>1</sup> es -O-, -S-, o -NR<sub>11</sub>-, en el que R<sub>11</sub> es hidrógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); y R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> son independientemente hidrógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

35 (ii) R<sub>8</sub> es hidrógeno o R<sub>12</sub>R<sub>13</sub>N-(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>))- opcionalmente sustituido, en el que R<sub>12</sub> es hidrógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), y R<sub>13</sub> es hidrógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); o R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> junto con el nitrógeno al cual están unidos forman

- un anillo heterocíclico monocíclico opcionalmente sustituido de 5 ó 6 átomos del anillo, o un sistema de anillos heterocíclico bicíclico de 8 a 10 átomos del anillo, y  $R_9$  y  $R_{10}$  son independientemente hidrógeno o alquilo ( $C_1$ - $C_3$ ); o
- (iii)  $R_8$  y  $R_9$  tomados conjuntamente con el carbono al cual están unidos forman un anillo carbocíclico monocíclico opcionalmente sustituido de 3 a 7 átomos del anillo, o un sistema de anillos carbocíclico bicíclico de 8 a 10 átomos del anillo, y  $R_{10}$  es hidrógeno.
- 5 6.- Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que  $R_1$  es un grupo éster de metilo, etilo, n- o isopropilo, n,- sec- o terc-butilo, ciclohexilo, alilo, fenilo, bencilo, 2-, 3- o 4-piridilmetilo, N-metilpiperidin-4-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, metoxietilo, indanilo, norbornilo, dimetilaminoetilo, o morfolinoetilo.
- 10 7.- Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que  $R_1$  es un grupo éster de ciclopentilo, o terc-butilo.
- 8.- Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que  $R_2$  es ciclohexilmetilo, ciclohexilo, piridin-3-ilmetilo, sec-butilo, terc-butilo, 1-benciltio-1-metiletilo, 1-metiltio-1-metiletilo, o 1-mercapto-1-metiletilo.
- 15 9.- Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que  $R_2$  es fenilo, bencilo, feniletilo, ciclohexilo, terc-butoximetilo o isobutilo.
- 10.- Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el radical  $R_1R_2CHNH-Y-L^1-X^1-(CH_2)_2-$  se selecciona de  $R_1R_2CHNH-(CH_2)_a-$ ,  $R_1R_2CHNH-(CH_2)_aO-$ , y  $R_1R_2CHNH-CH_2CH=CHCH_2-$ , en el que a es 1, 2, 3, 4, ó 5.
- 11.- Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:
- 20  $N$ -{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]bencil}-L-leucinato de ciclopentilo,  
 $N$ -{3-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]bencil}-L-leucinato de ciclopentilo,  
 $N$ -{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]-3-chlorobencil}-L-leucinato de ciclopentilo,  
 $N$ -[(2E)-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]fenil}prop-2-en-1-il]-L-leucinato de ciclopentilo,  
(2S)-{[(2E)-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]fenil}prop-2-en-1-il]amino}(fenil)acetato de ciclopentilo,  
25 (2S)-({3-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]bencil}amino)(fenil)acetato de ciclopentilo,  
 $N$ -[(2E)-3-{4-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]-3-metilfenil}prop-2-en-1-il]-L-leucinato de ciclopentilo,  
(2S)-[(2-{3-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]fenil}etil)amino](fenil)acetato de ciclopentilo,  
 $N$ -{3-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)tiofen-2-il]bencil}-L-treoninato de ciclopentilo,  
(2S)-({3-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]bencil}amino)(ciclohexil)acetato de ciclopentilo,
- 30  $N$ -[(2E)-3-{3-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]fenil}prop-2-en-1-il]-L-leucinato de ciclopentilo,  
 $N$ -{3-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]bencil}-L-leucinato de *terc*-butilo, y  
 $N$ -(2-{3-[4-carbamoil-5-(carbamoilamino)-2-tienil]fenil}etil)-L-leucinato de ciclopentilo,  
y sus sales, N-óxidos, hidratos o solvatos.
- 35 12.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, junto con uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 13.- Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su uso en el tratamiento de enfermedades neoplásicas/proliferativas, inmunológicas o inflamatorias.
- 14.- Un compuesto según la reivindicación 13, para su uso en el tratamiento de la proliferación de células cancerosas.
- 40 15.- El uso de un compuesto según la reivindicación 13 para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide, la psoriasis, la enfermedad del intestino inflamatoria, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el asma, la esclerosis múltiple, la diabetes, la dermatitis atópica, la enfermedad del receptor frente al injerto, o el lupus eritematoso sistémico.