

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 394 441**

51 Int. Cl.:

**C07D 207/16** (2006.01) **C07D 413/04** (2006.01)

**C07D 207/09** (2006.01)

**C07D 207/06** (2006.01)

**C07D 403/04** (2006.01)

**C07D 401/04** (2006.01)

**C07D 401/12** (2006.01)

**C07D 413/14** (2006.01)

**C07D 417/04** (2006.01)

**C07D 403/12** (2006.01)

**C07D 405/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.04.2005 E 05716547 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **27.12.2006 EP 1735307**

54 Título: **Inhibidores de IAP**

30 Prioridad:

**07.04.2004 US 560186 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**31.01.2013**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)  
LICHTSTRASSE 35  
4056 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

**PALERMO, MARK, G.;  
SHARMA, SUSHIL, KUMAR;  
STRAUB, CHRISTOPHER;  
WANG, RUN-MING;  
ZAWEL, LEIGH;  
ZHANG, YANLIN;  
CHEN, ZHUOLIANG;  
WANG, YAPING;  
YANG, FAN;  
WRONA, WOJCIECH;  
LIU, GANG;  
CHAREST, MARK, G. y  
HE, FENG**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 394 441 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 IAP

La presente invención se relaciona de manera general con compuestos novedosos que inhiben la unión de la proteína Smac al Inhibidor de Proteínas Apoptóticas (IAP). La presente invención incluye compuestos novedosos, composiciones novedosas, métodos para su uso y métodos para su fabricación, en donde dichos compuestos son de manera general farmacológicamente útiles como agentes en terapias cuyo mecanismo de acción se basa en la inhibición de la interacción de Smac/IAP, y más particularmente útiles en terapias para el tratamiento de enfermedades proliferativas, que incluyen cáncer.

## ANTECEDENTES

La muerte celular programada cumple una función crítica en la regulación del número de células y en la eliminación de células dañadas o estresadas de tejidos normales. De hecho, la red de mecanismos de señalización apoptóticos inherentes en la mayoría de tipos celulares proporciona un obstáculo principal para el desarrollo y evolución del cáncer humano. Debido a que la radiación más comúnmente utilizada y las quimioterapias se basan en la activación de las rutas apoptóticas para matar células cancerosas, células neoplásicas que son capaces de evadir la muerte celular programada después que se vuelven resistentes al tratamiento.

Las redes de señalización apoptóticas se clasifican como intrínsecas cuando se media al matar las interacciones de receptor - ligando o extrínseca cuando se media por tensión celular y permeabilización mitocondrial. Ambas rutas finalmente convergen en Caspasas individuales. Una vez activadas, las Caspasas dividen un número de sustratos relacionados con muerte celular, que efectúan la destrucción de la célula.

Las células neoplásicas han previsto una serie de estrategias para evadir la apoptosis. Un mecanismo molecular recientemente reportado implica la sobreexpresión de los miembros de la familia de proteína IAP (Inhibidor de Apoptosis). Los IAP sabotean la apoptosis al interactuar directamente con y neutralizar las Caspasas. Los prototipos IAP, XIAP y cIAP tienen tres dominios funcionales denominados como dominios BIR 1, 2 & 3. El dominio BIR3 interactúa directamente con Caspasa 9 e inhibe su capacidad de unir y dividir su sustrato natural, Procaspasa 3.

Se ha reportado que una proteína mitocondrial pro-apoptótica, Smac (también denominado como DIABLO), es capaz de neutralizar XIAP y/o cIAP al unirse a un bolsillo de unión de péptido (sitio de unión Smac) en la superficie de BIR3 precluyendo por lo tanto la interacción entre XIAP y/o cIAP y Caspasa 9. La presente invención se relaciona con moléculas terapéuticas que se unen al bolsillo de unión Smac promoviendo por lo tanto la apoptosis en células rápidamente divididas. Dichas moléculas terapéuticas son útiles para el tratamiento de enfermedades proliferativas, que incluyen cáncer. En otras palabras, los análogos Smac se unirían al dominio BIR3 de los IAP y retirarían la inhibición de IAP de la Caspasa 9 activada que luego induciría apoptosis.

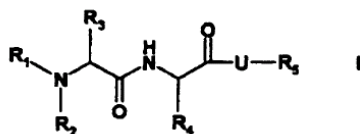
Se describen inhibidores de Proteínas Apoptóticas en los documentos WO 2004/005248 y WO 01/90070.

## Resumen de la Invención

La presente invención se relaciona de manera general con compuestos novedosos que inhiben la unión de la proteína Smac al Inhibidor de las Proteínas Apoptóticas (IAP). La presente invención incluye compuestos novedosos, composiciones novedosas, métodos para su uso y métodos para su fabricación, en donde dichos compuestos son de manera general farmacológicamente útiles como agentes en terapias cuyo mecanismo de acción se basa en la inhibición de la interacción de Smac/IAP, y más particularmente útiles en terapias para el tratamiento de enfermedades proliferativas, que incluyen cáncer.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente invención se relaciona con un compuesto de acuerdo con la Fórmula I



en donde

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido o no sustituido;

R<sub>3</sub> es H; -CF<sub>3</sub>; -C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; alquino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -CH<sub>2</sub>-Z o

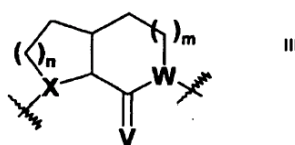
R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> junto con el nitrógeno forman un anillo het;

Z es H; -OH; F; Cl; -CH<sub>3</sub>; -CF<sub>3</sub>; -CH<sub>2</sub>Cl; -CH<sub>2</sub>F o -CH<sub>2</sub>OH;

- 5 R<sub>4</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub> recto o ramificado, o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, en donde el alquilo o cicloalquilo puede ser no sustituido o sustituido;

R<sub>5</sub> es H; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-arilo; -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-fenilo; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-C(O)- fenilo; arilo; indanilo; naftilo o R<sub>5</sub> es un residuo de un aminoácido, en donde los sustituyentes alquilo o arilo se sustituyen o no se sustituyen;

U es un sistema de anillo saturado o no saturado bicíclico como se muestra en la estructura III:



- 10 en donde cualquiera de los átomos de carbono en el anillo se puede sustituir o no sustituir con cualquiera de los sustituyentes definidos adelante para R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub>';

R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub>' son cada uno independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, -OH, alcoxi, o ariloxi;

X es N;

- 15 V es O, F<sub>2</sub>, Cl<sub>2</sub>, BR<sub>2</sub>, I<sub>2</sub>, S, H<sub>2</sub>, NH, o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

W es N;

n es 0-3; y

m es 0-3,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

- 20 en donde "het" significa un anillo heterocíclico de 5-7 miembros que contiene 1- 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o un sistema de anillo fusionado de 8-12 miembros que incluye por lo menos un anillo heterocíclico de 5-7 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S; en donde los sustituyentes het se sustituyen o no se sustituyen en un átomo de carbono mediante halógeno, hidroxi, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, nitro, -O-C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o -C(O)-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o en un nitrógeno mediante alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o -C(O)-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

- 30 "residuo de un aminoácido" significa un residuo de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutámico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptofán, tirosina, valina, 4-hidroxiprolina, 5-hidroxislisina, desmosina, beta-alanina, alfa, ácido gama y beta-aminobutírico, homocisteína, homoserina, citrulina, ornitina, ácido 2- o 3-amino adípico, ácido 6-aminocaproico, ácido 2- o 3- aminoisobutírico, ácido 2,3-diaminopropiónico, difenilalanina o hidroxiprolina; y

- 35 "sustituido", si no se menciona de otra forma, significa que la unidad estructural correspondiente se puede sustituir independientemente por hasta cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de: halo, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi; arilo; fluorofenilo o metoxifenilo; amino, dimetilamino; acetilo amino, etoxiamina, nitro, ciano, carboxi, metoxi carbonilo, n-propoxi carbonilo o iso-propoxi carbonilo; alcanilo; benzoilo; carbamoilo, ésteres de ácido alquil carbámico; amidino, guanidina, urea, ureido, mercapto, sulfo, sulfoamino, sulfonamida, benzosulfonamida, sulfonato, metilo sulfanilo, cloro-fenil sulfonato, fenilsulfonilo, alquilfenilsulfonilo, fenilsulfonilo, alquilfenilsulfonilo, trifluorometanosulfonilo, fosfono, 3-trifluoro-metil-fenil urea, y NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, en donde R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> pueden ser iguales o diferentes y son independientemente H, metilo, etilo o propilo; o R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> junto con el átomo N forman un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros que contiene 1-4 átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre; o se pueden sustituir por -CN, -SCN o nitro.

40

La presente invención también se relaciona con el uso del compuesto de la Fórmula I. En el tratamiento de enfermedades proliferativas, especialmente aquellas dependientes de la unión de la proteína Smac al Inhibidor de las Proteínas Apoptóticas (IAP), o para la fabricación, de composiciones farmacéuticas para uso en el tratamiento de dichas enfermedades, métodos de uso de los compuestos de la Fórmula (I) en el tratamiento de dichas enfermedades, preparaciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la Fórmula (I) para el tratamiento de dichas enfermedades, compuestos de la Fórmula (I) para uso en el tratamiento de dichas enfermedades.

Los términos generales utilizados aquí anteriormente y adelante preferiblemente están dentro del contexto de esta descripción con los siguientes significados, a menos que indique otra cosa:

"Ariilo" es un radical aromático que tiene 6 a 14 átomos de carbono, que se puede fusionar o no fusionar, y que se sustituye o no se sustituye por uno o más, preferiblemente uno o dos sustituyentes, en donde los sustituyentes son como se describe adelante. El "arilo" preferido es fenilo, naftilo o indanilo.

"Het" se refiere a heteroarilo y anillos heterocíclicos y anillos fusionados que contienen anillos heterocíclicos aromáticos o no aromáticos. "Het" es un anillo heterocíclico de 5-7 miembros que contiene 1- 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o un sistema de anillo fusionado de 8-12 miembros que incluye por lo menos un anillo heterocíclico de 5-7 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S. Los sustituyentes het adecuados incluyen pirrolidilo sustituido o no sustituido, tetrahidrofurilo, tetrahidrotiofuranilo, piperidilo, piperazilo, tetrahidropiranilo, morfolino, 1,3-diazapano, 1,4-diazapano, 1,4-oxazepano, 1,4-oxatiapano, furilo, tienilo, pirrol, pirazol, triazol, 1,2,3-triazol, tetrazolilo, oxadiazol, tiofeno, imidazol, pirrolidina, pirrolidona, tiazol, oxazol, piridina, pirimidina, isoxazolilo, pirazina, quinolina, isoquinolina, piridopirazina, pirrolopiridina, furopiridina, indol, benzofurano, benzotiofurano, benzindol, benzoxazol, pirroloquinolina, y similares. Los sustituyentes het se sustituyen o no se sustituyen en un átomo de carbono mediante halógeno, especialmente flúor o cloro, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, tal como metilo y etilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, especialmente metoxi y etoxi, nitro, -O-C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o -C(O)-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o en un nitrógeno mediante alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, especialmente metilo o etilo, -O-C (O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o -C(O)-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, tal como carbometoxi o carboetoxi.

Cuando los dos sustituyentes junto con un nitrógeno comúnmente unido son het, se entiende que el anillo heterocíclico resultante es un anillo que contiene nitrógeno, tal como aziridina, azetidina, azol, piperidina, piperazina, morfolina, pirrol, pirazol, tiazol, oxazol, piridina, pirimidina, isoxazolilo, y similares.

Halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo, especialmente flúor y cloro.

A menos que se especifique de otra forma "alquilo" incluye alquilo de cadena recta o ramificada, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, tert-butilo, n-pentilo y pentilo ramificado, n-hexilo y hexilo ramificado, y similares.

Un grupo "cicloalquilo" significa cicloalquilo C<sub>3</sub> a C<sub>10</sub> que tiene 3 a 8 átomos de carbono en el anillo y puede ser, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. Preferiblemente, cicloalquilo es cicloheptilo. El grupo cicloalquilo puede ser sustituido o no sustituido con cualquiera de los sustituyentes definidos adelante, preferiblemente halo, hidroxilo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tal como metilo.

Los residuos de aminoácido incluyen un residuo de un aminoácido estándar, tal como alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutámico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptofán, tirosina y valina. Los residuos de aminoácido también incluyen las cadenas laterales de aminoácidos modificados o no comunes. Se conocen los aminoácidos modificados y no comunes por aquellos expertos en la técnica (ver por ejemplo G. B. Fields, Z. Tiam and GBarany; Synthetic Peptides A Users Guide, University of Wisconsin Biochemistry Center, Chapter 3, (1992)) e incluyen aminoácidos tal como 4-hidroxi prolina, 5-hidroxi lisina, desmosina, beta-alanina, alfa, ácido gama- y beta-aminobutírico, homocisteína, homoserina, citrulina, ornitina, ácido 2- o 3-amino adípico, ácido 6- aminocaproico, ácido 2- o 3- aminoisobutírico, ácido 2,3-diaminopropiónico, difenilalanina, hidroxiprolina y similares. Si la cadena lateral del residuo de aminoácido contiene un grupo derivable, tal como COOH, -OH o amino, la cadena lateral se puede derivar mediante un sustituyente que reacciona con un grupo derivable. Por ejemplo, aminoácidos, como ácido aspártico y ácido glutámico, o cadenas laterales sustituidas con hidroxilo, como aquellas de serina o treonina, se pueden derivar para formar un éster, o las cadenas laterales amino pueden formar derivados amida o alquilamino. En particular, el derivado puede ser un sustituyente que facilita el transporte a través de la membrana celular. Adicionalmente, cualquier grupo de ácido carboxílico en el residuo de aminoácido, por ejemplo, un grupo alfa de ácido carboxílico, se puede derivar como se discutió anteriormente para formar un éster o amida.

Los sustituyentes que facilitan el transporte de la molécula a través de la membrana celular se conocen por aquellos expertos en la técnica de la química medicinal (ver, por ejemplo, Gangewar S., Pauletti G. M., Wang B., Siahaan T. J., Stella V. J., Borchardt R. T., Drug Discovery Today, vol. 2. p148-155 (1997) y Bundgaard H. and Moss J., Pharmaceutical Research, vol. 7. p 885 (1990)). De manera general, dichos sustituyentes son sustituyentes lipófilos.

Dichos sustituyentes lipófilos incluyen un alquilo C<sub>6</sub>-C<sub>30</sub> que es saturado, monoinsaturado, poli-insaturado, que incluye polieno interrumpido por metileno, fenilo, fenilo que se sustituye por uno o dos grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>, cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub> que se sustituye por uno o dos grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -X<sub>1</sub>-fenilo, -X<sub>1</sub>-fenilo que se sustituye en el anillo fenilo por uno o dos grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, X<sub>1</sub>- cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub> o X<sub>1</sub>-cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub> que se sustituye por uno o dos grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>; en donde X<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub> que es saturado, monoinsaturado o poli-insaturado y de cadena recta o ramificada.

No sustituido pretende significar que el hidrógeno es el único sustituyente.

Cuando se utiliza la forma plural para los compuestos, sales, preparaciones farmacéuticas, enfermedades y similares, este también pretende significar un compuesto único, sal, o similares.

10 Será evidente para un experto en la técnica cuando un compuesto de la invención puede existir como una forma de sal, especialmente como una sal de adición ácida o una sal de adición base. Cuando un compuesto puede existir en una forma de sal, dichas formas de sal se incluyen dentro del alcance de la invención. Aunque cualquier forma de sal puede ser útil en manipulación química, tal como procedimientos de purificación, solo son útiles las sales farmacéuticamente aceptables para los productos farmacéuticos.

15 Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, según sea apropiado, las sales de adición base farmacéuticamente aceptables y la sales de adición ácida, por ejemplo, sales de metal, tal como sales de metal alcalinotérreo y alcalinas, sales de amonio, sales de adición de amina orgánica, y sales de adición de aminoácido, y sales de sulfonato. Las sales de adición ácidas incluyen sales de adición ácidas inorgánicas tal como clorhidrato, sulfato y fosfato, y sales de adición ácida orgánicas tal como alquil sulfonato, arilsulfonato, acetato, maleato, fumarato, tartrato, citrato y lactato. Ejemplos de sales de metal son sales de metal alcalinas, tal como sal de litio, sal de sodio y sal de potasio, sales de metal alcalinotérreo tal como sal de magnesio y sal de calcio, sal de aluminio, y sal de zinc. Ejemplos de sales de amonio son sal de amonio y sal de tetrametilamonio. Ejemplos de sales de adición de amina orgánica son sales con morfina y piperidina. Ejemplos de sales de adición de aminoácido son sales con glicina, fenilalanina, ácido glutámico y lisina. Las sales de sulfonato incluyen sales de mesilato, tosilato y sales de ácido benceno sulfónico.

En vista de la relación cercana entre los compuestos en forma libre y aquellos en la forma de sus sales, que incluyen aquellas sales que se pueden utilizar como intermedios, por ejemplo en la purificación o identificación de los compuestos, tautómeros o mezclas tautoméricas y sus sales, cualquier referencia a los compuestos anteriores y adelante especialmente los compuestos de la Fórmula I, se entiende que también se denominan como los tautómeros correspondientes de estos compuestos, especialmente de compuestos de la Fórmula I, mezclas tautoméricas de estos compuestos, especialmente de compuestos de la Fórmula I, o sales de cualquiera de estos, según sea apropiado y conveniente y si no se menciona de otra forma.

Cualquier átomo de carbono asimétrico puede estar presente en la configuración (R)-, (S)- o (R, S), preferiblemente en la configuración (R)- o (S). Los sustituyentes en los átomos del anillo con enlaces saturados, si es posible, pueden estar presentes en forma cis- (= Z-) o trans (= E-). Sin embargo, los compuestos pueden estar presentes como mezclas de isómeros o preferiblemente como isómeros puros, preferiblemente como enantiómero-diestereómeros puros o enantiómeros puros.

Realizaciones preferidas de acuerdo con la invención:

40 En las siguientes realizaciones preferidas, se puede reemplazarla expresión general mediante las definiciones más específicas correspondientes proporcionadas anteriormente y adelante, produciendo así las realizaciones preferidas más fuertes de la invención.

Se prefiere el uso de compuestos de la Fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde la enfermedad que se va a tratar es una enfermedad proliferativa que depende de la unión de la proteína Smac al Inhibidor de las Proteínas Apoptóticas (IAPS).

45 Una realización de la presente invención se relaciona con compuestos de la Fórmula (I) en donde "sustituido", si no se menciona de otra forma, significa que los grupos respectivos se pueden sustituir por halógeno, -OH, -SH, -OCH<sub>3</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -CN, -SCN o nitro.

Otra realización preferida proporciona un compuesto de la Fórmula I en donde

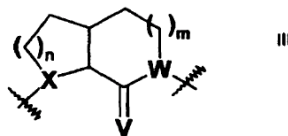
R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> son preferiblemente metilo o etilo;

50 R<sub>2</sub> es especialmente H metilo, etilo, clorometilo, diclorometilo o trifluorometilo;

R<sub>4</sub> es -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;

R<sub>5</sub> es -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-fenilo; -C(O)alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-fenilo; alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-fenilo o arilo, R<sub>5</sub> es particularmente fenilmetilo, feniletilo y fenilpropilo; indanilo, naftilo; -C(O)-CH<sub>2</sub>-fenil o -CH<sub>2</sub>-C(O)-fenilo;

U tiene la estructura de la Fórmula III:



5

en donde

en donde cualquiera de los átomos de carbono en el anillo se puede sustituir o no sustituir con cualquiera de los sustituyentes definidos en la reivindicación 1 para R<sub>s</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub>';

X es N;

10 V es O o H<sub>2</sub>;

W es H;

n es 1; y

m es 1 o 2.

Otra realización preferida proporciona un compuesto de la Fórmula I en donde

15 R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> son preferiblemente metilo o etilo;

R<sub>2</sub> es H;

R<sub>4</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;

R<sub>5</sub> es alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-fenilo; -C(O) alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-fenilo; -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> -C(O) -alquil-fenilo o arilo, en donde R<sub>5</sub> es particularmente feniletilo; indanilo, naftilo; -C(O) -CH<sub>2</sub>-fenilo; - CH<sub>2</sub> -C(O) -fenilo; o (CF<sub>3</sub>O)feniletilo;

20 U tiene la estructura de la Fórmula III en donde R<sub>6</sub>, R'<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R'<sub>7</sub> son H;

X es N;

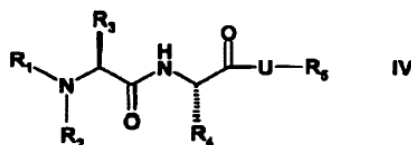
V es O o H<sub>2</sub>;

W es N;

n es 1; y

25 m es 1 o 2.

Otra realización preferida proporciona un compuesto de la Fórmula I en donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen la estereoquímica indicada en la Fórmula IV, con las definiciones de los sustituyentes variables en la reivindicación 1 también aplica a compuestos que tienen la estereoquímica indicada en la Fórmula IV:



Otra realización preferida proporciona un compuesto de la Fórmula I con la estereoquímica de la Fórmula (IV) en donde

R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> son preferiblemente metilo o etilo;

5 R<sub>2</sub> es H, metilo, etilo, o sustituido metilo especialmente clorometilo, diclorometilo y trifluorometilo; preferiblemente R<sub>2</sub> es H o metilo no sustituido.

R<sub>4</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> particularmente isopropilo, t-butilo, ciclopentilo, o ciclohexilo;

R<sub>5</sub> es alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-fenilo, particularmente fenilmetilo, feniletilo y fenilpropilo, indanilo, naftilo; y

R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son H o metilo.

Otra realización preferida proporciona un compuesto seleccionado de:

- 10 N-[1-ciclohexil -2 -oxo -2 -(6-fenetil-octahidro-pirrolo[2,3-c]piridin -1 - il)-etil] -2 -metilamino-acetamida;  
 2-Metilamino -N -[2-metil -1 -(7- oxo- 6-fenetil-octahidro)-pirrolo[2,3-c]piridina -1 -carbonil)- propil]-propionamida;  
 2-Metilamino -N -(2-metil -1 -(7- oxo- 6-fenetil-octahidro-pirrolo[2,3-c]piridina -1 -carbonil)- propil)-propionamida;  
 2-Metilamino -N -[2-metil -1 -(8- oxo- 7-fenetil-octahidro-pirrolo[2,3-c]azepina -1 -carbonil)- propil]-propionamida;  
 2-Metilamino -N -[2-metil -1 -(7- oxo- 6-fenetil-octahidro-pirrolo[2,3-c]piridina -1 -carbonil)- propil]-butiramida;
- 15 2-Metilamino -N -[2-metil -1 -(7- oxo- 6-fenetil-octahidro-pirrolo[2,3-c]piridina -1 -carbonil)- propil]-butiramida;  
 2-Metilamino -N -[2-metil -1 -(8- oxo- 7-fenetil-octahidro-pirrolo[2,3-c]azepina -1 -carbonil)- propil]-butiramida;  
 N-[1-ciclohexil -2 -oxo -2 -(7- oxo- 6-fenetil-octahidro-piroro[2,3-c]piridin -1 - il)-etil] -2 -metilamino-propionamida;  
 2-Metilamino -N -[2-metil -1 -[5-(3-metil-hexa-3,5-dienyl)-6- oxo- hexahidropirrolo[3,4 - b]pirrol -1 -carbonil]- propil]-propionamida;
- 20 2-Metilamino -N -[2-metil -1 -(3-metil-7- oxo- 6-fenetil-octahidro-pirrolo[2,3-c]piridina -1 -carbonil)- propil]-propionamida;  
 2-Metilamino -N -[2-metil -1 -(3-metil-7- oxo- 6-fenetil-octahidro-pirrolo[2,3-c]piridina -1 -carbonil)- propil]-propionamida;
- 25 N-[1-(4-Benciloxi-7- oxo- 6-fenetil-octahidro-pirrolo[2,3-c]piridina -1 -carbonil) -2 -metil- propil] -2 -metilamino-propionamida;  
 N-[1-ciclohexil -2 -oxo -2 -(8- oxo- 7-fenetil-octahidro-pirrolo[2,3-c]azepin -1 - il)-etil] -2 -metilamino-butiramida;  
 N-[1-ciclohexil -2 -oxo -2 -(8- oxo- 7-fenetil-octahidro-pirrolo[2,3-c]azepin -1 - il)-etil] -2 -metilamino-buliramida;  
 N-[1-ciclohexil -2 -oxo -2 -(7-fenetil-octahidro-pirrolo[2,3-c]azepin -1 - il)-etil] -2 -metilamino-propionamida;  
 2-Metilamino -N -[2-metil -1 -(8- oxo- 7-fenetil-octahidro-pirrolo[2,3-c]azepina -1 -carbonil)- propil]-butiramida;
- 30 N-[(S) -1 -(S)-ciclohexil -2 -oxo -2 -((R)-6-fenetil-octahidro-pirrolo[2,3-c]piridin -1 - il)-etil]-acetamida;  
 (S) -N -[(S) -1 -(S)-ciclohexil -2 -oxo -2 -((R)-6-fenetil-octahidro-pirrolo[2,3-c]piridin -1 - il)-etil] -2 -metilaminobutiramida;  
 (S) -2 -Metilamino -N -[(S) -2 -metil -1 -((R)-6-fenetil-octahidro-pirrolo[2,3-c]piridina -1 -carbonil)- propil]-propionamida;  
 (S) -N -[(S)-2,2-Dimetil-1((R)-6-fenetil-octahidro-pirrolo[2,3-c]piridina -1 -carbonil)- propil] -2 -metilaminopropionamida;

- (S) -2 -Metilamino -N -[(S) -2 -metil -1 -((R)-6-fenetil-octahidro-pirrol[2,3-c]piridina -1 -carbonil)- propil] -butiramida;
- (S) -N -[(S)-2,2-Dimetil -1 -((3aR, 7aS)-6-fenetil-octahidro-pirrol[2,3-c]piridina -1 -carbonil)- propil] -2 -metilamino-propionamida;
- 5 (S) -N -[(S) -1 -ciclohexil -2 -oxo -2 -{(3aR, 7aS)-6-[2-(2-trifluorometoxi-fenil)-etil]-octahidro-pirrol[2,3-c]piridin- 1- il}-etil] -2 -metilamino-propionamida;
- (S) -N -[(S) -1 -ciclohexil -2 -oxo -2 -{(3aR, 7aS)-6-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-octahidro-pirrol[2,3-c]piridin- 1- il}-etil] -2 -metilamino-propionamida;
- (S) -N -[(S) -1 -ciclohexil -2 -oxo -2 -{(3aR, 6aR)-5-fenetil-hexahidro-pirrol[3,4 - b]pirrol -1 - il)-etil] -2 -metilamino-butiramida;
- 10 (S) -N -[(S) -1 -ciclohexil -2 -oxo -2 -{(3aS, 6aS)-5-fenetil-hexahidro-pirrol[3,4 - b]pirrol -1 - il)-etil] -2 -metilamino-butiramida;
- (S) -N -[(S) -1 -ciclohexil -2 -oxo -2 -{(3aS, 6aS)-5-fenetil-hexahidro-pirrol[3,4 - b]pirrol -1 - il)-etil] -2 -metilamino-propionamida;
- (S) -N -[(S) -1 -ciclohexil -2 -oxo -2 -{(3aS, 6aS)-6- oxo- 5-fenetil-hexahidropirrol[3,4 - b]pirrol -1 - il)-etil] -2 -metilamino- butiramida;
- 15 (S) -N -[(R) -1 -ciclohexil -2 -oxo -2 -{(3aS, 6aS)-6- oxo- 5-fenetil-hexahidro-Pirrol[3,4 - b]Pirrol -1 - il)-etil]- 2- metilamino-butiramida;
- (S) -N -[(S) -1 -ciclohexil -2 -oxo -2 -{(3aS,6a8)-6- oxo- 5-fenetil-hexahidropirrol[3,4 - b]pirrol -1 - il)-etil] -2 -metilamino- proplonamida;
- 20 (S) -N -[(R) -1 -ciclohexil]-2 -oxo -2 -{(3aS, 6aS)-6- oxo- 5-fenetil-hexahidropirrol[3,4 - b]pirrol -1 - il)-etil] -2 -metilamino-propionamida;
- (S) -N -[(S) -1 -(R)-ciclohexil -2 -oxo -2 -{(S)-7-fenetil-octahidro-pirrol [2,3-c]azepin -1 - il)-etil] -2 -metilaminopropionamida; y
- (S) -N -[(S) -1 -(S)-ciclohexil -2 -oxo -2 -{(R)-8- oxo- 7-fenetil-octahidro-pirrol[2,3-c]azepin -1 - il)-etil] -2 -metilamino-butiramida; y
- 25 sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- Otra realización preferida proporciona un compuesto seleccionado de:
- N-[1-ciclohexil -2 -oxo -2 -(6-fenetil-octahidro-pirrol[2,3-c]piridin -1 - il)-etil] -2 -metilamino-propionamida; y
- N-[1-ciclohexil -2 -oxo -2 -(7-fenetil-octahidro-pirrol[2,3-c]azepin -1 - il)-etil] -2 -metilaminoproplonamida; y
- 30 sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- En otra realización, se proporciona un compuesto de la Fórmula I como se describe aquí para uso como un medicamento, en particular para el tratamiento de una enfermedad proliferativa.
- En otra realización, se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula I como se describe aquí para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad proliferativa.
- 35 En todavía una realización adicional, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I como se describe aquí.



Procedimiento Sintético

Abreviaturas:

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> cloruro de metileno C

H<sub>3</sub>CN acetonitrilo

DIBAL hidruro de diisobutilaluminio

5 DIPEA diisopropiletilamina

DME dimetil etilenglicol éter

DMF *N, N*-dimetilformamida

DTBB 4,4'-di-*tert*-butilbifenil

EtOAc acetato de etilo

10 HBTU O-benciltriazol -1 - il-*N, N, N, N'*-tetrametiluronio hexafluorofosfato

HOBT 1-hidroxibenzotriazol

HPLC cromatografía líquida de alta presión

KOTMS trimetisilanoato de potasio.

MeOH metanol

15 MgSO<sub>4</sub> sulfato de magnesio

MnO<sub>2</sub> dióxido de manganeso

Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> carbonato de sodio

NaHCO<sub>3</sub> bicarbonato de sodio

NaOH hidróxido de sodio

20 Tetrakis tetrakis(trifenilfosfino)paladio (0)

TFA ácido trifluoroacético

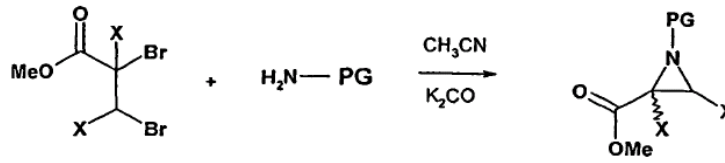
THF tetrahidrofurano

Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden preparar como se describe adelante en el esquema 1 (para el compuesto # 9 - 25, 29 - 31):

25 Esquema de síntesis general para los compuestos de la Fórmula 1 en donde W=N y X y X' se seleccionan independientemente de los sustituyentes definidos anteriormente para R<sub>6</sub>:

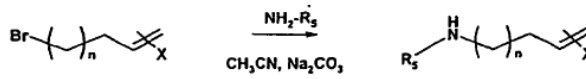
KOTMS se define como trimetisilanoato de potasio.

Etapa A



PG= bencilo o grupo protector bencilico

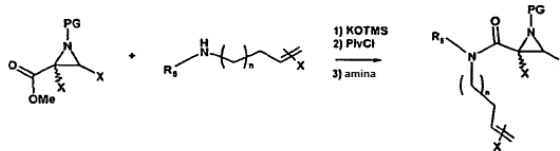
Etapa B



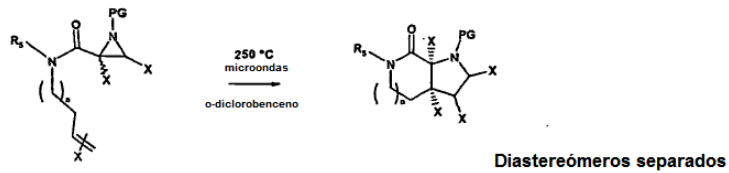
n = 0, 1 o 2

5

Etapa C



Etapa D

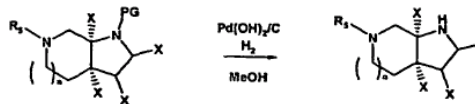


Etapa E

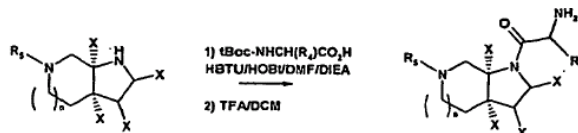


10

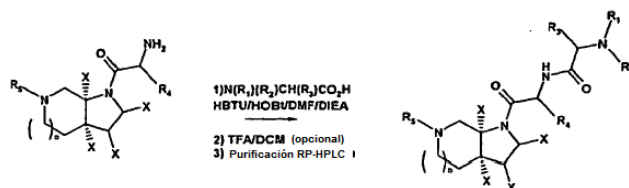
Etapa F



Etapa G



Etapa H



Esquema 1

Etapa A: Esta etapa implica la formación de un anillo aziridina por medio de condiciones mediadas base estándar.

- 5 Etapa B: Esta etapa implica la formación de una amina secundaria por medio de la reacción de un bromuro alquilo con exceso de amina en la presencia de una base.

Etapa C: Esta etapa implica el acoplamiento de una amina secundaria con un derivado activado del metil éster aziridina para formar una aziridina de amida sustituido.

- 10 Etapa D: Esta etapa implica la cicloadición intramolecular de la aziridina al alqueno cautivo a través de un intermedio iluro azometina térmicamente accesible.

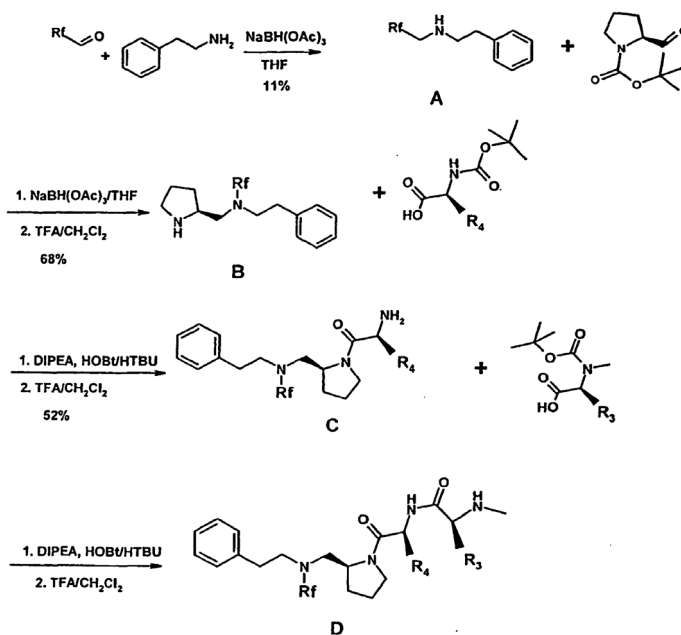
Etapa E: Esta etapa implica la reducción de la amida a una amina por medio de condiciones de reducción estándar empleando DIBAL-H.

Etapa F: Esta etapa implica el retiro del grupo protector bencílico utilizando condiciones estándar de paladio bajo una atmósfera de hidrógeno.

- 15 Etapa G: Esta etapa implica el acoplamiento del andamio con un aminoácido natural o no natural t-Boc protegido utilizando condiciones de acoplamiento de péptido estándar seguido por el retiro del grupo t-Boc con TFA.

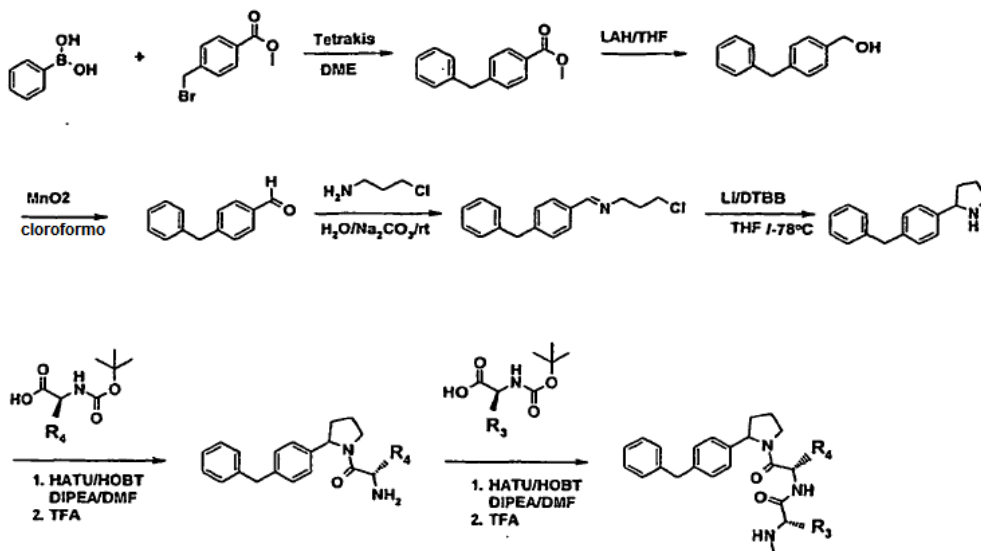
- 20 Etapa H: Esta etapa implica el acoplamiento de la amina generada en la etapa precedente con un aminoácido natural o no natural terciario o t-Boc protegido utilizando condiciones de acoplamiento de péptido estándar seguido por el retiro del grupo t-Boc con TFA si se puede aplicar. El producto luego se purifica mediante cromatografía líquida de alto desempeño (HPLC).

Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden preparar como se describe adelante en el esquema 2 (para el compuesto # 26 - 28):



Esquema 2

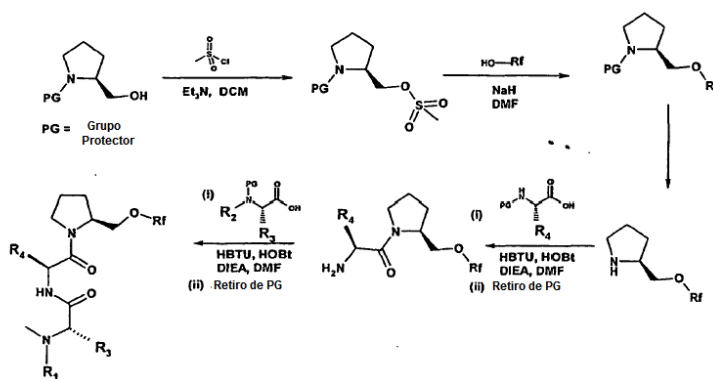
Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden preparar como se describe adelante en el esquema 3 (para el compuesto # 32 - 33):



5

Esquema 3

Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden preparar como se describe adelante en el esquema 4 (para el compuesto # 34- 35):



Esquema 4

10 Los compuestos 36-38 se pueden preparar análogamente a la preparación de los compuestos 34-35 de acuerdo con el Esquema 4.

Como se discutió anteriormente, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar enfermedades proliferativas. Sin embargo, la presente invención se relaciona adicionalmente con un método para tratar una enfermedad proliferativa que comprende administrar una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención a un mamífero, preferiblemente un humano, en necesidad de dicho tratamiento.

15

Una enfermedad proliferativa es principalmente una enfermedad neoplásica (o cáncer) (y/o cualquier metástasis). Los compuestos de la invención son particularmente útiles para tratar un tumor que es un cáncer de mama, cáncer genitourinario, cáncer de pulmón, cáncer gastrointestinal, cáncer epidermoide, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, neuroblastoma, cáncer de cabeza y cuello o cáncer de vejiga, o en un sentido más amplio cáncer renal, cáncer gástrico o de cerebro; en particular (i) un tumor de mama; un tumor epidermoide, tal como un tumor epidermoide de cabeza y/o tumor de cuello o un tumor de boca; un tumor de pulmón, por ejemplo un tumor de pulmón de célula pequeña o no microcítico; un tumor gastrointestinal, por ejemplo, un tumor colorectal; o un tumor

20

genitourinario, por ejemplo, un tumor de próstata (especialmente un tumor de próstata resistente a hormona); o (ii) una enfermedad proliferativa que es resistente al tratamiento con otros quimioterapéuticos; o (iii) un tumor que es resistente al tratamiento con otros quimioterapéuticos debido a resistencia multifármaco.

5 En un sentido más amplio de la invención, una enfermedad proliferativa puede ser adicionalmente una afección hiperproliferativa tal como leucemias, hiperplasias, fibrosis (especialmente pulmonar, pero también otros tipos de fibrosis, tal como fibrosis renal), angiogenia, soriasis, aterosclerosis y proliferación de músculo liso en los vasos sanguíneos, tal como estenosis o reestenosis luego de angioplastia.

10 Cuando se menciona un tumor, una enfermedad neoplásica, un carcinoma o un cáncer, también la metástasis en el órgano o tejido original y/o en cualquier otra ubicación se implican alternativamente o adicionalmente, cualquiera que sea la ubicación del tumor y/o metástasis. El compuesto de la invención es selectivamente tóxico o más tóxico para proliferar rápidamente las células que las células normales, particularmente en células cancerosas humano, por ejemplo, tumores cancerosos, el compuesto tiene efectos antiproliferativos significativos y promueve la diferencia, por ejemplo, disminución del ciclo celular y apoptosis.

15 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o en combinación con otros agentes antineoplásicos, tal como compuestos que inhiben angiogenia de tumor, por ejemplo, los inhibidores proteasa, inhibidores de quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico, inhibidores quinasa del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular y similares; fármacos citotóxicos, tal como antimetabolitos, como antimetabolitos análogos de purina y pirimidina; agentes antimitóticos como fármacos estabilizantes de microtúbulo y alcaloides antimitóticos; complejos de coordinación de platino; antibióticos anti-neoplásicos; agentes de alquilación, tal como mostazas de nitrógeno y nitrosoureas; agentes endocrinos, tal como adrenocorticosteroides, andrógenos, anti-andrógenos, estrógenos, anti-estrógenos, inhibidores aromatasa, agonistas de hormona de liberación de gonadotropina y análogos somatostatina y compuestos que activan una enzima o receptor que se sobreexpresa y/o de otra forma implica una ruta metabólica específica que se regula por aumento en la célula de tumor, por ejemplo  
20 inhibidores fosfodiesterasa ATP y GTP, inhibidores desacetilasa histona, inhibidores de la proteína quinasa, tal como inhibidores de quinasa serina, treonina y tirosina, por ejemplo, la proteína tirosina quinasa Abelson y los diversos factores de crecimiento, por lo tanto sus receptores e inhibidores quinasa, tal como, inhibidores quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico, inhibidores quinasa del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular, inhibidores del factor de crecimiento de fibroblasto, inhibidores del factor de crecimiento similar a insulina e inhibidores quinasa del receptor del factor de crecimiento derivado de plaqueta y similares; inhibidores metionina aminopeptidasa, inhibidores de proteasoma, y inhibidores ciclooxigenasa, por ejemplo, inhibidores ciclooxigenasa-1 o -2.

25 La presente invención se relaciona adicionalmente con un método para promover apoptosis en células rápidamente proliferantes, que comprende poner en contacto las células rápidamente proliferantes con una cantidad que promueve la apoptosis efectiva de un compuesto que ocurre en forma no natural que se une al sitio de unión Smac de las proteínas XIAP y/o cIAP. Preferiblemente, el compuesto que ocurre en forma no natural de un compuesto presente en la Fórmula I o IV.

30 La presente invención se relaciona adicionalmente con un método para tratar o inhibir mieloma, especialmente mieloma múltiple. El término "mieloma" como se utiliza aquí se relaciona con un tumor compuesto de células del tipo normalmente encontrado en la médula ósea. El término "mieloma múltiple" como se utiliza aquí significa un neoplasma maligno diseminado de células de plasma que se caracteriza por múltiples focos de tumor de médula ósea y secreción de un componente M (un fragmento de inmunoglobulina monoclonal), asociado con lesiones osteolíticas extendidas que resultan en dolor óseo, fracturas patológicas, hipercalcemia y anemia normocítica normocrómica. El mieloma múltiple es incurable mediante el uso de quimioterapias de alta dosis y convencionales. La invención se relaciona con un método para tratar mieloma, especialmente mieloma que es resistente a  
45 quimioterapia convencional.

#### Composiciones Farmacéuticas

50 La invención también se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la Fórmula I, con su uso en el tratamiento terapéutico (en un aspecto más amplio de la invención también profiláctico) o un método de tratamiento de una enfermedad dependiente de quinasa, especialmente las enfermedades preferidas mencionadas anteriormente, con los compuestos para dicho uso y con preparaciones farmacéuticas y su fabricación, especialmente para dichos usos.

55 La presente invención también se relaciona con pro-fármacos de un compuesto de la Fórmula I que se convierten *in vivo* al compuesto de la Fórmula I como tal. Cualquier referencia a un compuesto de la Fórmula I se entiende por lo tanto con referencia también a los pro-fármacos correspondientes del compuesto de la Fórmula I, según sea apropiado y conveniente.

Los compuestos farmacológicamente aceptables de la presente invención pueden estar presentes en o se emplean, por ejemplo, para la preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, como ingrediente activo o en mezcla con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables inorgánicos u orgánicos, sólidos o líquidos, (materiales portadores).

La invención también se relaciona con una composición farmacéutica que es adecuada para administración a un animal de sangre caliente, especialmente un humano (o con células o estirpes celulares de un animal de sangre caliente, especialmente un humano, por ejemplo linfocitos), para el tratamiento de (este, en un aspecto más amplio de la invención, también incluye la prevención de (= profilaxis contra) una enfermedad que responde a la inhibición de la actividad de la proteína quinasa, que comprende una cantidad de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente que es efectivo para dicha inhibición, junto con por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son aquellas para administración entérica, tal como nasal, rectal o oral, o parenteral, tal como intramuscular o intravenosa, a animales de sangre caliente (especialmente un humano), que comprende una dosis efectiva del ingrediente farmacológicamente activo, solo o junto con una cantidad significativa de un portador farmacéuticamente aceptable. La dosis del ingrediente activo depende de las especies de animal de sangre caliente, el peso corporal, la edad y la afección individual, datos farmacocinéticos individuales, la enfermedad que se va a tratar y el modo de administración.

La invención también se relaciona con un método de tratamiento para una enfermedad que responde a la inhibición de una proteína quinasa y/o una enfermedad proliferativa, que comprende administrar una (contra las enfermedades mencionadas) cantidad profilácticamente efectiva o especialmente terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I de acuerdo con la invención, o un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, especialmente a un animal de sangre caliente, por ejemplo un humano, que tiene una de las enfermedades mencionadas, requiere dicho tratamiento.

La dosis de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos se administra a animales de sangre caliente, por ejemplo humanos de aproximadamente 70 kg de peso corporal, preferiblemente es de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 10 g, más preferiblemente de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1.5 g, más preferiblemente de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1000 mg /persona/día, dividido preferiblemente en 1-3 dosis únicas que, por ejemplo, pueden ser del mismo tamaño. Usualmente, los niños reciben la mitad de la dosis del adulto.

Las composiciones farmacéuticas comprenden de aproximadamente 1 % a aproximadamente 95 %, preferiblemente de aproximadamente 20 % a aproximadamente 90 %, de ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden estar, por ejemplo, en forma de dosis unitaria, tal como en la forma de ampollas, frascos, supositorios, grajeas, comprimidos o cápsulas.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se preparan en una forma conocida per se, por ejemplo por medio de procesos de disolución convencional, liofilización, mezcla, granulación o confección.

#### Combinaciones

También se puede utilizar un compuesto de la Fórmula I para ventaja en combinación con otros agentes antiproliferativos. Dichos agentes antiproliferativos incluyen, pero no se limitan a inhibidores aromatasa; antiestrógenos; inhibidores topoisomerasa I; inhibidores topoisomerasa II; agentes activos microtúbulo; agentes de alquilación; inhibidores desacetilasa histona; compuestos que inducen los procesos de diferenciación celular; inhibidores ciclooxigenasa; inhibidores MMP; inhibidores mTOR; antimetabolitos antineoplásicos; compuestos platinos; compuestos que dirigen/reducen una proteína o actividad de quinasa de lípido y compuestos anti-angiogénicos adicionales; compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de una proteína o fosfatasa de lípido; agonistas gonadotropina; anti-andrógenos; inhibidores metionina aminopeptidasa; bisfosfonatos; modificadores de la respuesta biológica; anticuerpos antiproliferativos; inhibidores de heparanasa; inhibidores de isoformas oncogénicas Ras; inhibidores telomerasa; inhibidores de proteasoma; agentes utilizados en el tratamiento de cánceres hematológicos; compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de Flt-3; inhibidores Hsp90; temozolomida (TEMODAL®); y leucovorina.

El término "inhibidor de aromatasa" como se utiliza aquí se relaciona con un compuesto que inhibe la producción de estrógeno, es decir la conversión de los sustratos irostenodiona y testosterona a estrona y estradiol, respectivamente. El término incluye, pero no se limita a esteroides, especialmente atamestano, exemestano y formestano y, en particular, no esteroides, especialmente aminoglucetimidida, rogletimidida, piridoglutetimidida, trilostano, testolactona, quetoconazol, vorozol, fadrozol, anastrozol y letrozol. Se puede administrar Exemestano, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial AROMASIN. Se puede administrar

Formestano, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial LENTARON. Se puede administrar Fadrozol, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial AFEMA. Se puede administrar Anastrozol, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial ARIMIDEX. Se puede administrar Letrozol, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial FEMARA o FEMAR. Se puede administrar Aminoglutetimida, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial ORIMETEN. Una combinación de la invención que comprende un agente quimioterapéutico que es un inhibidor de aromatasa es particularmente útil para el tratamiento de tumores positivos del receptor de hormona, por ejemplo tumores de mama.

El término "antiestrógeno" como se utiliza aquí se relaciona con un compuesto que antagoniza el efecto de los estrógenos en el nivel del receptor de estrógeno. El término incluye, pero no se limita a clorhidrato de tamoxifen, fulvestrant, raloxifeno y raloxifeno. Se puede administrar Tamoxifen, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial NOLVADEX. Se puede administrar clorhidrato de Raloxifene, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial EVISTA. Se puede formular Fulvestrant como se describe en el documento US 4,659,516 o se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial FASLODEX. Una combinación de la invención que comprenden a agente quimioterapéutico que es un antiestrógeno es particularmente útil para el tratamiento de tumores positivos del receptor estrógeno, por ejemplo tumores de mama.

El término "anti-andrógeno" como se utiliza aquí se relaciona con cualquier sustancia que es capaz de inhibir los efectos biológicos de hormonas irogénicas e incluye, pero no se limita a, bicalutamida (CASODEX), que se puede formular, por ejemplo como se describe en el documento US 4,636,505.

El término "agonista gonadorelina" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a abarelix, goserelina y acetato de goserelina. Se describe en Goserelina en el documento US 4,100,274 y se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial ZOLADEX. Se puede formular Abarelix, por ejemplo como se describe en el documento US 5,843,901.

El término "inhibidor de topoisomerasa I" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a topotecan, gimotecan, irinotecan, camptotecina y sus análogos, 9-nitrocampotecina y el conjugado camptotecina macromolecular PNU-166148 (compuesto A1 en el documento WO99/ 17804). Se puede administrar Irinotecan, por ejemplo en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial CAMPTOSAR. Se puede administrar Topotecan, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial HYCAMTIN.

El término "inhibidor topoisomerasa II" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a las antraciclina tal como doxorubicina (que incluye formulación liposómica, por ejemplo CAELYX), daunorubicina, epirubicina, idarubicina y nemorubicina, las antraquinonas mitoxantrona y losoxantrona, y las podofilotoxinas etoposida y teniposida. Se puede administrar Etoposida, por ejemplo en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial ETOPOPHOS. Se puede administrar Teniposida, por ejemplo en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial VM 26-BRISTOL. Se puede administrar Doxorubicina, por ejemplo en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial ADRIBLASTIN o ADRIAMYCIN. Se puede administrar Epirubicina, por ejemplo en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial FARMORUBICIN. Se puede administrar Idarubicina, por ejemplo en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial ZAVEDOS. Se puede administrar Mitoxantrona, por ejemplo en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial NOVANTRON.

El término "agente activo de microtúbulo" se relaciona con agentes estabilizantes de microtúbulo, agentes desestabilizantes de microtúbulo e inhibidores de polimerización de microtubulina que incluyen, pero no se limitan a taxanos, por ejemplo paclitaxel y docetaxel, alcaloides vinca, por ejemplo, vinblastina, especialmente sulfato de vinblastina, vincristina especialmente sulfato de vincristina, y vinorelbina, discodermolidas, cochicina y epotilonas y derivados de los mismos, por ejemplo epotilona B o D o derivados de los mismos. Se puede administrar Paclitaxel por ejemplo en la forma como se comercializa, por ejemplo TAXOL. Se puede administrar Docetaxel, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial TAXOTERE. Se puede administrar sulfato de vinblastina, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial VINBLASTIN R.P.. Se puede administrar sulfato de vincristina, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial FARMISTIN. Se puede obtener discodermolida, por ejemplo, como se describe en el documento US 5,010,099. También se incluyen derivados de Epotilona que se describen en el documento WO 98/10121, US 6,194,181, WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 y WO 00/31247. Se prefieren especialmente Epotilona A y/o B.

El término "agente alquilante" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalan o nitrosourea (BCNU o Gliadel). Se puede administrar ciclofosfamida, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial CYCLO-STIN. Se puede administrar Ifosfamida, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial HOLOXAN.

El término "inhibidores desacetilasa histona" o "inhibidores HDAC" se relaciona con compuestos que inhiben la histona deacetilasa y que poseen actividad antiproliferativa. Esto incluye los compuestos descritos en el documento WO02/22577, especialmente N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-hidroxi)etil]2-(1H-indol-3-il)etil]-amino]metil]fenil]-2E -2 -propanamida, N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2E -2 -propanamida y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Se incluye especialmente adicionalmente ácido suberoilánilida hidroxámico (SAHA).

El término "antimetabolito antineoplásico" incluye, pero no se limita a, 5-Fluorouracilo o 5-FU, capecitabina, gemcitabina, agentes desmetilantes de ADN, tal como 5-azacitidina y decitabina, metotrexato y edatrexato, y antagonistas de ácido fólico tal como pemetrexed. Se puede administrar Capecitabina, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial XELODA. Se puede administrar Gemcitabina, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial GEMZAR. También se incluye el anticuerpo monoclonal trastuzumab que se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial HERCEPTIN.

El término "compuesto platino" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a, carboplatino, cis-platino, cisplatino y oxaliplatino. Se puede administrar Carboplatino, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial CARBOPLAT. Se puede administrar Oxaliplatino, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial ELOXATIN.

El término "compuestos que dirigen/reducen una proteína o actividad de quinasa de lípido y compuestos anti-angiogénicos adicionales" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a: inhibidores de la proteína quinasa treonina y/o serina y/o quinasa tirosina o inhibidores quinasa de lípido, por ejemplo:

a) compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento de fibroblasto (FGF-Rs);

b) compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad del receptor I del factor de crecimiento similar a insulina (IGF-IR), tal como compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de IGF-IR, especialmente compuestos que inhiben el receptor IGFIR, tal como aquellos compuestos descritos en el documento WO 02/092599;

c) compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de la familia quinasa tirosina del receptor Trk;

d) compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de la familia quinasa tirosina del receptor Axl;

e) compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad del receptor c-Met;

f) compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de los miembros de la familia de la proteína quinasa C (PKC) y Raf de las quinasas de serina/treonina, miembros de la familia MEK, SRC, JAK, FAK, PDK y Ras/MAPK, o la familia quinasa PI(3), o de la familia de quinasa relacionada con la quinasa PI(3), y/o los miembros de la familia quinasa dependiente de ciclina (CDK) y son especialmente aquellos derivados estaurosporina descritos en el documento US 5,093,330, por ejemplo midostaurina; ejemplos de compuestos adicionales incluyen por ejemplo UCN-01, safinolol, BAY 43-9006, Briostatina 1, Perifosina; Ilmofosina; RO 318220 y RO320432; GO6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; isochinolina compuestos tal como aquellos descritos en el documento WO 00/09495; FTI; PD184352 o QAN697 (un inhibidor P13K);

g) compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de una proteína quinasa tirosina, tal como mesilato imatinib (GLIVEC/GLEEVEC) o tirfostina. A tirfostina es preferiblemente un compuesto de bajo peso molecular ( $M_r < 1500$ ), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, especialmente un compuesto seleccionado de la clase bencilidenomalonitrilo o la clase quinolina S-arilbencenimalonitrilo o quinolina bisustrato de los compuestos, más especialmente cualquier compuesto seleccionado del grupo que consiste del enantiómero Tirfostina A23/RG-50810; AG 99; Tirfostina AG 213; Tirfostina AG 1748; Tirfostina AG 490; Tirfostina B44; Tirfostina B44 (+); Tirfostina AG 555; AG 494; Tirfostina AG 556, AG957 y adafostina de adamantil éster de ácido (4-[[[2,5-dihidroxifenil]metil]amino]-benzoico; NSC 680410, adafostina); y

h) compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de la familia del factor de crecimiento epidérmico de las tirosinas quinasa del receptor (EGF-R, ErbB2, ErbB3, ErbB4 como homo- o heterodímeros), tal como compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de la familia del receptor de factor de crecimiento epidérmico son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben los miembros de la familia tirosina quinasa del receptor EGF, por ejemplo el receptor EGF, ErbB2, ErbB3 y ErbB4 o se unen a EGF o ligandos relacionados con EGF, y son en particular aquellos compuestos, proteínas o anticuerpos monoclonales genéricamente y específicamente descritos en el documento WO 97/02266, por ejemplo el compuesto del ej. 39, o en los documentos EP 0 564 409, WO 99/03854, EP 0520722, EP 0 566 226, EP 0 787 722, EP 0 837 063, US 5,747,498, WO



98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983 y, especialmente, WO 96/30347 (por ejemplo el compuesto conocido como CP 358774), WO 96/33980 (por ejemplo el compuesto ZD1839) y el documento WO95/03283 (por ejemplo el compuesto ZM105180); por ejemplo trastuzumab (HERCEPTIN), cetuximab, Iressa, Tarceva, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 o E7.6.3, y derivados 7H-pirroló-[2,3-d]pirimidina que se describen en el documento WO 03/013541.

Los compuestos anti-angiogénicos adicionales incluyen compuestos que tienen otro mecanismo para su actividad, por ejemplo no relacionado con la inhibición de proteína o de quinasa de lípido por ejemplo talidomida (THALOMID) y TNP-470.

Los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de una proteína o fosfatasa de lípido son por ejemplo inhibidores de fosfatasa 1, fosfatasa 2A, PTEN o CDC25, por ejemplo ácido okadaico o un derivado del mismo.

Los compuestos que inducen los procesos de diferenciación celular son por ejemplo ácido retinoico,  $\alpha$ -  $\gamma$ - o  $\delta$ -tocoferol o  $\alpha$ -  $\gamma$ - o  $\delta$ -tocotrienol.

El término "inhibidor de ciclooxigenasa" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a, por ejemplo inhibidores Cox-2, ácido 5-alquilo sustituido 2-arilaminofenilacético y derivados, tal como celecoxib (CELEBREX), rofecoxib (VIOXX), etoricoxib, valdecoxib o un ácido 5-alquil -2 -arilaminofenilacético por ejemplo ácido 5-metil -2 -(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenil acético, lumiracoxib.

El término "inhibidores mTOR" se relaciona con compuestos que inhiben el objetivo mamífero de rapamicina (mTOR) y que poseen actividad antiproliferativa tal como sirolimus (Rapamune®), everolimus (Certican™), CCI-779 y ABT578.

El término "bisfosfonatos" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a, ácido etridrónico, clodrónico, tiludrónico, pamidrónico, alendrónico, ibandrónico, risedrónico y zoledrónico. Se puede administrar "ácido etridrónico", por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial DIDRONEL. Se puede administrar "ácido clodrónico", por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial BONEFOS. Se puede administrar "ácido tiludrónico", por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial SKELID. Se puede administrar "ácido pamidrónico", por ejemplo en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial AREDIA™. Se puede administrar "ácido alendrónico", por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial FOSAMAX. Se puede administrar "ácido ibandrónico", por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial BONDRANAT. Se puede administrar "ácido risedrónico", por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial ACTONEL. Se puede administrar "ácido zoledrónico", por ejemplo en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial ZOMETA.

El término "inhibidor heparanasa" como se utiliza aquí se refiere a compuestos que dirigen, reducen o inhiben la degradación de sulfato de heparina. El término incluye, pero no se limita a, PI-88.

El término "modificador de la respuesta biológica" como se utiliza aquí se refiere a una linfoquina o interferones, por ejemplo interferón  $\gamma$ .

El término "inhibidor de isoformas oncogénicas Ras", por ejemplo H-Ras, K-Ras, o N-Ras, como se utiliza aquí se refiere a compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad oncogénica de Ras por ejemplo un "inhibidor farnesil transferasa", por ejemplo L- 744832, DK8G557 o R115777 (Zarnestra).

El término "inhibidor telomerasa" como se utiliza aquí se refiere a compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de telomerasa. Los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de telomerasa son especialmente compuestos que inhiben el receptor telomerasa, por ejemplo telomestatina.

El término "inhibidor de aminopeptidasa metionina" como se utiliza aquí se refiere a compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de aminopeptidasa metionina. Los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de aminopeptidasa metionina son por ejemplo bengamida o un derivado del mismo.

El término "inhibidor de proteasoma" como se utiliza aquí se refiere a compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de la proteasoma. Los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de la proteasoma incluyen por ejemplo PS- 341 y MLN 341.

El término "inhibidor de metaloproteinasas de matriz" o ("inhibidores MMP") como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a inhibidores imitadores de péptido o no imitadores de péptido con colágeno, derivados de tetraciclina, por

ejemplo batimastat de inhibidor imitador de péptido hidroxamato y su análogo oralmente disponible marimastat (BB-2516), prinomastat (AG3340), metastat (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MM1270B o AAJ996.

5 El término "agentes utilizados en el tratamiento de cánceres hematológicos" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a inhibidores de tirosina quinasa similares a FMS por ejemplo compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de Flt-3; interferón, 1-b-D-arabinofuransilcitosina (ara-c) y bisulfan; y inhibidores ALK por ejemplo compuestos que dirigen, reducen o inhiben la quinasa de linfoma anaplásico.

El término "compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de Flt-3" son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben Flt-3, por ejemplo PKC412, midostaurina, un derivado estaurosporina, SU11248 y MLN518.

10 El término "inhibidores HSP90" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a, compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad intrínseca ATPasa de HSP90; que degradan, que dirigen, reducen o inhiben las proteínas HSP90 por medio de la ruta de proteasoma ubiquitina. Los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad intrínseca ATPasa de HSP90 son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben la actividad ATPasa de HSP90 por ejemplo, 17- alilamino, 17-demetoxigeldanamicina (17AAG), un derivado geldanamicina; otros compuestos relacionados con geldanamicina; inhibidores radicol y HDAC.

20 El término "anticuerpos antiproliferativos" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a trastuzumab (Herceptin™), Trastuzumab-DM1, erlotinib (Tarceva™), bevacizumab (Avastin™), rituximab (Rituxan®), PRO64553 (anti-CD40) y el Anticuerpo 2C4. Anticuerpos significa por ejemplo anticuerpos monoclonales intactos, anticuerpos policlonales, anticuerpos multiespecíficos formados de por lo menos 2 anticuerpos intactos, y fragmentos de anticuerpos así siempre exhiban actividad biológica deseada.

25 Para el tratamiento de leucemia mieloide aguda (AML), se pueden utilizar los compuestos de la Fórmula I en combinación con terapias estándar de leucemia, especialmente en combinación con terapias utilizadas para el tratamiento de AML. En particular, los compuestos de la Fórmula I se puede administrar en combinación con por ejemplo inhibidores farnesil transferasa y/o otros fármacos útiles para el tratamiento de AML, tal como Daunorubicina, Adriamicina, Ara-C, VP-16, Teniposida, Mitoxantrona, Idarubicina, Carboplatino y PKC412.

La estructura de los agentes activos identificados por los números de código, nombres comerciales o genéricos se pueden tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de las bases estándar, por ejemplo Patentes Internacionales (por ejemplo IMS World Publications).

30 Los compuestos mencionados anteriormente, que se pueden utilizar en combinación con un compuesto de la Fórmula I, se pueden preparar y se administran como se describe en la técnica tal como en los documentos citados anteriormente.

Un compuesto de la Fórmula I también se puede utilizar como ventaja en combinación con procesos terapéuticos conocidos, por ejemplo, la administración de hormonas o especialmente radiación.

35 Un compuesto de la Fórmula I se puede utilizar en particular como un radiosensibilizador, especialmente para el tratamiento de tumores que exhiben pobre sensibilidad a la radioterapia.

40 "Combinación", significa una combinación fija en una forma de dosificación unitaria, o un equipo de partes para la administración combinada en donde un compuesto de la Fórmula I y un compañero de combinación se puede administrar independientemente al mismo tiempo o en forma separada dentro de intervalos de tiempo que permiten especialmente que los patrones de combinación muestran un efecto cooperativo, por ejemplo sinérgico, o cualquier combinación de los mismos.

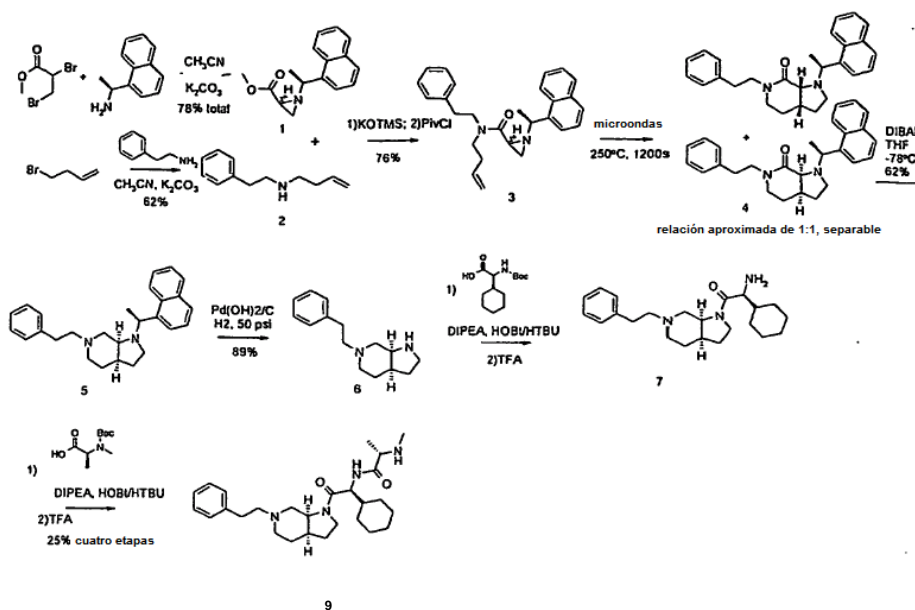
### Ejemplos

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar, pero no limitan adicionalmente, la invención.

#### Ejemplo 1

N-[1-ciclohexil -2 -oxo -2 -(6-fenetil-octahidro-pirrol[2,3-c]piridin -1 - il)-etil] -2 -metilamino-propionamida (9);

45 El compuesto 9 de acuerdo con la Fórmula I se prepara de acuerdo con el procedimiento establecido en el esquema 5.



Esquema 5

5 Metil éster de ácido 1-(1-Naftalen -1 - il-etil)-aziridina -2 -carboxílico (1). A una solución de (S)-(-) -1 -(1-naftil) etilamina (20.8 g, 120 mmol) en acetonitrilo (grado HPLC, 600 mL) se agrega  $K_2CO_3$  (52.7 g, 360 mmol) y 2,3-dibromopropionato de metilo (30 g, 120 mmol). La solución se agita durante la noche hasta temperatura ambiente. La solución se evapora hasta secado, luego se agrega  $H_2O/EtOAc$  (1:1) (600 mL), y la mezcla se extrae con EtOAc (4 x 100 mL). Los extractos orgánicos se combinan, se secan y se concentran bajo vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía flash (gel de sílice; Hexano/EtOAc 1:2) para proporcionar 24 g (78 %) del compuesto del título como una mezcla de dos diastereoméros en una relación equimolecular.  $M+H^+$  = 256.10.

15 But-3-enil-fenil-amina (2). A una solución de 2-feniletilamina (72 mL, 570 mmol) se agrega  $K_2CO_3$  (82 g, 570 mmol) y 4-bromo -1 -buteno (25 g, 185 mmol). La solución se agita durante la noche hasta temperatura ambiente. La solución se evapora hasta secado y se agrega  $H_2O/EtOAc$  (1:1) (600 mL). La mezcla se extrae con EtOAc (4 x 150 mL). Los extractos orgánicos se combinan, se secan y se concentran bajo vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía flash (gel de sílice; Hexano/EtOAc 1:8) para proporcionar 20 g (62 %) del compuesto del título.  $M+H^+$  = 176.10.

20 but-3-enil-fenilamida de ácido 1-(1-Naftalen -1 - il-etil)-aziridina -2 -carboxílico (3). A una solución de 1 (12.6 g, 49.75 mmol) en THF (200 mL) se agrega KOTMS (6.38 g, 49.75 mmol). La mezcla se agita durante la noche hasta temperatura ambiente. La mezcla se concentra y el residuo se disuelve en diclorometano (200 mL) y se enfría a 0° C. Se agrega lentamente cloruro de trimetilacetilo (5.94 g, 49.25 mmol) y la mezcla se calienta hasta temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se enfría a -78° C, 2 (8.63 g, 49.25 mmol) se agrega y se continúa agitando -78° C durante 1.5 h. Se agrega bicarbonato de sodio saturado (100mL) y la mezcla se deja calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla se extrae con EtOAc (4 x 100 mL) y los extractos orgánicos se combinan, se secan y se concentran bajo vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía flash (gel de sílice; Hexano/EtOAc 1:8) para proporcionar 15 g (76 %) del compuesto del título como una mezcla de dos diastereoméros en una relación equimolecular.  $M+H^+$  = 399.37.

30 1-(1-Naftalen -1 - il-etil)-6-fenil-octahidro-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona (4). Una solución de 3 (15 g, 58.7 mmol) en o-diclorobenceno (100 mL) se calienta a 250° C durante 1200 s en un reactor de microondas. La mezcla se purifica mediante cromatografía flash (gel de sílice; Hexano/EtOAc 1:1; segunda mancha) para proporcionar 5 g (33 %) del compuesto del título como un compuesto enantioméricamente puro.  $M+H^+$  = 399.32.

35 1-(1-Naftalen -1 - il-etil)-6-fenil-octahidro-pirrolo[2,3-c]piridina (5). A una solución de 4 (4.8 g, 12 mmol) en THF (100 mL) se agrega lentamente 1 M DIBAL en tolueno, (50 mL, 50 mmol) a -78° C. La mezcla se agita hasta temperatura ambiente durante 1 hora y se detiene con 20 mL de agua. El solvente se evapora, el residuo se diluye con 100 mL de sal Rochells saturada 1:1/15 % de NaOH, y este extrae con EtOAc (4 x 50 mL). Los extractos orgánicos se combinan, se secan y se concentran bajo vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía flash (gel de sílice; Hexano/ EtOAc 1:9) para proporcionar 2.3 g (48 %) del compuesto del título.  $M+H^+$  = 385.26.

6-Fenil-octahidro-pirrol[2,3-c]piridina (6). A una solución de 5 (2.3 g, 6 mmol) en MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1: 1; 200 mL) se agrega Pd(OH)<sub>2</sub> (300 mg). La mezcla se agita bajo atmósfera de hidrógeno 50 psi durante 10 h. La mezcla se filtra a través de una almohadilla de celita, el filtrado se concentra y el residuo se utiliza directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. M+H<sup>+</sup> = 231.17.

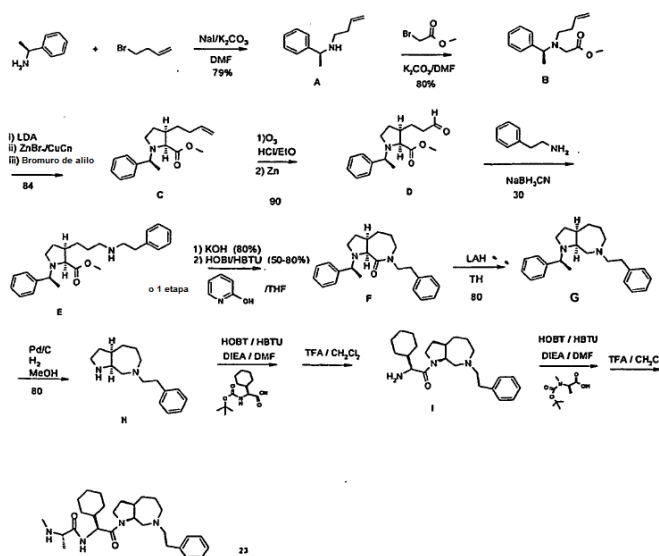
5 El compuesto (7). A una solución de 6 en diclorometano (25 mL) se agrega secuencialmente diisopropiletilamina (4.17 mL, 24 mmol), *t*-Boc-L-ciclohexilglicina (1.54 g, 6 mmol), y una solución de 0.45 M HOBt/HBTU en DMF (16 mL, 7.19 mmol). La mezcla se agita durante la noche hasta temperatura ambiente, luego se diluye con EtOAc (200 mL) y se lava secuencialmente con ácido cítrico ac 1 M (50 mL), agua (50 mL), NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (50 mL) y solución salina (2 x 50 mL). La capa orgánica se seca y se concentra bajo vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía flash (gel de sílice; Hexano/ EtOAc 1:9) para proporcionar un aceite amarillo. El aceite amarillo se disuelve en diclorometano (20 mL), se agrega TFA (10 mL) y la mezcla se agita hasta temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se concentra y el residuo se disuelve en diclorometano (100 mL) y se neutraliza con bicarbonato de sodio saturado. La solución se extrae con diclorometano (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos se combinan, se secan y se concentran bajo vacío para proporcionar 1.75 g (79 % dos etapas) del compuesto del título que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación o caracterización adicional.

20 El compuesto (9). A una solución de 7 (1.75 g, 4.74 mmol) en diclorometano (25 mL) se agrega secuencialmente diisopropiletilamina (3.30 mL, 19 mmol), *t*-Boc -N -metil-L-alanina (0.97 g, 4.74 mmol), y una solución de 0.45 M HOBt/HBTU en DMF (13 mL, 5.691 mmol). La mezcla se agita durante la noche hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluye con EtOAc (200 mL) y se lava secuencialmente con ácido cítrico 1 M (50 mL), agua (50 mL), NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (50 mL) y solución salina (2 x 50 mL). La capa orgánica se seca y se concentra bajo vacío. El residuo se disuelve en diclorometano (20 mL), se agrega TFA (10 mL) y la mezcla se agita hasta temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentra y el residuo se disuelve en diclorometano (100 mL) y se neutraliza con bicarbonato de sodio saturado. La solución se extrae con diclorometano (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos se combinan, se secan y se concentran bajo vacío. El residuo se purifica mediante HPLC (C-18 gel de sílice, 20 % de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O en 0.5 % de TFA) para proporcionar 1 g (36 % dos etapas) del compuesto del título como sal TFA. M+H<sup>+</sup> = 455.39.

## Ejemplo 2

(S) -N -((S) -1 -ciclohexil -2 -((2S,3R) -2 -[(etil-fenil-amino)-metil]-3-metil-pirrolidin -1 - il) -2 - oxo- etil) -2 - metil-amino- propionamida (23)

30



35 But-3-enil-((S) -1 -fenil-etil)-amina (A): A una solución de S-(-) -1 -fenil etilamina (15.75 g, 130 mmol) en 150 mL de DMF a 0 ° C se agrega K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (53.9 g, 390 mmol) en porciones pequeñas. Después de agitación a 0 ° C durante 10 min, se agrega en forma de gotas 4- bromobuteno (13.5 g, 100 mmol) y seguido por NaI (58.5 g, 390 mmol) en porciones pequeñas. La mezcla de reacción, una suspensión blanca, se calienta a 95 ° C y se agita durante la noche/16 hrs. La solución es se enfría hasta temperatura ambiente y se diluye con 200 mL de éter, y se lava con 3 x 100 ml de agua. La capa orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra. El producto crudo se purifica mediante

destilación (65~70° C bajo alto vacío) para producir un líquido incoloro (13.5 g, 76.7 %). (RMN y datos MS confirmados, U-4117-28-23).

5 Etil éster de ácido [But-3-enil-((S) -1 -fenil-etil)-amino]-acético (B): A una solución de But-3-enil-((S) -1 -fenil- etil)-amina (6.37 g, 36.4 mmol) en 150 mL de DMF a 0 ° C se agrega K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10.0 g, 72.8 mmol) en porciones pequeñas. Después de agitación a 0 ° C durante 10 min, se agrega lentamente etilbromoacetato (8.35 g, 54.6 mmol). La mezcla de reacción, una suspensión blanca, se agita hasta temperatura ambiente durante la noche/16 hrs. La solución se diluye con 200 mL de éter, y se lava con 3 x 100 ml de agua. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 50/50) para dar un líquido pálido (8.5 g, 94.5 %). (RMN y datos MS confirmados, U-4117-58).

10 Etil éster de ácido (2S, 3R)-3-But-3-enil -1 -((S) -1 -fenil-etil)-pirrolidina -2 -carboxílico (C): A una solución de diisopropilamina (3.6 g, 35.7 mmol) en THF (80 mL) a -40 ° C se agrega BuLi (14.28 mL, 35.7 mmol, 2.5 M en hexano) lentamente. La solución se calienta a 0 ° C y se agita durante 30 min para formar una solución de LDA. La solución de LDA se enfría a -70 ° C y se agrega a una solución de etil éster de ácido [But-3-enil-((S) -1 -fenil-etil)-amino]-acético (7.8 g, 29.8 mmol) en THF (80 mL) lentamente a -70 ° C. La solución de reacción amarillenta clara se agita a -20 ° C durante 30 min llega a ser una solución amarilla profunda, y luego se enfría a -70 ° C. A la solución se agrega \*\*ZnBR<sub>2</sub>\*\* (16.76 g, 74.5 mmol) en éter (50 mL) en forma de gotas a -70 ° C. Después de agitación hasta temperatura ambiente durante 1.5 hrs, la solución de reacción se enfría a 0 ° C y se agrega una solución de CuCN (3.47 g, 38.74 mmol) y LiCl (3.29 g, 77.48 mmol) en THF (80 mL) lentamente. Después de agitación a 0 ° C durante 15 20 10 min, se agrega en forma de gotas bromuro de alilo (7.26 g, 60 mmol) a la solución de reacción, y se calienta muy lentamente hasta temperatura ambiente. Después de agitación durante la noche hasta temperatura ambiente, la reacción se detiene mediante la adición de 60 mL de NH<sub>4</sub>Cl saturado y se extrae con 3 x 150 mL de éter. Las capas orgánicas combinadas se concentran. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (hexano/EtOAc: 85/15) para dar un líquido incoloro (7.4 g, 82.6 %). (RMN y datos MS confirmados, U-4117-40-19, U-4117-34-35). \*\*ZnBR<sub>2</sub>\*\* se seca a 150° C bajo alto vacío durante 1 hora antes de uso\*\*

25 Etil éster de ácido (2S, 3R) -1 -((2E, 4Z)-(S)-1,2-Dimetil-hexa-2,4-dienil)-3-(3- oxo- propil) pirrolidina -2 -carboxílico (D): se disuelve etil éster de ácido (2S,3R)-3-But-3-enil -1 -((S) -1 -fenil-etil)-pirrolidina -2 -carboxílico (1.0 g, 3.32 mmol) en EtOH (10 mL) con HCl (0.5 mL, 37 %), y se enfría a -70 ° C. Se burbujea gas de ozono a través de la solución durante aproximadamente 10 min o hasta que la solución se torna de color azul muy claro. El gas de nitrógeno se burbujea a través de la solución durante 15 min para retirar el exceso de ozono en la solución. A la solución fría se agrega polvo de Zn (0.43 g, 6.6 mmol) y HCl (0.5 mL, 37 %), y se agita hasta temperatura ambiente durante 20 min. Después de filtración la solución es se diluye con 50 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lava con NaHCO<sub>3</sub> saturado (10 mL) y 2 x 20 ml de agua. Después de secar y concentrar, se obtiene un líquido incoloro (1.0 g) sin purificación adicional para la siguiente etapa de reacción. (RMN y datos MS confirmados, U-4117-51-30).

35 Etil éster de ácido (2S, 3R)-3-(3-Fenetilamino- propil) -1 -((S) -1 -fenil-etil)-pirrolidina -2 -carboxílico (E): A una solución de etil éster de ácido (2S, 3R) -1 -((2E,4Z)-(S)-1,2-Dimetil-hexa-2,4-dienil)-3-(3- oxo- propil) pirrolidina -2 -carboxílico (1 g, crudo) en EtOH (10 mL) se agrega fenetilamina (0.44 g, 3.65 mmol) hasta temperatura ambiente. Después de agitación hasta temperatura ambiente durante 30 min, se agrega NaBH<sub>3</sub>CN (0.3 g, 4.87 mmol) en una porción, Después de agitación hasta temperatura ambiente durante 1.5 Hrs, la solución de reacción se diluye con 50 mL de éter y se lava con 20 mL de solución salina. La capa de éter se concentra y el producto crudo se purifica mediante cromatografía (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 97/3) para dar un líquido pálido (405 mg, 30.0 %). (RMN y datos MS confirmados, U- 4117-52-20).

45 Etil éster de ácido (3aS, 7aS)-6-Fenetil -1 -((S) -1 -fenil-etil)-octahidro-pirrol[2,3-c]piridin-7-ona (F): (2S, 3R)-3-(3-Fenetilamino- propil) -1 -((S) -1 -fenil-etil)-pirrolidina -2 -carboxílico (340 mg, 0.83 mmol) se disuelve en 20 mL de MeOH/KOH/H<sub>2</sub>O(10 mL/5 g/5 mL). Después de agitación a 80 ° C durante 2 hrs, la solución se enfría a 0 ° C y se neutraliza mediante la adición de HCl (37 %) a pH = 5. Después de concentración el producto crudo se disuelve en 1 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y se filtra a través de un lecho corto de gel de sílice y se eluye con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (93/7) para dar un sólido vítreo pálido (250 mg, 78.9 %) como el ácido. (RMN y datos MS confirmados, U-4117-60-22):

50 A una solución (0.05~0.1 M) de ácido (1 equivalente) en DMF hasta temperatura ambiente se agrega diisopropilamina (5 equivalentes). Después de agitación hasta temperatura ambiente durante 20 min, se agrega una solución (0.05~0.1 M) de HOBt (1.2 equivalentes) y HBTU (1.2 equivalentes) en DMF a la mezcla de reacción, y se continúa agitando durante 1.5 h (o se supervisa mediante TLC). La solución de reacción se diluye con éter (1x5~10 veces por volumen de la solución), y se lava con agua (dos veces X3 por volumen de la solución). La solución orgánica combinada se concentra. El producto crudo se diluye con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se purifica mediante cromatografía (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH:97/3) para dar el producto puro (70~95 % de rendimiento). (RMN y datos MS confirmados, U-4117-102).

Procedimiento para el compuesto F:

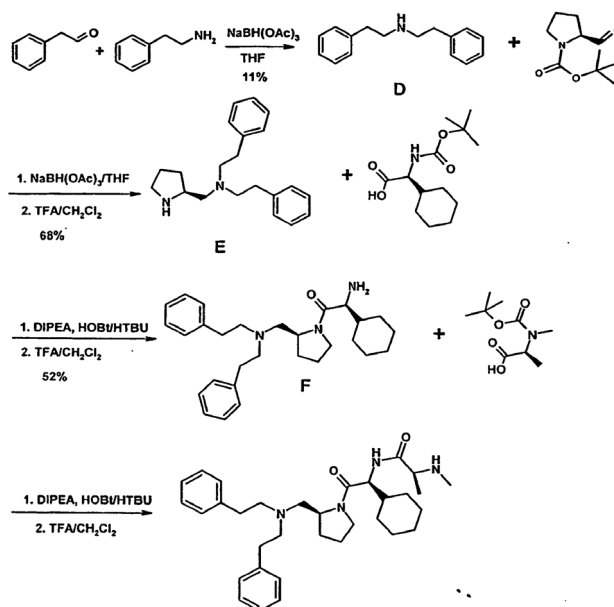
Una solución de metil éster de ácido (2S, 3R)-3-(2-Fenetilamino-etil)-1-((S)-1-fenil-etil)-pirrolidina-2-carboxílico (400 mg, 1.05 mmol) y 2-hidroxil piridina (100 mg, 1.05 mmol) en THF (10 mL) se agita a 40 ° C durante 24 hrs. La reacción se diluye con 50 mL de éter y se lava con 2 x 120 mL de agua. Después de secar y concentrar para dar un líquido pálido (350 mg, LC/MS solo muestra un producto limpio.) sin purificación adicional para la siguiente etapa de reacción.

(3aR, 8aS)-7-Fenetil-1-((S)-1-fenil-etil)-decahidro-pirrolo[2,3-c]azepina (G): A una solución (0.02M) de lactama (1 equivalente) en THF a -20 ° C se agrega una solución (0.02M) de LiAlH<sub>4</sub> (2 equivalentes) en THF lentamente. Después de agitación hasta temperatura ambiente durante 1.5 hrs, la solución se diluye con éter (1 x 5 veces por volumen de la solución) y se lava con agua (dos veces 2 veces por volumen de la solución), se seca y se concentra. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH:97/3) para dar el producto (rendimiento 70-90 %). (RMN y datos MS confirmados, U-4117-104).

(3aR, 8aS)-7-Fenetil-decahidro-pirrolo[2,3-c]azepina (H): Una solución/suspensión de reactivo (<1 g) y 10 % de Pd sobre carbono (20 % en peso). En MeOH (10 mL, con 2 gotas de ácido acético) en un matraz redondo de 1000 ml se agita vigorosamente hasta temperatura ambiente bajo gas de hidrógeno (a presión atmósfera) de un balón durante 4-8 hrs. Después de gasificar mediante vacío de laboratorio durante 10 min, la mezcla de reacción se filtra para retirar el catalizador y se concentra. El producto crudo se diluye con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O(8/2, cantidad razonable) y se neutraliza con 10 % de NH<sub>4</sub>OH a pH = 7~8. Después de secar y concentrar para dar el producto (80 % ~ rendimiento cuantitativo) sin purificación para la siguiente etapa de reacción. (RMN y datos MS confirmados, U-4117-105).

(S)-N-((S)-1-ciclohexil-2-((2S, 3R)-2-[(etil-fenetil-amino)-metil]-3-metil-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metil-amino-propionamida (compuesto 23): Se prepara a partir del compuesto H siguiendo los procedimientos establecidos en el esquema 5.

### Ejemplo de Referencia 3



Esquema 6

25 Difenetilamina (D). A una solución de fenilacetaldéido (6.0 g, 50 mmol) y 2-feniletilamina en THF (200 mL) se agrega triacetoxi-borohidruro de sodio en forma de gotas. La solución se agita bajo nitrógeno durante la noche hasta temperatura ambiente. La solución se detiene con bicarbonato de sodio acuoso saturado (200 mL), y se extrae con EtOAc (4 x 100 mL). Los extractos orgánicos se combinan, se secan y se concentran bajo vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía flash (gel de sílice; EtOAc/ MeOH 9:1) para proporcionar 1.25 g (11 %) del compuesto D como un aceite claro. M+H<sup>+</sup> = 226.10.

30

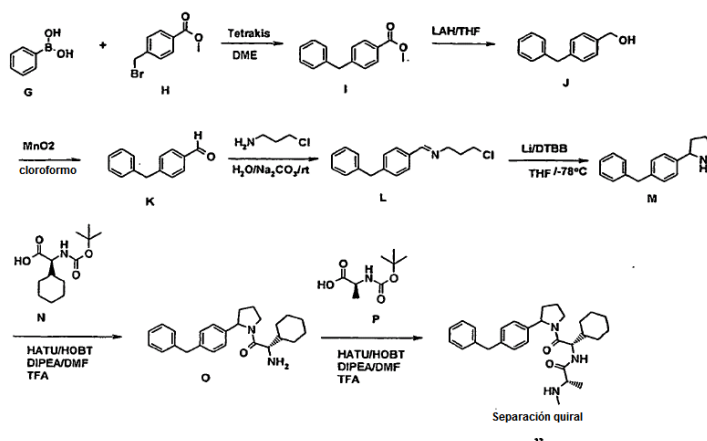
5 Difenetil-(S)=1-pirrolidin -2 - ilmetil-amina (E). A una solución de tert-butil éster de ácido (S) -2 -Formilpirrolidina -1 -  
 10 carboxílico (1.0 g, 5.0 mmol) y D (1.125 g, 5.0 mmol) en THF (40 mL) se agrega triacetoxiborohidruro de sodio en  
 forma de gotas. La solución se agita bajo nitrógeno durante la noche hasta temperatura ambiente. La solución se  
 detiene con bicarbonato de sodio acuoso saturado (40 mL). La mezcla se extrae con EtOAc (4x50 mL). Los  
 extractos orgánicos se combinan, se secan y se concentran bajo vacío. El residuo se purifica mediante  
 cromatografía flash (gel de sílice; Hexano/EtOAc 4:1) para proporcionar un aceite amarillo. El aceite amarillo se  
 disuelve en diclorometano (20 mL), TFA (10 mL) se agrega y la mezcla se agita hasta temperatura ambiente durante  
 3 h. La mezcla se concentra y el residuo se disuelve en diclorometano (100 mL) y se neutraliza con bicarbonato de  
 sodio saturado. La solución se extrae con diclorometano (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos se combinan, se  
 secan y se concentran bajo vacío para proporcionar 1.04 g (68 % dos etapas) del compuesto del título E que se  
 utiliza en la siguiente etapa sin purificación o caracterización adicional.

15 El compuesto (F). A una solución de t-Boc-L-ciclohexilglicina (0.868 g, 3.38 mmol) en DMF (20 mL) se agrega  
 diisopropiletilamina (1.83 mL, 16.9 mmol). La mezcla se agita durante 20 minutos hasta temperatura ambiente.  
 Luego se agrega una solución de E, HOBt (516 mg, 3.82 mmol) y HBTU (1.448 g, 3.82 mmol) en DMF (30 mL). La  
 mezcla se agita durante la noche hasta temperatura ambiente, y luego se diluye mediante éter (200 mL) y se lava  
 secuencialmente con ácido cítrico acuoso 1 M (50 mL), agua (50 mL), NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (50 mL) y solución  
 salina (2 x 50 mL). El extracto orgánico se seca y se concentra bajo vacío. El residuo se purifica mediante  
 cromatografía flash (gel de sílice; Hexano/EtOAc 2:3) para proporcionar un aceite amarillo. El aceite amarillo se  
 disuelve en diclorometano (20 mL), se agrega TFA (10 mL) y la mezcla se agita hasta temperatura ambiente durante  
 3 horas. La mezcla se concentra y el residuo se disuelve en diclorometano (100 mL) y se neutraliza con bicarbonato  
 de sodio saturado. La solución se extrae con diclorometano (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos se combinan, se  
 secan y se concentran bajo vacío para proporcionar 780 mg (52 % dos etapas) del compuesto del título F que se  
 utiliza en la siguiente etapa sin purificación o caracterización adicional.

25 El compuesto 26. A una solución de t-Boc -N -metil-alanina (354 mg, 1.75 mmol) en DMF (20 mL) se agrega  
 diisopropiletilamina (0.938 mL, 8.75 mmol). La mezcla se agita durante 20 minutos hasta temperatura ambiente.  
 Luego se agrega una solución de F, HOBt (267 mg, 1.98 mmol) y HBTU (751 mg, 1.98 mmol) en DMF (30 mL). La  
 mezcla se agita durante 3 h hasta temperatura ambiente, y luego se diluye mediante éter (200 mL) y se lava  
 secuencialmente con ácido cítrico 1 M (50 mL), agua (50 mL), NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (50 mL) y solución salina (2  
 x 50 mL). El extracto orgánico se seca y se concentra bajo vacío. El residuo se disuelve en diclorometano (20 mL) y  
 se agrega TFA (10 mL). La mezcla se agita hasta temperatura ambiente durante 3 h y se concentra. El residuo  
 resultante se disuelve en diclorometano (100 mL) y se neutraliza con bicarbonato de sodio saturado. La solución se  
 extrae con diclorometano (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos se combinan, se secan y se concentran bajo vacío.  
 La porción del residuo se purifica mediante HPLC (C-18 gel de sílice, 30 % de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O en 0.5 % de TFA) para  
 proporcionar 120 mg del compuesto 26 como sal TFA M+H<sup>+</sup> = 533.47.

### 35 Ejemplo de Referencia 4

El compuesto 32 se prepara como sigue:



Esquema 7

40 Compuesto I. Los compuestos G (122 mg, 1 mmol) y H (226 mg, 1 mmol) se disuelven en 5 mL de DME. A esta  
 mezcla de 1 mL de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso 2 N y se agrega 50 mg de Tetrakis. La mezcla resultante se desgasifica durante  
 5 minutos, se agita a 90 ° C durante 6 h, se enfría hasta temperatura ambiente, y se concentra. El residuo se purifica

mediante cromatografía flash (acetato de etilo/hexano) para proporcionar I como un aceite ámbar (204 mg, 90 %). El producto crudo se utiliza directamente en la siguiente reacción sin purificación o caracterización adicional.

Compuesto J. Se agrega LAH (38 mg) a una solución de I (226 mg, 1 mmol) en 5 mL de THF a 0 ° C. La temperatura de la mezcla se deja calentar hasta temperatura ambiente y se agita adicionalmente durante la noche. La reacción se detiene al seguir el método de Fisher, se filtra y se concentra para proporcionar J como un aceite incoloro (183 mg, 92 %) y se utiliza directamente en la siguiente reacción sin purificación o caracterización adicional. Compuesto K. La suspensión del compuesto J (198 mg, 1 mmol) y MnO<sub>2</sub> (870 mg, 10 mmoles) en 15 mL de cloroformo se agita durante la noche. La filtración y concentración produce el producto K como un aceite incoloro (192 mg, 98 %).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 9.96 (s, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.47 (s, 2H), 7.15-7.35 (m, 5H), 4.07 (s, 2H)

Compuesto L. Una mezcla de clorhidrato de 3-cloropropilamina (140 mg, 1.1 mmol), aldehído K (196 mg, 1.0 mmol), y carbonato de sodio (212 mg, 2 mmol) en agua (10 mL) se agita durante la noche hasta temperatura ambiente. La solución resultante se extrae con acetato de etilo (3 x 20 mL), se separa, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora en vacío (15 Torr) para dar un residuo aceitoso esencialmente puro (270 mg) que se utiliza para la siguiente reacción sin purificación adicional. (M +H<sup>+</sup> 272, calc. 272)

Compuesto M. Se agrega imina L (271 mg, 1 mmol) a una suspensión azul de polvo de litio (75 mg, 10 mmol) y una cantidad catalítica de DTBB (30 mg, 0.10 mmol; 5 % molar) en THF (5 mL) a -78 ° C. La mezcla resultante se agita durante 2 h a la misma temperatura. La reacción se detiene con agua (20 mL) que permite elevar la temperatura a 20 ° C. La solución resultante se purifica mediante extracción de ácido-base sucesivamente con ácido clorhídrico 2 M (3 x 15 mL) e hidróxido de sodio 4 M (3 x 20 mL). La solución final se extrae con acetato de etilo (3 x 20 mL), se separa, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora para dar el compuesto puro M, (214 mg, 90 %); (M +H<sup>+</sup> 238, calc. 238)

Compuesto O. Una mezcla del compuesto M (237 mg, 1 mmol), el compuesto N (257 mg, 1 mmol), HBTU (460 mg, 1.2 mmoles), HOBT (170 mg, 1.1 mmol), DIPEA (512 mg, 3 mmoles) y 5 mL de DMF se agita durante la noche. La mezcla se diluye con éter (25 mL), se lava con agua, solución salina, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra. El residuo resultante se trata con 2 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/TFA (1/1), se agita durante 2 h, se concentra para proporcionar el producto O como un sólido amarillo pálido (320 mg, 85 %); (M +H<sup>+</sup> 377, calc. 377).

Compuesto 32. Una mezcla del compuesto O (376 mg, 1 mmol), *t*-Boc -N -metilalanina P (203 mg, 1 mmol), HBTU (460 mg, 1.2 mmoles), HOBT (170 mg, 1.1 mmol), DIPEA (512 mg, 3 mmoles) y 5 mL de DMF se agita durante la noche. La mezcla se diluye con éter (25 mL), se lava con agua, solución salina, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra. El residuo resultante se trata con 2 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> /TFA (1/1), se agita durante 2 h y se concentra bajo vacío. La cromatografía de columna proporciona el compuesto 32 como un sólido amarillo pálido, (397 mg, 86 %). (M +H<sup>+</sup> 462, calc. 462).

### Ejemplo 5

(S) -N -{(S) -1 -ciclohexil -2 -[(S) -2 -(indan -2 - iloximetil)-pirrolidin -1 - il] -2 - oxo- etil} -2 -metilamino-propionamida (34)

tert-butil éster de ácido (S) -2 -Metanosulfoniloximetil-pirrolidina -1 -carboxílico, (P). Un matraz secado en llama cargado con tert-butil éster de ácido (S) -2 -Hidroximetil-pirrolidina -1 -carboxílico (1 g, 5 mmol), diclorometano (DCM) (20 mL) y trietilamina (0.70 mL, 5.2 mmol) se enfría a 0° C bajo N<sub>2</sub> se agrega una solución de cloruro metanosulfonilo (0.38 mL, 5 mmol) en DCM (5 mL) en forma de gotas durante 10 minutos. La reacción se agita durante 1 hora. Después de la adición de DCM (100 mL), la mezcla de reacción se lava con solución salina, se seca y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante cromatografía en SiO<sub>2</sub> (5 % de EtOAc/Hexanos) para dar 1.38 g de éster metanosulfonato (P) como un aceite incoloro claro: LCMS (ES) 280.10 (MH<sup>+</sup>).

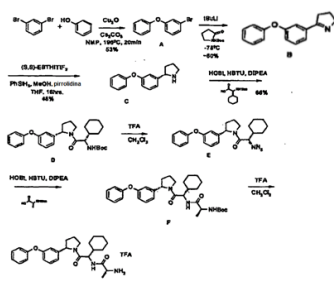
tert-butil éster de ácido (S) -2 -(Indan -2 - iloximetil)-pirrolidina -1 -carboxílico, (Q). Se agrega hidruro de sodio (60 %) (0.6 g, 14.4 mmol) a un matraz secado en llama cargado con indan -2 -ol (0.965 g, 7.2 mmol) y N,N'-dimetilformamida (DMF) (20 mL), se enfría a 0° C bajo N<sub>2</sub> y se agita durante 30 minutos. Una solución de tert-butil éster de ácido (S) -2 -Metanosulfoniloximetilpirrolidina- 1-carboxílico (P) (1 g, 3.6 mmol) en DMF (5 mL) se agrega en forma de gotas a la mezcla de reacción en tal forma con el fin de mantener 0° C. La reacción se agita a 60° C durante una hora, se enfría a 0° C, se detiene con solución salina, se diluye con EtOAc, se lava repetidamente con solución salina (6X), se seca y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante cromatografía en SiO<sub>2</sub> (5 % de EtOAc/Hexanos) para dar 0.20 g de éter indanilo (Q) como un aceite incoloro claro: LCMS (ES) 340.17 (MNa<sup>+</sup>).

(S) -N -{(S) -1 -ciclohexilo 1 -2 -[(S) -2 -(indan -2 - iloximetil)-pirrolidin -1 - il] -2 - oxo- etil} -2 - metilaminoproplonamida, (34). Se disuelve tert-butil éster de ácido ((S) -1 -{(S) -1 -ciclohexil -2 -[(S) -2 -(indan -2 -



iloximetil)-pirrolidin -1 - il] -2 - oxo- etilcarbamoil]- etil)-metil-carbámico (Q) (0.54 g, 1 mmol) en DCM (8mL) y se trata con ácido trifluoroacético (4 mL) durante 45 minutos. La mezcla de reacción se concentra in vacuo, se purifica mediante HPLC de fase inversa preparativo para dar 0.096 g de la metilamina (34) como una goma clara: LCMS (ES) 442.26 (MH<sup>+</sup>).

## 5 Ejemplo de Referencia 6



10 1-Bromo-3-fenoxi-benceno (A) Una mezcla de dibromobenceno (3g, 12.75 mmol), fenol (1g, 10.6 mmol), óxido de cobre (I) (152 mgs, 1mmol), y carbonato de cesio (3.46 g, 10.6 mmol) en 8mL de NMP se calienta a 195° C durante 20 minutos en un microondas. La mezcla heterogénea se filtra a través de un lecho de Celita y el residuo se lava con EtOAc (1 x 20mL). El filtrado se diluye con 1 N NaOH (200mL) y se extrae con EtOAc (3 x 100mL). Los orgánicos se combinan, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran bajo presiones reducidas para dar el producto crudo como un aceite amarillo que se purifica mediante cromatografía de columna (100 % hexanos) para dar 1-bromo-3-fenoxi-benceno como un aceite incoloro (1.4g, 53 %). LCMS m/z 250 (M+1).

15 5-(3-Fenoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol (B): A una solución fría (-78° C) de 1-bromo-3-fenoxi-benceno (10.13 g, 40.6 mmol) en THF anhidro (100 mL) y bajo nitrógeno se agrega n-BuLi (1.6 M, 44.7 mmol, 27 mL). La mezcla se deja agitar durante 30 minutos antes de agregarla a una solución fría (-78° C) de 1-(*tert*-Butoxicarbonil) -2 - pirrolidionona en THF anhidro (50 mL) bajo nitrógeno por medio de cánula. La mezcla resultante se deja calentar hasta temperatura ambiente durante la noche antes de ser detenida con agua (200 mL) y se extrae con EtOAc (3 x 100 mL). Los orgánicos se recolectan, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran bajo presiones reducidas. El residuo se disuelve en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) y TFA (10 mL) se agrega con agitación. La mezcla se agita durante 30 minutos y se detiene sobre NaHCO<sub>3</sub> saturado enfriado en hielo, se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 100 mL) y los orgánicos se combinan, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran bajo presiones reducidas. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (20 % de EtOAc/ Hexanos) para dar 5-(3-fenoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol como aceite amarillo claro (6.1 g, 63 %). LCMS m/z 238 (M+1).

30 (S) -2 -(3-Fenoxi-fenil)-pirrolidina (C): A un matraz de fondo redondo secado en horno se agrega S,S-EBTHITiF<sub>2</sub> (100 mgs, 0.3 mmol) y se diluye con THF (5 mL). El matraz se sella y se purga con argón. A la solución amarilla se agrega fenilsilano (4.6 mL, 37.5 mmol), pirrolidina (100uL, 1.1mmol), y metanol anhidro (100 uL, 1.1 mmol). La mezcla amarilla resultante se agita durante 45 minutos hasta que persiste el color verde. Una solución de 5-(3-fenoxi-fenil)-3,4- dihidro-2H-pirrol (1.2g, 5.05mmol) en THF (2mL) se agrega al catalizador y la mezcla se agita durante 8 hrs. La reacción se detiene cuidadosamente con 10 % de HCl (100 mL) hasta el desprendimiento del gas y el H~2. La mezcla se diluye con EtOAc (100 mL) y la capa acuosa se retira, se neutraliza con 3M NaOH (50 mL) hasta básico y se extrae con EtOAc (3 x 100 mL). Los orgánicos se combinan, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran bajo presiones reducidas. El residuo sólido se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (100 % de EtOAc) para dar (S) -2 -(3-fenoxifenil)-pirrolidina como un sólido amarillo (580 mgs, 48 %). LCMS m/z 240.1 (M+1).

40 tert-butil éster de ácido {(S) -1 -ciclohexil -2 -oxo -2 -[(S) -2 -(3-fenoxi-fenil)-pirrolidin -1 - il]-etil}-carbámico (D): se agrega (S) -2 -(3-fenoxi-fenil)-pirrolidina (1.2g, 5.02 mmol) a una solución de Boc-L- $\alpha$ -ciclohexilglicina (1.42 g, 5.2 mmol), HOBt (1.0 g, 7.53 mmol) y HBTU (2.86 g, 7.53 mmol) en 10mL de DMF. La base de Hunig (3.6mL, 20mmol) se agrega y la mezcla se agita durante 30 minutos. La mezcla se diluye con solución salina (20 mL) y se extrae con EtOAc (3 x 10mL). Los orgánicos se combinan, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran, se concentran bajo presiones reducidas y se purifican mediante cromatografía de columna de gel de sílice (20 % de EtOAc/Hexanos) para dar tert-butil éster de ácido {(S) -1 -ciclohexil -2 -oxo -2 -[(S) -2 -(3-fenoxi-fenil)- pirrolidina -1 - il]-etil}-carbámico como un polvo blanco (1.65 g, 66 %). LCMS m/z 479.2 (M+1).

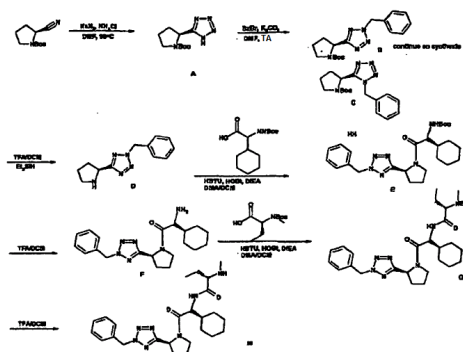
45 (S) -2 -Amino -2 -ciclohexil -1 -[(S) -2 -(3-fenoxi-fenil)-pirrolidin -1 - il]-etanona (E): A una solución de tert-butil éster de ácido {(S) -1 -ciclohexil -2 -oxo -2 -[(S) -2 -(3-fenoxi-fenil)-pirrolidina -1 - il]-etil}-carbámico en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) se agrega TFA (10 mL) y la mezcla se agita durante 30 minutos. La mezcla se concentra bajo presiones reducidas para

dar (S) -2 -amino -2 -ciclohexil -1 -[(S) -2 -(3-fenoxi-fenil)-pirrolidin -1 - il]-etanona como una sal TFA cuantitativamente (1.65 g). LCMS m/z 379 (M+1).

5 tert-butil éster de ácido ((S) -1 -[(S) -1 -ciclohexil -2 -oxo -2 -[(s) -2 -(3-fenoxi-fenil)-pirrolidin -1 - il]-etilcarbamoil]-etil)-metil- carbámico (F): A una solución de Boc -N -metil-L-alanina (771 mgs, 3.79 mmol), HOBt (700 mgs, 5.17mmol), y HBTU (2.0 g, 5.17 mmol) en DMF (10mL) se agrega (S) -2 -amino -2 -ciclohexil -1 -[(S) -2 -(3-fenoxi-fenil)- pirrolidin -1 - il]-etanona y DIPEA (3 mL, 17.25 mmol). La mezcla se agita durante 30 minutos y se diluye con solución salina (20 mL) y se extrae con EtOAc (3 x 10 mL). Los orgánicos se combinan, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran, se concentran bajo presiones reducidas y se purifican mediante cromatografía de columna de gel de sílice (50 % de EtOAc/Hexanos) para dar el producto tert-butil éster de ácido ((S) 1-[(S) -1 -ciclohexil -2 -oxo -2 -[(S) -2 -(3-fenoxi-fenil)-pirrolodin -1 - il]-etilcarbamoil]-etil)-metil-carbámico como un polvo blanco (1.3 g, 84 %). LCMS m/z 564 (M+1).

10 (S) -N -[(S) -1 -ciclohexil -2 -oxo -2 -[(S) -2 -(3-fenoxi-fenil)-pirrolidin -1 - il]-etil] -2 -metilamino-propionamida (45): A una solución de tert-butil éster de ácido ((S) 1-[(S) -1 -ciclohexil -2 -oxo -2 -[(S) -2 -(3-fenoxi-fenil)-pirrolodin -1 - il]-etilcarbamoil]- etil)-metil-carbámico (450 mgs, 0.79 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20mL) se agrega TFA (10mL) y se agita durante 30 minutos. La mezcla se concentra bajo presiones reducidas y se purifica mediante cromatografía de columna de fase inversa para dar el producto como una sal TFA (370 mgs, 82 %). LCMS m/z 464.1 (M+1).

### Ejemplo de Referencia 7



20 Tert-butil éster de ácido (S) -2 -(1H-Tetrazol-5- il)-pirrolidina -1 -carboxílico (A). A una solución de (tert-butil éster de ácido S) -2 -Cianopirrolidina- 1-carboxílico (500 mg, 2.55 mmol en N, N-dmetil-formamida (20 mL) se agrega azida de sodio (174 mg, 2.68 mmol) y cloruro de amonio (150 mg, 2.81 mmol). La solución se agita a 93° C durante la noche. La solución se vierte en 5 % de solución de ácido cítrico con hielo, y la mezcla se extrae con EtOAc. El extracto orgánico se lava con solución salina, se seca y se concentra bajo vacío. El aceite crudo se utiliza directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. M+H<sup>+</sup> = 240.

25 Tert-butil éster de ácido (S) -2 -(2-Bencil-2H-tetrazol-5-il)-pirrolidina -1 -carboxílico (B). A una solución del compuesto A crudo en N, N-dimetil-formamida (5 mL) se agrega K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.16 g, 8.4 mmol) y bromuro de bencilo (665 uL, 5.6 mmol). La solución se agita hasta temperatura ambiente durante 1 hr. La mezcla se diluye con EtOAc y se lava con solución salina. La capa orgánica se seca y se concentra bajo vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna flash (Hexanos/EtOAc) para proporcionar 404 mg del compuesto del título M+H<sup>+</sup> = 330, y 401 mg de la otra región de isómero tert-butil éster de ácido (S) -2 -(1- Bencil-1H-tetrazol-5- il)-pirrolidina -1 -carboxílico (C). M+H<sup>+</sup> = 330. El rendimiento combinado es 87 % durante 2 etapas.

30 2-Bencil-5-(S)-pirrolidina -2 - il-2H-tetrazol (D). A una solución del compuesto B en DCM (5 mL) se agrega trietilsilano (479 uL, 3.0 mmol) y luego TFA (5 mL). La solución se agita hasta temperatura ambiente durante 1 hr y se seca bajo vacío. El aceite crudo se utiliza directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. M+H<sup>+</sup> = 230.

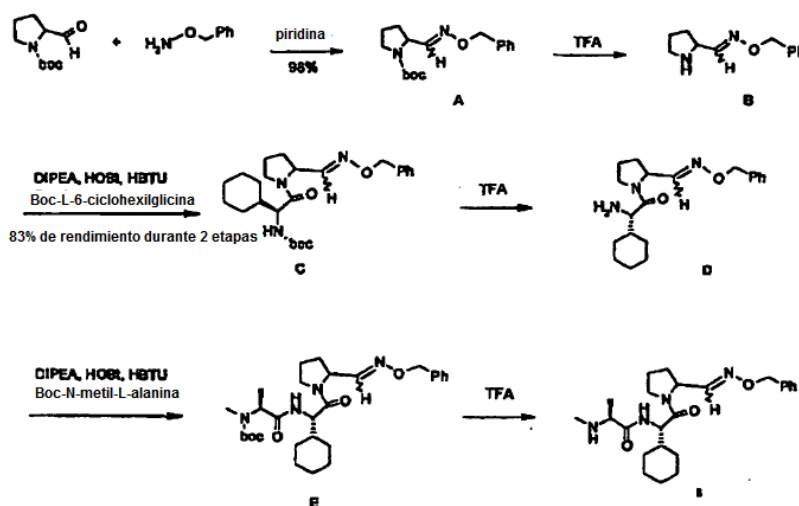
35 Tert-butil éster de ácido {2-[(S) -2 -(2-Bencil-2H-tetrazol-5- il)-pirrolidin -1 - il] -1 -ciclohexil -2 - oxo- etil}-carbámico (E). A una solución de ácido (S)-tert-butoxicarbonilamino-ciclohexil- acético (123.8 mg, 0.48 mmol) en DMA (5 mL) se agrega HBTU (248.8 mg, 0.656 mmol), HOBt (88.6 mg, 0.656 mmol) y diisopropiletilamina (305 uL, 1.75 mmol). La mezcla se agita hasta temperatura ambiente durante 5 minutos. Una solución del compuesto D en DCM (5mL) se agrega a la mezcla anterior a 0° C. La mezcla de reacción se agita hasta temperatura ambiente durante 1 hora y se concentra bajo vacío. El residuo se diluye con EtOAc. El orgánico se lava con solución salina, ácido cítrico (5 %), solución salina, NaHCO<sub>3</sub> (Sat.) y solución salina. La capa orgánica luego se seca y se concentra bajo vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna flash (Hexanos/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título 190 mg (92 %). M+H<sup>+</sup> = 369.

2-Amino -1 -[(S) -2 -(2-Bencil-2H-tetrazol-5- il)-pirrolidina -1 - il] -2 -ciclohexil-etanona; el compuesto con ácido trifluoroacético (F). A una solución del compuesto E en DCM (4 mL) se agrega TFA (4 mL) a 0° C. La solución se agita hasta temperatura ambiente durante 1 hr y se seca bajo vacío. El aceite crudo se utiliza directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.  $M+H^+ = 369$ .

5 Tert-butil éster de ácido ((S) -1 -{2-[(S) -2 -(2-Bencil-2H-tetrazol-5- il)-pirrolidina -1 - il] -1 -ciclohexil -2 - oxo-  
 10 etilcarbamoil}- propil)- metil-carbámico (G). A una solución de ácido (S) -2 -(tert-butoxicarbonil-metil-amino)-butírico (53.0 mg, 0.24 mmol) en DMA (2 mL) se agrega HBTU (125.0 mg, 0.33 mmol), HOBt (44.6 mg, 0.33 mmol) y diisopropiletilamina (192 uL, 1.1 mmol). La mezcla se agita hasta temperatura ambiente durante 5 minutos. Una solución del compuesto F en DCM (2 mL) se agrega a la mezcla anterior a 0° C. La mezcla de reacción se agita hasta temperatura ambiente durante 1 hora y se concentra bajo vacío. El residuo se diluye con EtOAc. El orgánico se lava con solución salina, ácido cítrico (5 %), solución salina,  $\text{NaHCO}_3$  (Sat.) y solución salina. La capa orgánica luego se seca y se concentra bajo vacío. El aceite crudo se utiliza directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.  $M+H^+ = 554$ .

15 (S) -N -{2-[(S) -2 -(2-Bencil-2H-tetrazol-5- il)-pirrolidina -1 - il] -1 -ciclohexil -2 - oxo- etil} -2 -metilaminobutiramida; el compuesto con ácido trifluoro- acético (50). A una solución del compuesto G en DCM (2 mL) se agrega TFA (2 mL) a 0° C. La solución se agita hasta temperatura ambiente durante 1 hr y se seca bajo vacío. El aceite crudo se purifica mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título.  $M+H^+ = 467$ .

### Ejemplo de Referencia 3



20 Tert-butil éster de ácido 2-(Benciloxiimino-metil)-pirrolidina -1 -carboxílico (A). A una solución de bencilhidroxilamina (2.64 g, 18.56 mmoles) en piridina seca (20 ml) se agrega tert-butil éster de ácido 2-formil-pirrolidina -1 -carboxílico (3.30g, 18.56 mmoles). La solución se agita durante tres horas hasta temperatura ambiente. La solución de reacción se detiene con agua y se extrae con diclorometano. La capa orgánica se combina, se seca, y se concentra bajo vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía flash (gel de sílice; de 50 % a 50 % de acetato de etilo en hexano) para proporcionar 4.9 g (98 %) del compuesto del título.  $M+H^+ - \text{Boc} = 205.1$ .

Pirrolidina -2 -carbaldehído-O-bencil-oxima (B). La solución de tert-butil éster de ácido 2-(benciloxiimino-metil)-pirrolidina -1 - carboxílico (1.50 g, 4.92 mmoles) y TFA (10 ml) en diclorometano (10 ml) se agita durante 2 horas hasta temperatura ambiente. El solvente se retira. El producto crudo se lleva a la siguiente etapa sin purificación adicional.  $M+H^+ = 205.1$

30 Tert-butil éster de ácido {(S) -2 -[Benciloxilimino-metil-pirrolidina -1 - il] -1 -ciclohexil -2 - oxo- etil}-carbámico (C). La solución de boc-L- $\alpha$ -ciclohexilglicina (1.27 g, 4.92 mmoles), 1-hidroxilbenzotriazol (0.99 g, 7.38 mmoles), diisopropiletilamina (2.54 g, 19.68 mmoles), y hexafluorofosfato de O-benzotriazol-N,N,N,N-tetrametil-uronio (2.80 g, 7.38 mmoles) en diclorometano (30ml) se agita durante 15 minutos hasta temperatura ambiente. Se agrega una solución de pirrolidina- 2-carbaldehído-O-bencil-oxima (~1.00 g, 0.49 moles) en diclorometano. La solución de  
 35 reacción se agita durante tres horas hasta temperatura ambiente y luego se detiene con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado, se extrae con diclorometano. La capa orgánica se combina, se seca, y se concentra bajo vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía flash (gel de sílice; de 20 % a 70 % de acetato de etilo en hexano) para proporcionar 1.81 g (83 % durante 2 etapas) del compuesto del título.  $M+H^+ = 444.2$

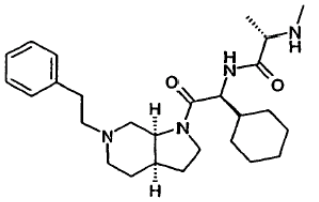
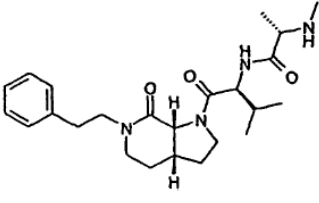
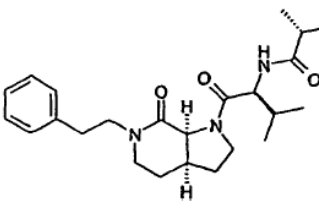
1-((S)-2-Amino-2-ciclohexil-acetil)-prrolidina-2-Carbaldehído-O-bencil-oxima (D). La solución de tert-butil éster de ácido ((S)-2-[benciloxilimino-metil-pirrolidina-1-il]-1-ciclohexil-2-oxo-etil)-carbámico (1.76 g, 3.97 mmoles) y TFA (10 ml) en diclorometano (20 ml) se agita durante una hora. El solvente se retira bajo vacío. El residuo se lleva a la siguiente etapa sin purificación adicional.  $M+H^+ = 344.2$

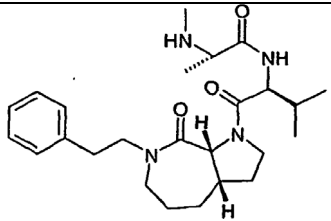
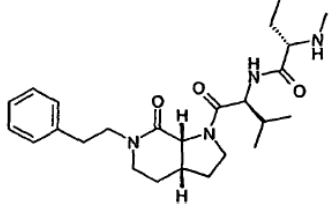
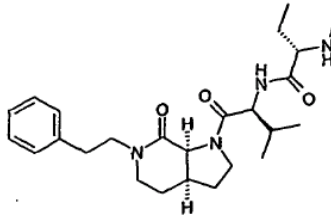
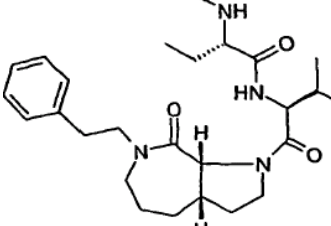
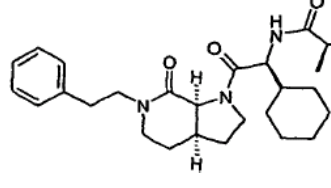
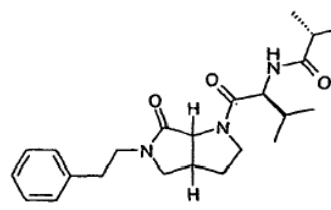
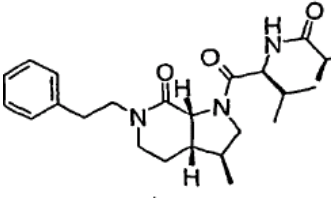
- 5 Tert-butil éster de ácido ((S)-1-((S)-2-[2-(Benciloxiimino-metil)-pirrolidina-1-il]-1-ciclohexil-2-oxo-etilcarbamoil)-etil)-metil-carbámico (E). La solución de Boc-L- $\alpha$ -ciclohexilglicina (0.81 g, 3.87 mmoles), 1-hidroxilbenzotriazol (0.81g, 5.95 mmoles), diisopropiletilamina (2.05 g, 15.88 mmoles), y hexafluorofosfato O-benzotriazol- N,N,N,N-tetrametil-urounio (2.35 g, 5.95 mmoles) en diclorometano se agita durante 15 minutos hasta temperatura ambiente. Se agrega una solución de 1-((S)-2-amino-2-ciclohexil-acetil)-prrolidina-2-carbaldehído-O-benciloxima (~1.40g, 3.97 mmoles) en diclorometano. La solución de reacción se agita durante tres horas hasta temperatura ambiente y luego se detiene con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrae con diclorometano. La capa orgánica se combina, se seca, y se concentra bajo vacío. El residuo se lleva a la siguiente etapa sin purificación adicional.  $M+H^+ = 529.4$ .

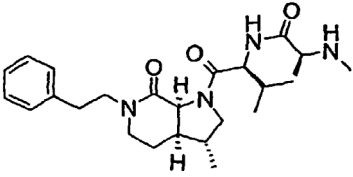
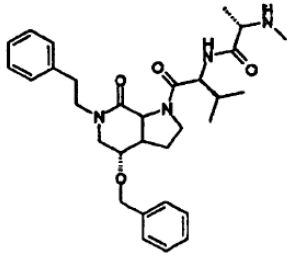
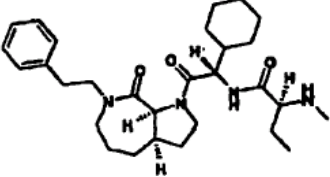
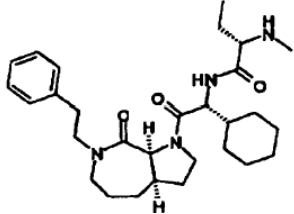
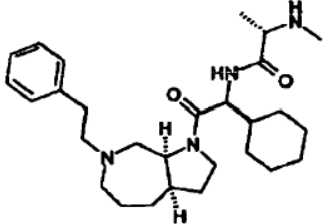
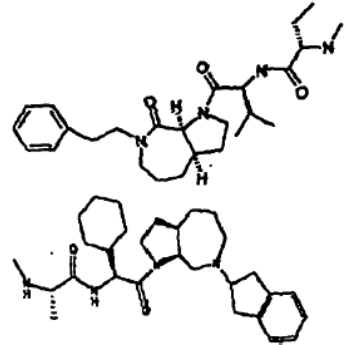
- 15 (S)-N-{2-[2-(Benciloxiimino-metil-pirrolidina-1-il)-1-ciclohexil-2-oxo-etil]-2-metilamino-propionamida (8). La solución de tert-butil éster de ácido ((S)-1-((S)-2-[2-(benciloxiimino-metil)-pirrolidina-1-il]-1-ciclohexil-2-oxo-etilcarbamoil)-etil)-metil-carbámico (~2.10g, 3.97 mmoles) y TFA (20ml) en diclorometano (40ml) se agita durante una hora. El solvente se retira bajo vacío. Se obtiene 1.36 g del producto crudo. El producto crudo (0.66 g) se purifica mediante HPLC (C18 gel de sílice, de 10 % a 70 % de CH<sub>3</sub>CN /H<sub>2</sub>O en 0.1 % de TFA) para proporcionar 0.058 g del compuesto del título como sal TFA de mezclas isoméricas.  $M+H^+ = 429.4$ .

### Ejemplos 9 - 78

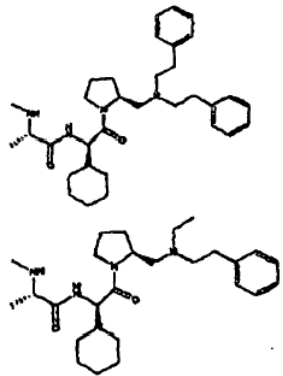
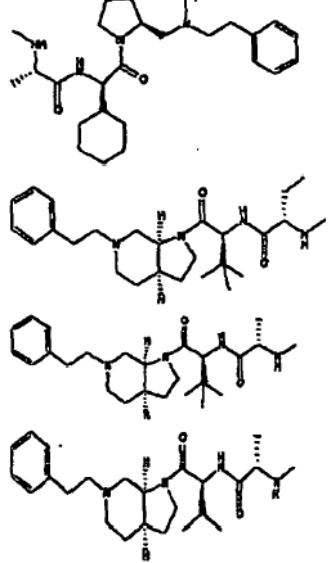
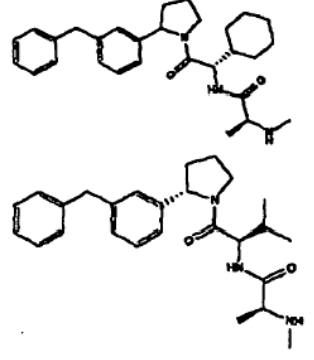
- 20 Los siguientes compuestos se preparan mediante los métodos análogos a aquellos descritos aquí utilizando materiales de partida análogos:

Estructura del Compuesto	Número de Ejemplo
	Ejemplo 9 MS ESI 455.34 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo 10 MS ESI 429.46 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo 11 MS ESI 429.46 (M+H) <sup>+</sup>
Estructura del Compuesto	Ejemplo 12 MS ESI 443.46 (M+H) <sup>+</sup>

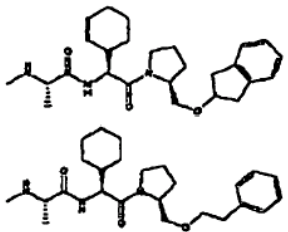
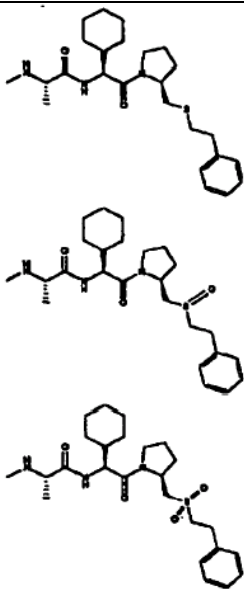
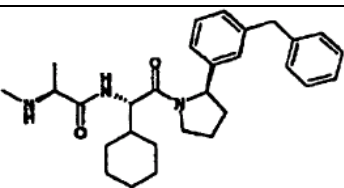
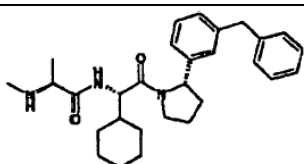
	
	<p>Ejemplo 13</p> <p>MS ESI 443.47 (M+H)<sup>+</sup></p>
	<p>Ejemplo 14</p> <p>MS ESI 443.48 (M+H)<sup>+</sup></p>
	<p>Ejemplo 15</p> <p>MS ESI 457.27 (M+H)<sup>+</sup></p>
	<p>Ejemplo 16</p> <p>MS ESI 469.23 (M+H)<sup>+</sup></p>
	<p>Ejemplo 17</p> <p>MS ESI 415.26 (M+H)<sup>+</sup></p>
	<p>Ejemplo 18</p> <p>MS ESI 443.19 (M+H)<sup>+</sup></p>

Estructura del Compuesto	Número de Ejemplo
	<p>Ejemplo 19</p> <p>MS ESI 443.19 (M+H)<sup>+</sup></p>
	<p>Ejemplo de referencia 20</p> <p>MS ESI 535.33 (M+H)<sup>+</sup></p>
	<p>Ejemplo 21</p> <p>MS ESI 497.33 (M+H)<sup>+</sup></p>
	<p>Ejemplo 22</p> <p>MS ESI 497.35 (M+H)<sup>+</sup></p>
	<p>Ejemplo 23</p> <p>MS ESI 469.36 (M+H)<sup>+</sup></p>
	<p>Ejemplo 24</p> <p>MS ESI 457.6 (M+H)<sup>+</sup></p> <p>Ejemplo 25 MS ESI 481.7 (M+H)<sup>+</sup></p>

(continuación)

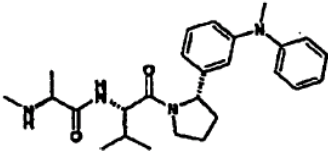
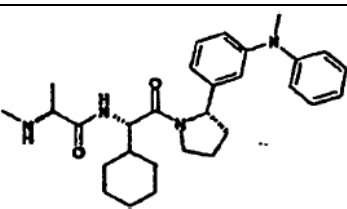
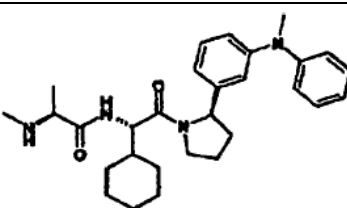
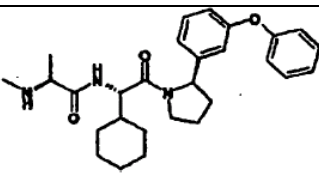
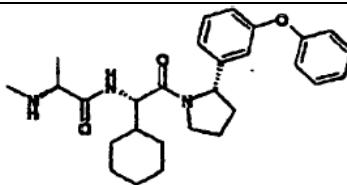
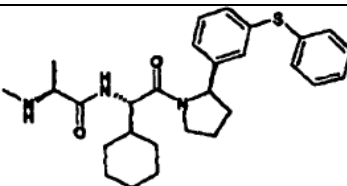
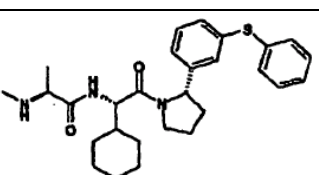
Estructura del Compuesto	Número de Ejemplo
	<p>Ejemplo de referencia 26</p> <p>MTS ESI 533.5 (M+H)<sup>+</sup></p> <p>Ejemplo de referencia 27</p> <p>MS ESI 457.43 (M+H)<sup>+</sup></p>
	<p>Ejemplo de referencia 28</p> <p>MS ESI 443.23 (M+H)<sup>+</sup></p> <p>Ejemplo 29</p> <p>MS ESI 442.65 (M+H)<sup>+</sup></p> <p>Ejemplo 30</p> <p>MS ESI 428.82 (M+H)<sup>+</sup></p> <p>Ejemplo 31</p> <p>MS ESI 414.30, (M+H)<sup>+</sup>*</p>
	<p>Ejemplo de referencia 32</p> <p>MS ESI 462.0 (M+H)<sup>+</sup></p> <p>Ejemplo de referencia 33</p> <p>MS ESI 422.1 (M+H)<sup>+</sup></p>

(continuación)

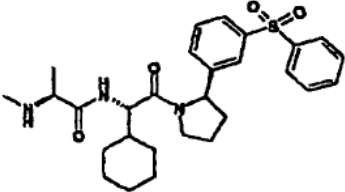
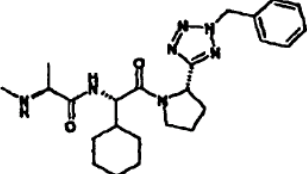
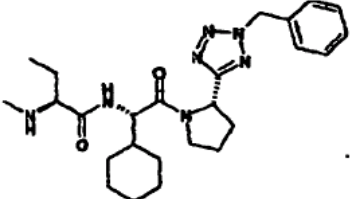
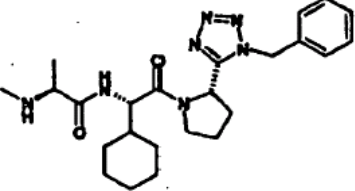
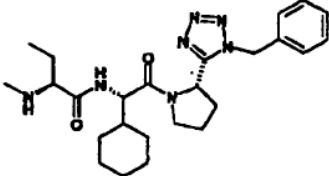
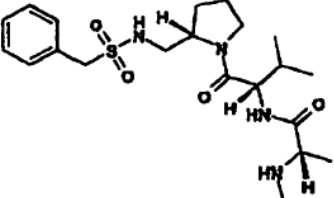
Estructura del Compuesto	Número de Ejemplo Ejemplo de referencia 34
	<p>MS ESI 442.28 (M+H)<sup>+</sup></p> <p>Ejemplo de referencia 35</p> <p>MS ESI 430.28 (M+H)<sup>+</sup></p>
	<p>Ejemplo de referencia 38</p> <p>MS ESI 446.6 (M+H)<sup>+</sup></p> <p>Ejemplo de referencia 37</p> <p>MS ESI 462.6 (M+H)<sup>+</sup></p> <p>Ejemplo de referencia 38</p> <p>MS ESI 478.7 (M+H)<sup>+</sup></p>
	<p>Ejemplo de referencia 39</p> <p>MS ESI 482.3 (M+H)<sup>+</sup></p>
	<p>Ejemplo de referencia 40</p> <p>MS ESI 482.3 (M+H)</p>



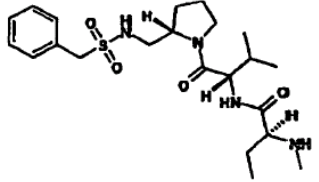
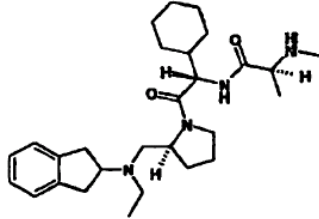
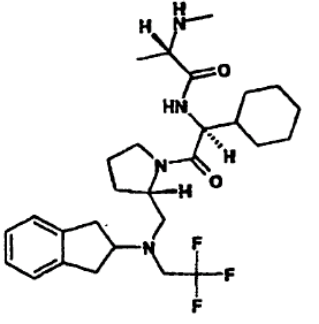
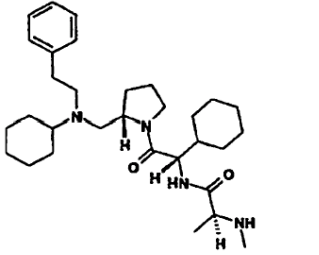
(continuación)

Estructura del Compuesto	Número de Ejemplo Ejemplo de referencia 41
	MS ESI 437.3 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de referencia 42 MS ESI 477.3 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de referencia 43 MS ESI 477.3 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de referencia 44 MS ESI 464.3 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de referencia 45 MS ESI 464.3 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de referencia 46 MS ESI 480.3 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de referencia 47 MS ESI 480.3 (M+H) <sup>+</sup>

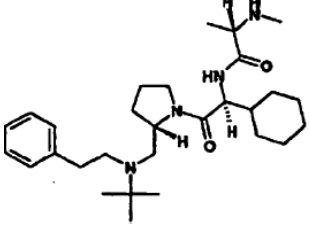
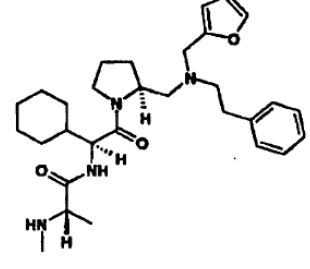
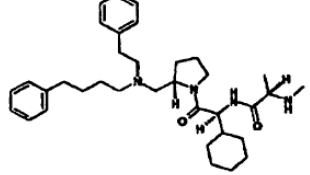
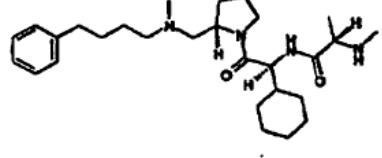
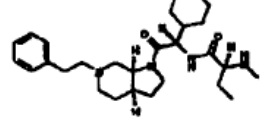
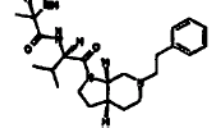
(continuación)

Estructura del Compuesto	Número de Ejemplo Ejemplo de referencia 48
	<p>MS ESI 512.0 (M+H)<sup>+</sup></p>
	<p>Ejemplo de referencia 49 MS ESI 454.3 (M+H)<sup>+</sup></p>
	<p>Ejemplo de referencia 50 MS ESI 488.3 (M+H)<sup>+</sup></p>
	<p>Ejemplo de referencia 51 MS ESI 454.3 (M+H)<sup>+</sup></p>
	<p>Ejemplo de referencia 52 MS ESI 468.3 (M+H)<sup>+</sup></p>
	<p>Ejemplo de referencia 53 MS ESI 439 (M+H)<sup>+</sup></p>

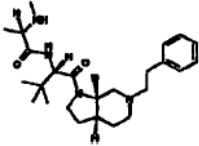
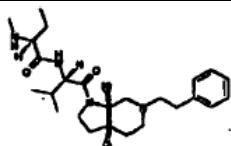
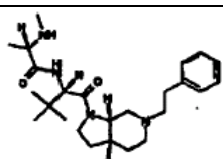
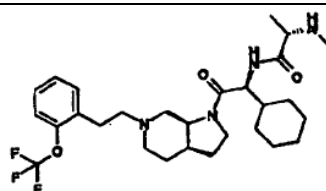
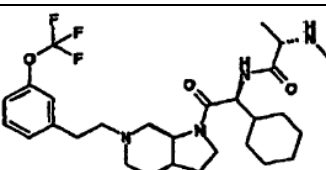
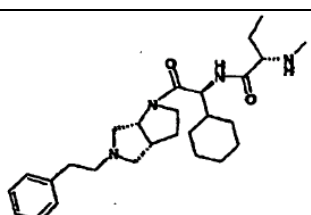
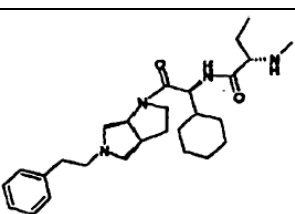
(continuación)

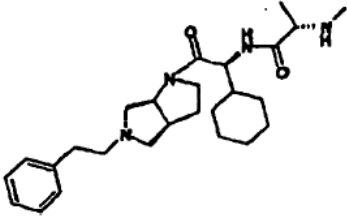
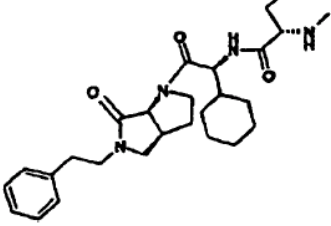
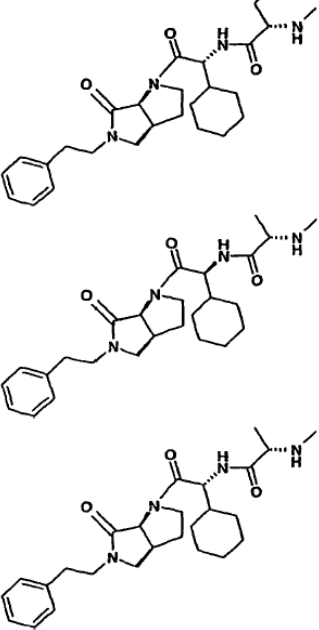
Estructura del Compuesto	Número de Ejemplo Ejemplo de referencia
	Ejemplo de referencia 54 MS ESI 453 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de referencia 55 MS ESI 469.3 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de referencia 56 MS ESI 523.2 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de referencia 57 MS ESI 511 (M+H) <sup>+</sup>

(continuación)

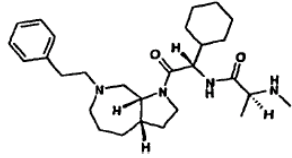
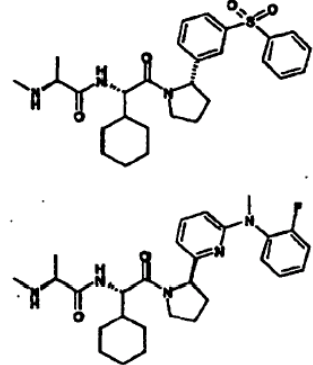
Estructura del Compuesto	Número de Ejemplo Ejemplo de referencia 58
	<p>MS ESI 485 (M+H)<sup>+</sup></p>
	<p>Ejemplo de referencia 59 MS ESI 509 (M+H)<sup>+</sup></p>
	<p>Ejemplo de Referencia 60 MS ESI 826 (M+H)<sup>+</sup></p>
	<p>Ejemplo de referencia 61 MS ESI 471.3 (M+H)<sup>+</sup></p>
	<p>Ejemplo 62 MS ESI 469.4 (M+H)<sup>+</sup></p>
	<p>Ejemplo 63 MS ESI 415.3 (M+H)<sup>+</sup></p>

(continuación)

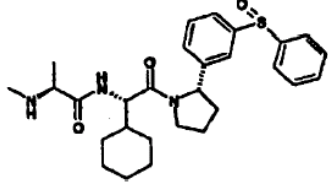
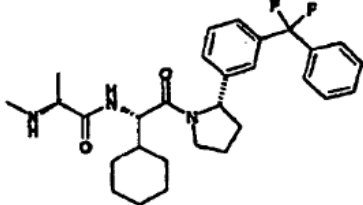
Estructura del Compuesto	Número de Ejemplo
	Ejemplo 64 MS ESI 443.4 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo 65 MS ESI 429.4 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo 66 MS ESI 429.4 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de Referencia 67 MS ESI 539.3 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de referencia 68 MS ESI 539.3 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplos 69 MS ESI 455.3 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo 70 MS ESI 455.3 (M+H) <sup>+</sup>

Estructura del Compuesto	Número de Ejemplo
	Ejemplo 71 MS ESI 441.3 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo 72 MS ESI 489.3 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo 73 MS ESI 469.3 (M+H) <sup>+</sup>  Ejemplo 74 MS ESI 455.3 (M+H) <sup>+</sup>  Ejemplo 75 MS ESI 455.3 (M+H) <sup>+</sup>

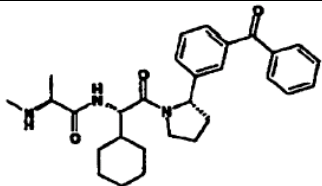
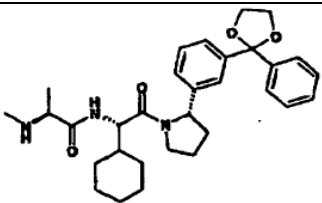
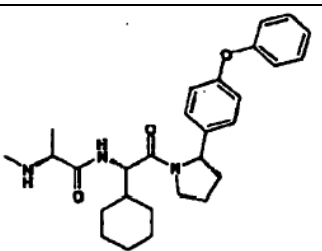
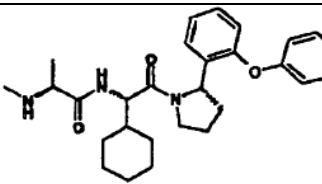
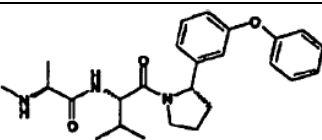
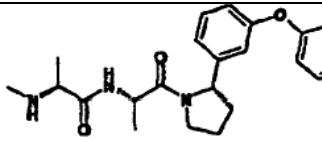
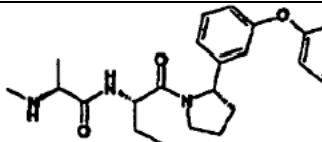
(continuación)

Estructura del Compuesto	Número de Ejemplo
	Ejemplo 76  MS ESI 469.3 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de referencia 77  MS ESI 512.2 (M+H) <sup>+</sup>  Ejemplo de referencia 78  MS ESI 496.3 (M+H) <sup>+</sup>

Los compuestos adicionales dentro del alcance de la Fórmula I incluyen:

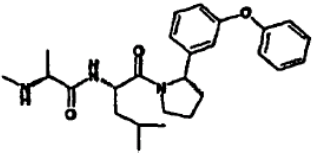
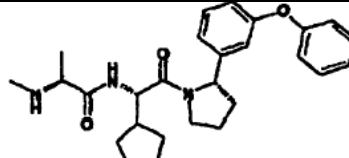
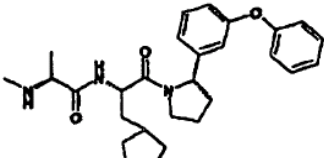
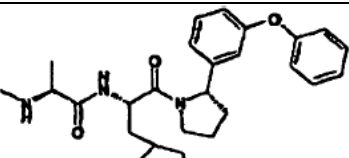
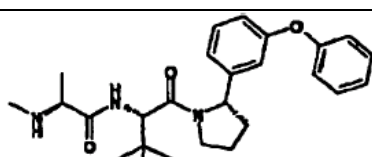
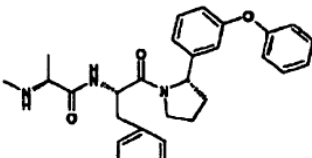
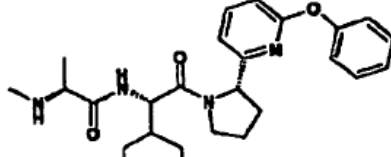
	Ejemplo de Referencia 79  MS ESI 496 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de Referencia 80  MS ESI 498 (M+H)

(continuación)

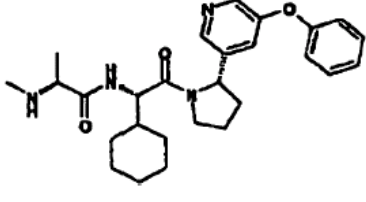
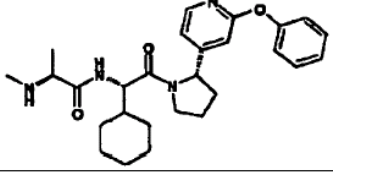
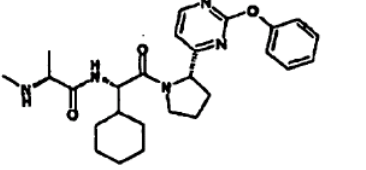
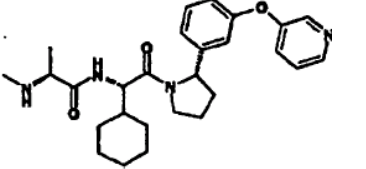
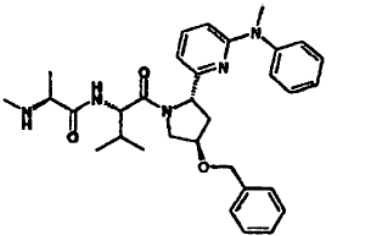
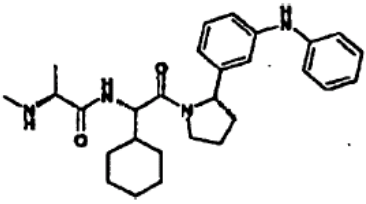
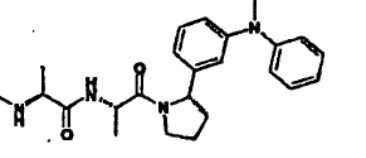
	<p>Ejemplo de Referencia 81</p> <p>MS ESI 478 (M+M)<sup>+</sup></p>
	<p>Ejemplo de Referencia 82</p> <p>MS ESI 520 (M+H)<sup>+</sup></p>
	<p>Ejemplo de Referencia 83</p> <p>MS ESI 424 (M+H)<sup>+</sup></p>
	<p>Ejemplo de Referencia 84</p> <p>MS ESI 424 (M+H)<sup>+</sup></p>
	<p>Ejemplo de Referencia 85</p> <p>MS ESI 424 (M+H)<sup>+</sup></p>
	<p>Ejemplo de Referencia 88 MS</p> <p>ESI 398 (M+H)<sup>+</sup></p>
	<p>Ejemplo de Referencia 87</p> <p>MS ESI 410 (M+H)<sup>+</sup></p>



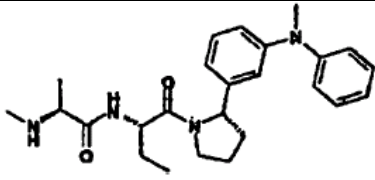
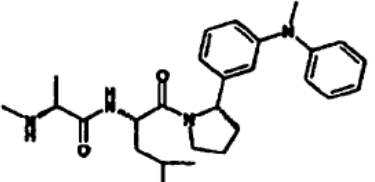
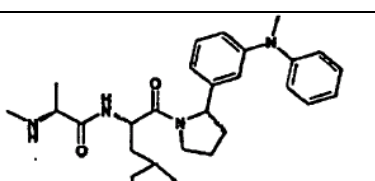
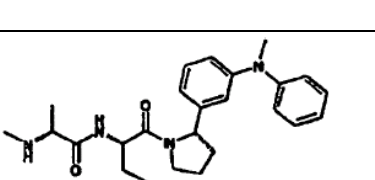
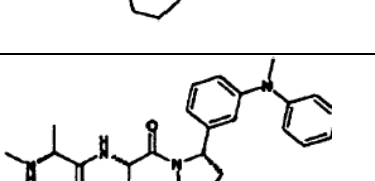
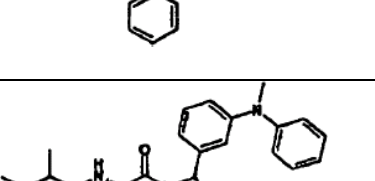
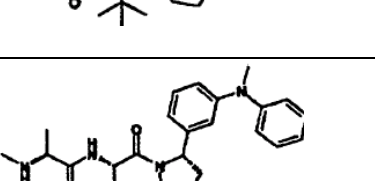
(continuación)

	Ejemplo de Referencia 88 MS ESI 438 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de Referencia 89 MS ESI 450 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de Referencia 90 MS ESI 484 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de Referencia 91 MS ESI 478 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de Referencia 92 MS ESI 438 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de Referencia 93 MS ESI 472 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de Referencia 94 MS ESI 465 (M+H) <sup>+</sup>

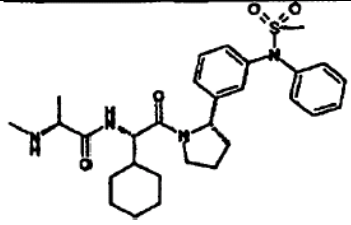
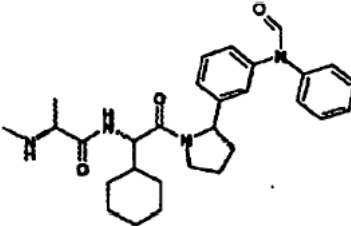
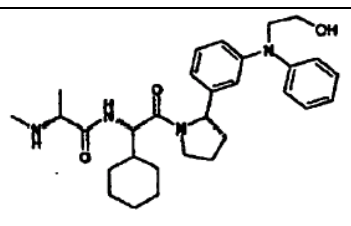
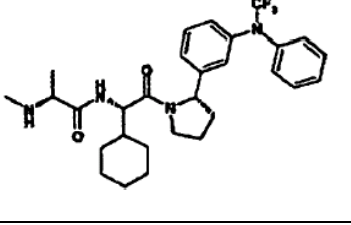
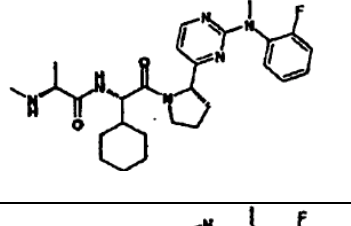
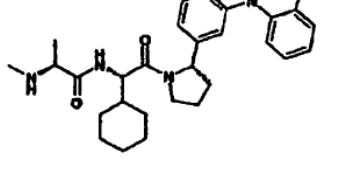
(continuación)

	Ejemplo de Referencia 95 MS ESI 465 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de Referencia 96 MS ESI 465 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de Referencia 97 MTS ESI 466 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de Referencia 98 MS ESI 465 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de Referencia 99 MS ESI 529 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de Referencia 100 MS ESI 463 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de Referencia 101 MS ESI 408 (M+H) <sup>+</sup>

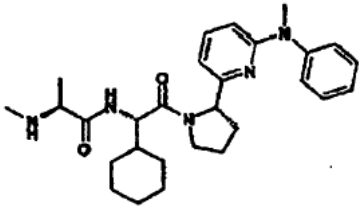
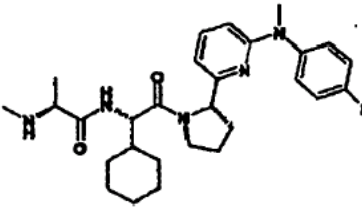
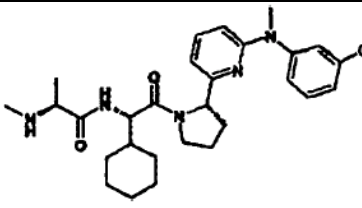
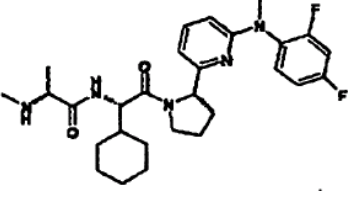
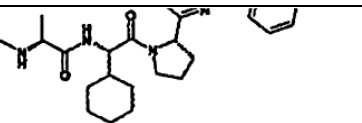
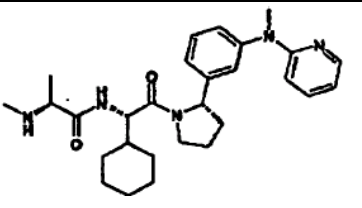
(continuación)

	Ejemplo de Referencia 102 MS ESI 423 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de Referencia 103 MS ESI 451 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de Referencia 104 MS ESI 477 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de Referencia 105 MS ESI 491 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de Referencia 106 MS ESI 485 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de Referencia 107 MS ESI 451 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de Referencia 108 MS ESI 483 (M+H) <sup>+</sup>

(continuación)

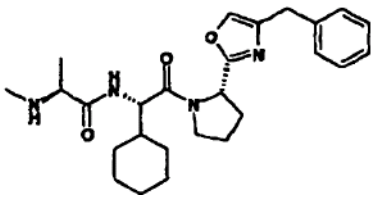
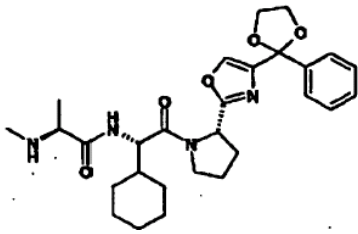
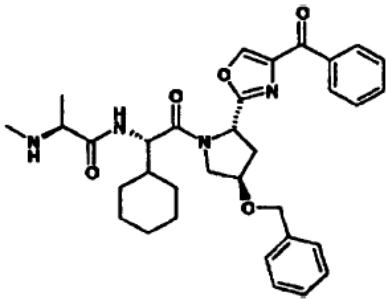
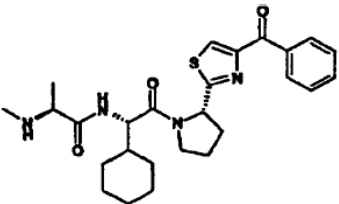
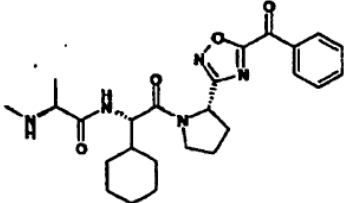
	Ejemplo de Referencia 109 MS ESI 541 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de Referencia 110 MS ESI 491 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de Referencia 111 MS ESI 507 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de Referencia 112 MS ESI 531 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de Referencia 113 MS ESI 497 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de Referencia 114 MS ESI 496 (M+H) <sup>+</sup>

(continuación)

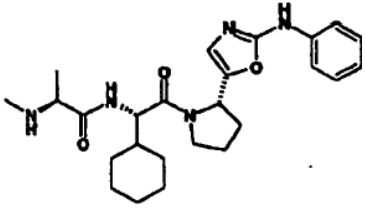
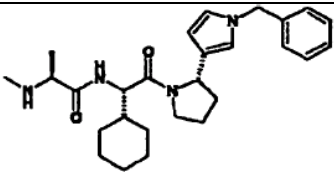
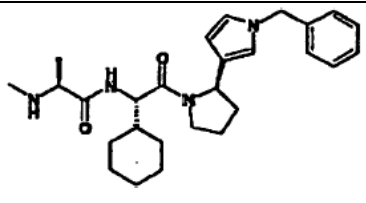
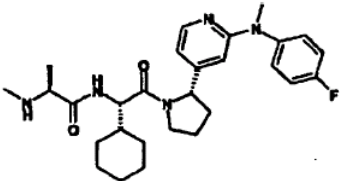
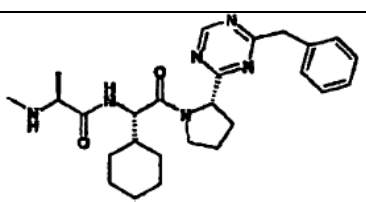
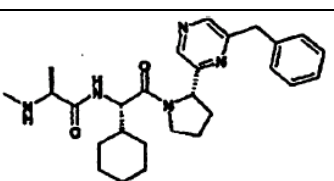
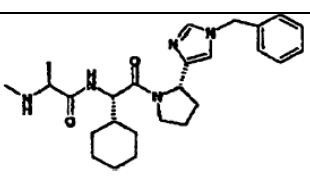
	Ejemplo de Referencia 115 MS ESI 478 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de Referencia 118 MS ESI 498 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de Referencia 117 MS ESI 512 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de Referencia 118 MS ESI 514 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de Referencia 119 MS ESI 479 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de Referencia 120 MS ESI 478 (M+H) <sup>+</sup>



(continuación)

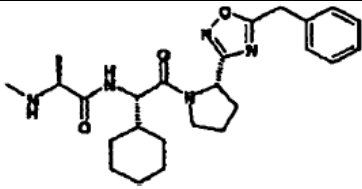
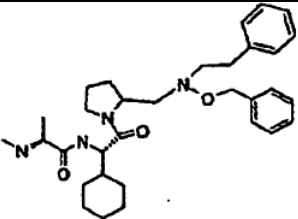
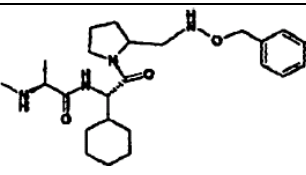
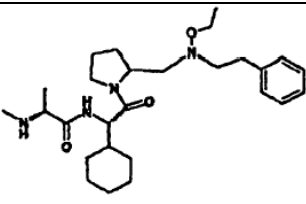
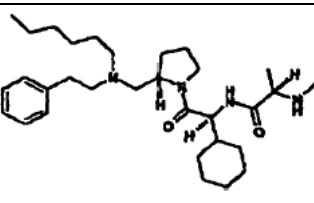
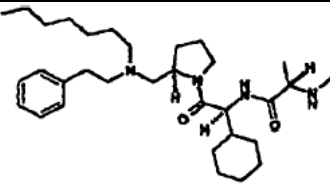
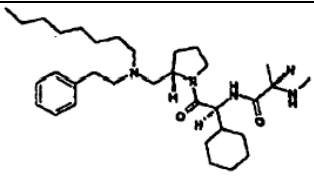
	Ejemplo de Referencia 127 MS ESI 453 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de Referencia 128 MS ESI 511 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de Referencia 129 MS ESI 573 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de Referencia 130 MS ESI 483 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de Referencia 131 MS ESI 488 (M+H) <sup>+</sup>

(continuación)

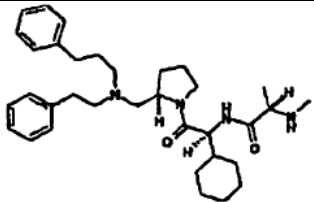
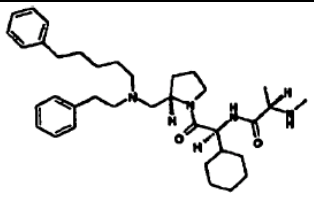
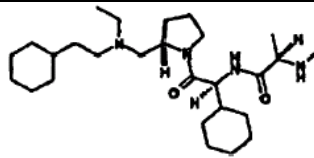
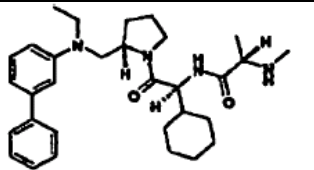
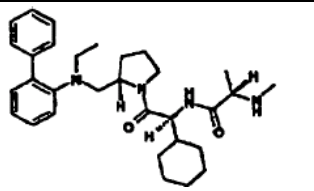
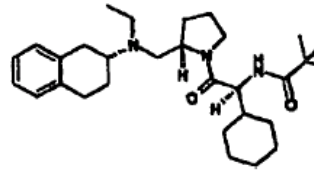
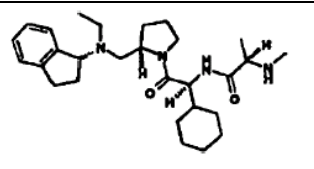
	Ejemplo de Referencia 132 MS ESI 454 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de Referencia 133 MS ESI 451 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de Referencia 134 MS ESI 451 (M+H) <sup>+</sup> Reference
	Ejemplo 135 MS ESI 510 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de Referencia 136 MS ESI 465 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de Referencia 137 MS ESI 464 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de Referencia 138 MS ESI 452 (M+H) <sup>+</sup>



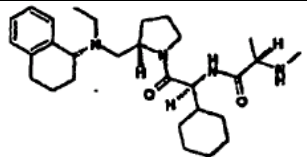
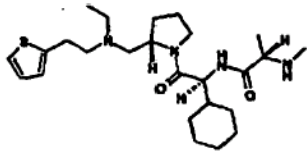
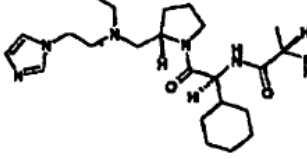
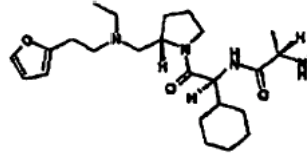
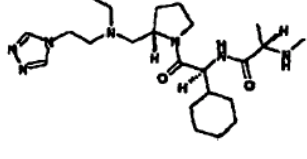
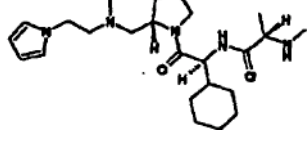
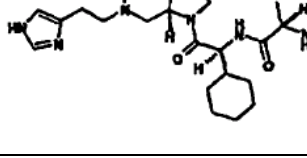
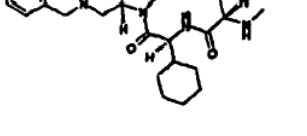
(continuación)

	Ejemplo de Referencia 139 MS ESI 454 (M+N) <sup>+</sup>
	Ejemplo de Referencia 140 MS ESI 535 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de Referencia 141 MS ESI 405 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de Referencia 142 MS ESI 473 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de Referencia 143 MS ESI 513 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de Referencia 144 MS ESI 527 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de Referencia 145 MS ESI 541 (M+H) <sup>+</sup>

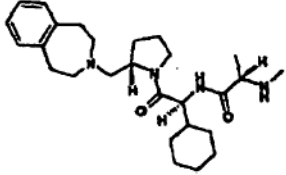
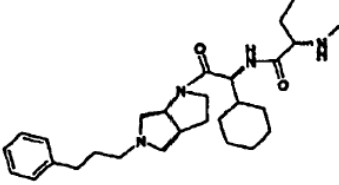
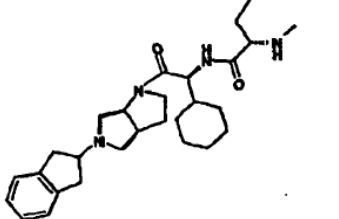
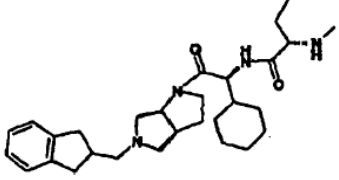
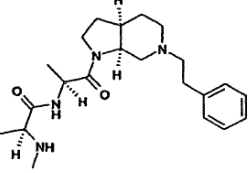
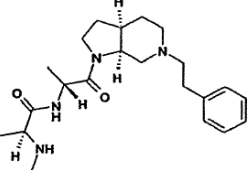
(continuación)

	Ejemplo de Referencia 146 MS ESI 547 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de Referencia 147 MS ESI 575 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de Referencia 148 MS ESI 463 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de Referencia 149 MS ESI 505 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de Referencia 150 MS ESI 505 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de Referencia 151 MS ESI 483 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de Referencia 152 MS ESI 469 (M+H) <sup>+</sup>

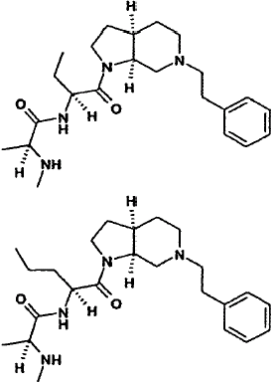
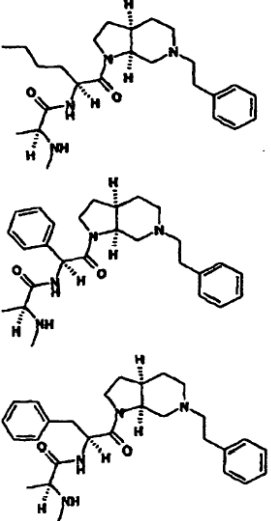
(continuación)

	Ejemplo de Referencia 153 MS ESI 483 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de Referencia 154 MS ESI 463 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de Referencia 155 MS ESI 447 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de Referencia 156 MS ESI 447 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de Referencia 157 MS ESI 448 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de Referencia 158 MS ESI 446 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de Referencia 159 MS ESI 447 (M+H) <sup>+</sup>
	Ejemplo de Referencia 180 MS ESI 441 (M+H) <sup>+</sup>

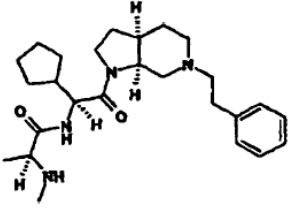
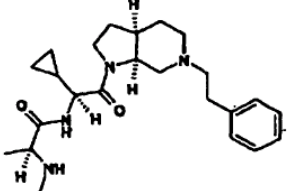
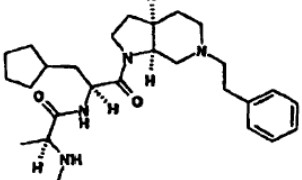
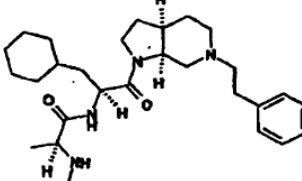
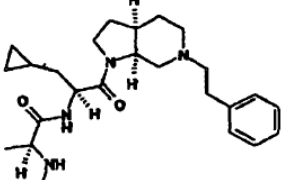
(continuación)

	<p>Ejemplo de Referencia MS ESI 455 (M+H)<sup>+</sup></p>
	<p>Ejemplo 162 MS ESI 489 (M+H)<sup>+</sup></p>
 	<p>Ejemplos 163 MS ESI 467 (M+H)<sup>+</sup></p> <p>Ejemplo 164 MS ESI 481 (M+H)<sup>+</sup></p>
 	<p>Ejemplo 165 MS ESI 487 (M+H)<sup>+</sup></p> <p>Ejemplo 166 MS ESI 387 (M+H)<sup>+</sup></p>

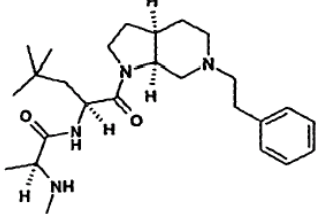
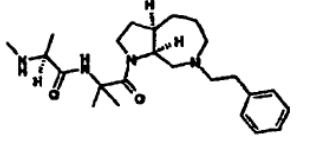
(continuación)

	<p>Ejemplo 167 MS ESI 401 (M+H)<sup>+</sup></p> <p>Ejemplo 168 MS ESI 415 (M+)<sup>+</sup></p>
	<p>Ejemplo 169 MS ESI 429 (M+H)<sup>+</sup></p> <p>Ejemplo de Referencia 170 MS ESI 449 (M+H)<sup>+</sup></p> <p>Ejemplo 171 MS ESI 483 (M+H)<sup>+</sup></p>

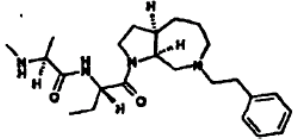
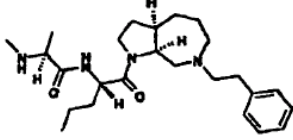
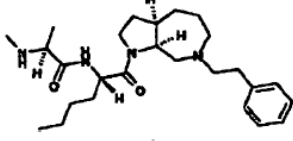
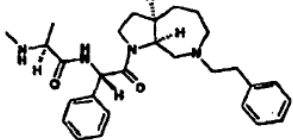
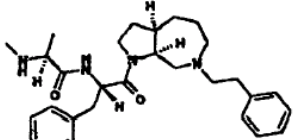
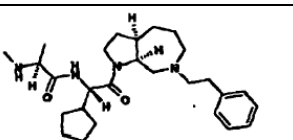
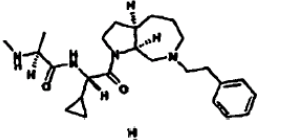
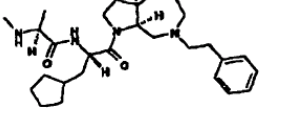
(continuación)

	Ejemplo 172 MS ESI 441 (M+H) <sup>+</sup>
   	Ejemplo 173 MS ESI 413 (M+H) <sup>+</sup>  Ejemplo de Referencia 174 MS ESI 455 (M+H) <sup>+</sup>  Ejemplo de Referencia 175 MS ESI 489 (M+H) <sup>+</sup>  Ejemplo de Referencia 176 MS ESI 427 (M+H) <sup>+</sup>

(continuación)

	<p>Ejemplo 177 MS ESI 443 (M+H)<sup>+</sup></p> <p>Ejemplo 178 MS ESI 469 (M+H)<sup>+</sup></p> <p>Ejemplo 179 MS ESI 469 (M+H)<sup>+</sup></p> <p>Ejemplo 180 MS ESI 401 (M+H)<sup>+</sup></p> <p>Ejemplo 181 MS ESI 401 (M+H)<sup>+</sup></p>
	<p>Ejemplo de Referencia 182 MS ESI 415 (M+H)<sup>+</sup></p>

(continuación)

    	<p>Ejemplo 183 MS ESI 415 (M+H)<sup>+</sup></p> <p>Ejemplo 184 MS ESI 429 (M+H)<sup>+</sup></p> <p>Ejemplo 185 MS ESI 443 (M+H)<sup>+</sup></p> <p>Ejemplo de Referencia 186 MS ESI 403 (M+H)<sup>+</sup></p> <p>Ejemplo 187 MS ESI 477 (M+H)<sup>+</sup></p>
  	<p>Ejemplo 188 MS ESI 455 (M+H)<sup>+</sup></p> <p>Ejemplo 189 MS ESI 427 (M+H)<sup>+</sup></p> <p>Ejemplo de Referencia 190 MS ESI 469 (M+H)<sup>+</sup></p>

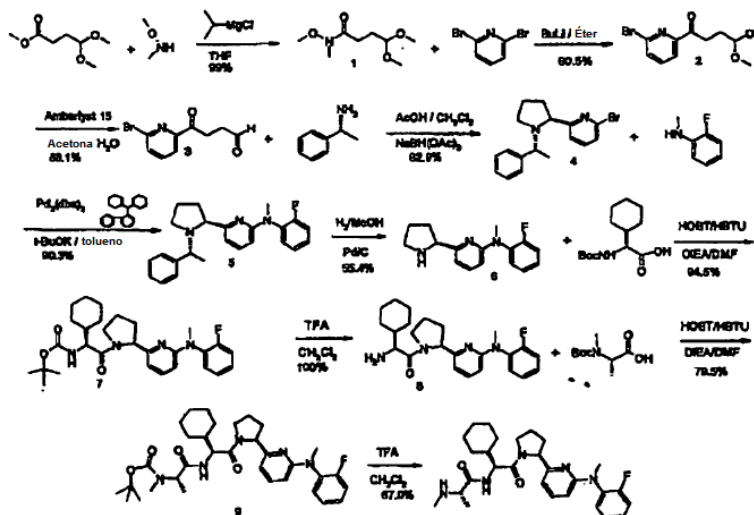


(continuación)

	<p>Ejemplo de Referencia 191 MS ESI 483 (M+H)<sup>+</sup></p> <p>Ejemplo de Referencia 192 MS ESI 441 (M+H)<sup>+</sup></p> <p>Ejemplo 193 MS ESI 457 (M+H)<sup>+</sup></p>
	<p>Ejemplo 194 MS ESI 415 (M+H)<sup>+</sup></p>

**Ejemplo de Referencia 195**

- 5 (S) -N -[(S) -1 -ciclohexil -2 -(R) -2 -{6-[(2-fluoro-fenil)-metil-amino]-piridin -2 - il]-pirrolidin -1 - il] -2 -oxoetil]- 2-metilamino-propionamida (78)



**4,4,N-Trimetoxi -N -metil-butiramida (1)**

- 10 A una solución de 4,4-dimetoxi-butirato de metilo (4.99 g, 30.8 mmol) y N,O-dimetilhidroxilamina HCl (4.65 g, 47.68 mmol) en 60 ml de THF a - 20 ° C, se agrega cloruro de isopropilmagnesio (46 mL, 92.28 mmol, 2.0M en THF) que

mantiene la temperatura por debajo de - 20 ° C. Después de agitación a -10 ° C durante 30 min, la mezcla de reacción se detiene con 50 mL de agua y se extrae con 3 x 80 mL de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtran a través de un lecho corto de gel de sílice. La solución se concentra para dar 4,4,N-Trimetoxi -N -metil-butiramida (5.9 g, 99 %) como líquido pálido. M/Z=191.0

5 Bromuro de N-[1-Et-(Z)- ilideno-5,5-dimetoxi -2 - oxo- pentil]-acrilimidoilo (2)

A una suspensión de 2,6-dibromopiridina (8.1 g, 34.03 mmol) en 80 mL de éter a - 70 ° C, se agrega BuLi (12.3 mL, 26.17 mmol, 2.5 Min Hexano) en una porción. Después de agitación a - 70 ° C durante 5 min, 4,4,N-Trimetoxi -N -metil-butiramida (5.0 g, 26.17 mmol) se agrega a la solución en forma de gotas. Después de agitación a - 70 ° C durante 1.5 hr, la mezcla de reacción se detiene con 120 mL de agua y se extrae con 3 x 130 mL de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentran y se purifican mediante cromatografía (Hexano/EtOAc:70/30) para dar bromuro de N-(1-Et-(Z)- ilideno-5,5-dimetoxi -2 - oxo- pentil]-acrilimidoilo (5.96 g, 60.5 %) como líquido amarillo claro. M/Z=288.0

Bromuro de N-[1-Et-(Z)- ilideno-2,5-dioxo-pentil]-acrilimidoilo (3)

A una solución de bromuro de N-[1-Et-(Z)- ilideno-5,5-dimetoxi -2 - oxo- pentil] acrilimidoilo (7.0 g, 28.9 mmol) en una solución de acetona (30 mL) y agua (1.5 mL) hasta temperatura ambiente, se agrega Amberlyse-15 (20 g). Después de agitación mecánica durante 3 hr hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtra. Los glóbulos de resina se lavan con acetona (contienen 10 % de Et<sub>3</sub>N). Las capas orgánicas combinadas se concentran y se purifican mediante cromatografía (Hexano/EtOAc : 70/30) para producir bromuro de N-[1-Et-(Z)- ilideno-2,5-dioxo-pentil]-acrilimidoilo (5.18 g, 88.1 %) como un líquido amarillo pálido. M/Z=421, 243.9 [M+1]

20 2-Bromo-6-[(S) -1 -((R) -1 -fenil-etil)-pirrolidin -2 - il]-piridina (4)

A una solución de bromuro de N-[1-Et-(Z)- ilideno-2,5-dioxo-pentil]-acrilimidoilo (1.0 g, 4.1mmol) y R (+)- $\alpha$ -metilbencilamina (0.5 g, 4.1 mmol) en 17 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a -70 ° C, se agrega ácido acético (0.6mL) y triacetoxiborohidruro de sodio (1.74 g, 8.2mmol). Después de agitación a - 70 ° C durante 40 min, se retira el baño de hielo seco, y la solución de reacción se calienta hasta temperatura ambiente. Después de agitación hasta temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se detiene con 20 mL de agua y se extrae con 3 x 30 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se concentran y se purifican mediante cromatografía (Hexano/EtOAc : 70/30) para producir 2-Bromo-6-[(S) -1 -((R) -1 -fenil-etil)-pirrolidin -2 - il]-piridina (0.86 g, 62.9 %) como líquido amarillo claro. M/Z=332.7 [M+1]

30 (Z) -N -(2-Fluoro-fenil) -N -metil-N'-[1-[(S) -1 -((R) -1 -fenil-etil)-pirrolidin -2 - il]-prop -2 -en-(E)- ilideno]-propenamidino (5)

A una solución de 2-Bromo-6-[(S) -1 -((R) -1 -fenil-etil)-pirrolidin -2 - il]-piridina (86.5 mg, 2.57mmol), 2-fluometianilina (64.7 mg, 5.14 mmol) y 2-(di-ciclohexilfosfino)-bifenilo (38.5 mg, 0.13 mmol) en 20 mL de tolueno hasta temperatura ambiente, se agregan Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (117.6 mg, 0.13 mmol). La mezcla de reacción se agita a 80 ° C durante 2 hrs, y luego se enfría hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra a través de celita, y el filtrado se diluye con 50 mL de EtOAc y se lava con 2 x 50 mL de agua. Las capas orgánicas combinadas se concentran y se purifican mediante cromatografía (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH : 97/3) para dar (Z) -N -(2-Fluoro-fenil) -N -metil-N'-[1-[(S) -1 -((R) -1 -fenil-etil)-pirrolidin -2 - il]-prop -2 -en-(E)- ilideno]-propenamidina (870 mg, 90.3 %) como sólido pálido. M/Z=376.0 [M+1]

40 (Z) -N -(2-Fluoro-fenil) -N -metil-N'-[1-[(S) -1 -((R) -1 -fenil-etil)-pirrolidin -2 - il]-prop -2 -en-(E)- ilideno]-propenamidina (6)

Se disuelve (Z) -N -(2-Fluoro-fenil) -N -metil-N'-[1-[(S) -1 -((R) -1 -fenil-etil)-pirrolidin -2 - il]-prop -2 -en-(E)- ilideno]-propenamidina (500 mg, 1.33 mmol) en 10 mL de MeOH en un matraz de fondo redondo de 500 mL con 300 mg de Pd/C. La mezcla de reacción se agita bajo gas H<sub>2</sub> (1 atm) de un balón durante 24 horas. Después de desgasificar bajo vacío, la mezcla de reacción se filtra para retirar el catalizador. El producto crudo se purifica mediante HPLC de fase inversa para dar (Z) -N -(2- Fluoro-fenil) -N -metil-N'-[1-[(S) -1 -((R) -1 -fenil-etil)-pirrolidin -2 - il]-prop -2 -en-(E)- ilideno]-propenamidina (200 mg, 55.4 %) como aceite amarillo. M/Z=272.07 [M+1]

tert-butil éster de ácido [(S) -1 -ciclohexil -2 -((S) -2 -{1-[(E)-(Z) -N -(2-fluoro-fenil) -N -metil -1 -imioxopropenilimino]-alil]-pirrolidin -1 - il) -2 - oxo- etil]-carbámico (7)

A una solución de Boc-L-a-ciclohexiglicina (204 mg, 0.79 mmol) en 5 mL de DMF hasta temperatura ambiente, se agrega diisopropiletilamina (0.58 mL, 3.3 mmol) lentamente. Después de agitación hasta temperatura ambiente durante 20 minutos, se agrega una solución de HOBt (116 mg, 0.86 mmol) y HBTU(325 mg, 0.86 mmol) en DMF (5

mL) a la mezcla de reacción, y la solución se transfiere a otro matraz que contiene (Z)-N-(2-Fluoro-fenil)-N-metil-N'-[(S)-1-pirrolidin-2-il-prop-2-en-(E)-ilideno]-propenamida (180 mg, 0.66 mmol). Después de agitación durante 1 hr, la solución de reacción se diluye con EtOAc (50 mL), y se lava con agua (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentran. El producto crudo se diluye con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se purifica mediante cromatografía (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH:97/3) para dar tert-butil éster de ácido [(S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-{1-[(E)-(Z)-N-(2-fluoro-fenil)-N-metil-1-imioxo-propenilimino]-alil]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-carbámico (320 mg, 94.5 %) como goma pálida. M/Z=511.14 [M+1]

(Z)-N'-[1-[(S)-1-((S)-2-Amino-2-ciclohexil-acetil)-pirrolidin-2-il]-prop-2-en-(E)-ilidene]-N-(2-fluoro-fenil)-N-metil-propenamida (8)

10 A una solución de tert-butil éster de ácido [(S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-{1-[(E)-(Z)-N-(2-fluoro-fenil)-N-metil-1-imioxo-propenilimino]-alil]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-carbámico (320 mg, 0.63 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) a -20 ° C se agrega TFA (5 ML, pre-enfriado a -20° C) lentamente. Después de agitación a 0 ° C durante 30 min, la mezcla de reacción se concentra para retirar la mayor parte de TFA. El residuo se disuelve en 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y se neutraliza con 10 % de NH<sub>4</sub>OH a pH=8. La solución se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra para dar (Z)-N'-[1-[(S)-1-((S)-2-Amino-2-ciclohexil-acetil)-pirrolidin-2-il]-prop-2-en-(E)-ilideno]-N-(2-fluoro-fenil)-N-metilpropenamida (260 mg, cuantitativo) como goma pálida sin purificación adicional para la siguiente etapa de reacción. M/Z=411.2 [M+1]

Tert-butil éster de ácido {(S)-1-[(S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-{6-[(2-fluoro-fenil)-metil-amino]-piridin-2-il]-pirrolidin-9-il)-2-oxoetilcarbamoil]-etil}-metil-carbámico (9)

20 A una solución de Boc-N-metil-L-α-alanina (155 mg, 0.76 mmol) en 5 mL de DMF hasta temperatura ambiente, se agrega diisopropiletilamina (0.58 mL, 3.3 mmol) lentamente. Después de agitación hasta temperatura ambiente durante 20 minutos, una solución de HOBT (111 mg, 0.82 mmol) y HBTU (311 mg, 0.82 mmol) en DMF (5 mL) se agrega a la mezcla de reacción, y la solución se transfiere a otro matraz que contiene (Z)-N'-[1-[(S)-1-((S)-2-Amino-2-ciclohexil-acetil)-pirrolidin-2-il]-prop-2-en-(E)-ilideno]-N-(2-fluoro-fenil)-N-metil-propenamida (260 mg, 0.63 mmol). Después de agitación durante 1 hr, la solución de reacción se diluye con EtOAc (50 mL), y se lava con agua (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentran. El producto crudo se diluye con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se purifica mediante cromatografía (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH:97/3) para dar tert-butil éster de ácido {(S)-1-[(S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-{6-[(2-fluoro-fenil)-metil-amino]-piridin-2-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxoetilcarbamoil]-etil}-metil-carbámico (300 mg, 79.5 %) como goma pálida. M/Z=596.2 [M+1]

30 (S)-N-[(S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-{6-[(2-fluoro-fenil)-metil-amino]-piridin-2-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-2-metilamino-propionamida (78)

35 A una solución para dar tert-butil éster de ácido {(S)-1-[(S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-{6-[(2-fluoro-fenil)-metil-amino]-piridin-2-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etilcarbamoil]-etil}-metil-carbámico (300 mg, 0.50 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) a -20 ° C se agrega TFA (5 ML, pre-enfriado a -20 ° C) lentamente. Después de agitación a 0 ° C durante 30 min, la mezcla de reacción se concentra y se purifica mediante HPLC preparativo (Columna: Waters Sunfire prep C18 30 x 100 mm; Fase móvil: condición isocrática, CH<sub>3</sub>CN 28 % / H<sub>2</sub>O 72 % con 0.1 % de TFA; Índice de flujo: 45 mL/min) para dar (S)-N-[(S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-{6-[(2-fluoro-fenil)-metil-amino]-piridin-2-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-2-metilamino-propionamida (206 mg, 67.0 %) como sal TFA sólida blanca. (Masa HR M/Z=496.3069 [M+1]).

Con el fin de medir la capacidad de los compuestos de la invención para unir el bolsillo de unión de péptido BIR3 un ELISA y se utilizan ensayos con base en célula.

40 Elisa

45 Los compuestos se incuban con la proteína de fusión GST-BIR3 y péptido biotinilado SMAC (AVPFAQK) en placas de 96 pozos recubiertas con estretavidina. Para el XIAP BIR3 Smac Elisa, se utiliza una fusión GST-BIR3 que contiene los aminoácidos 248-358 de XIAP. Para CIAP1 BIR3 Smac Elisa, se utiliza una fusión GST-BIR3 que contiene los aminoácidos 259-364 de CIAP1. Luego de una incubación de 30 minutos, los pozos se lavan extensamente. La proteína de fusión GST-BIR3 restante se supervisa por ensayo ELISA que implica la primera incubación con anticuerpos de cabra anti-GST seguido por lavado e incubación con anticuerpos anti-cabra conjugados con fosfatasa alcalina. Se amplifica la señal utilizando Attophos (Promega) y se lee con Cytoflour Ej 450nm/40 y Em 580nm. Los IC<sub>50</sub> corresponden a la concentración del compuesto que exhibe la mitad de la señal GST-BIR3. El IC<sub>50</sub> para el Smac no biotinilado es 400 nM. Los valores IC<sub>50</sub> de los compuestos enumerados en la

50 Tabla 1 en los ensayos ELISA descritos varían de 0.005 - 10 mM.

Ensayo de Proliferación Celular

5 La capacidad de los compuestos para inhibir el crecimiento de células neoplásicas *in vitro* se supervisa utilizando el Ensayo de Proliferación de Células No Radioactivo CellTiter 96® AQueous (Promega). Este ensayo está compuesto de soluciones de un compuesto tetrazolio novedoso [3-(4,5-dimetiltiazol -2 - il)-5-(3-carboximetoxifenil) -2 -(4-sulfofenil)-2H- tetrazolio, sal interna; MTS] y un reactivo de acoplamiento de electrones (metosulfato de fenazina) PMS. El MTS se bioreduce mediante células en un producto formazan, cuya absorbancia se mide a 490nm. La conversión de MTS en el producto de formazan soluble acuoso se lleva a cabo mediante enzimas deshidrogenasa encontradas en las células metabólicamente activas. La cantidad del producto formazan como se mide por la cantidad de 490nm de absorbancia es directamente proporcional al número de células vivas en el cultivo. Los valores IC<sub>50</sub> de los compuestos enumerados en la Tabla 1 en los ensayos celulares descritos varía de 0.005 - 50 mM.

**Ejemplo 196**

La Tabla 1 comprende los compuestos de la Fórmula (I)

Comprimidos, comprenden como ingrediente activo, 50 mg de cualquiera de los compuestos de la fórmula (I) mencionados en los Ejemplos precedentes 9-194 de la siguiente composición se preparan utilizando los métodos de rutina:	
Composición:	
Ingrediente activo	50 mg
Almidón de trigo	60 mg
Lactosa	50 mg
Sílice coloidal	5 mg
Talco	9 mg
Estearato de magnesio	1 mg
Total	175 mg

15 Fabricación: El ingrediente activo se combina con parte del almidón de trigo, lactosa y el sílice coloidal y la mezcla se comprime a través de tamiz. Una parte adicional del almidón de trigo se mezcla con una cantidad de 5 veces de agua en un baño de agua para formar una pasta y la mezcla hecha primero se amasa con esta pasta hasta que se forma una masa plástica débil.

20 Los gránulos secos se comprimen a través de un tamiz que tiene un tamaño de malla de 3 mm, se mezclan con una mezcla pre-tamizada (tamiz 1 mm) del almidón de maíz restante, estearato de magnesio y talco y se comprime para formar comprimidos ligeramente biconvexos.

**Ejemplo 197**

Tabla 2 comprende los compuestos de la fórmula (I)

Comprimidos, comprenden como ingrediente activo, 100 mg de cualquiera de los compuestos de la fórmula (I) mencionados en los Ejemplos precedentes 9-194 de la siguiente composición se preparan utilizando los métodos de rutina:	
Composición:	
Ingrediente activo	100 mg
Lactosa cristalina	240 mg

## ES 2 394 441 T3

Avicel	80 mg
PVPPXL	20 mg
Aerosil	2 mg
Estearato de magnesio	5 mg
Total	447 mg

Fabricación: El ingrediente activo se mezcla con los materiales portadores y se comprime por medio de una máquina de compresión (Korsch EKO, Stempeldurchmesser 10 mm).

### Ejemplo 198

#### 5 Cápsulas

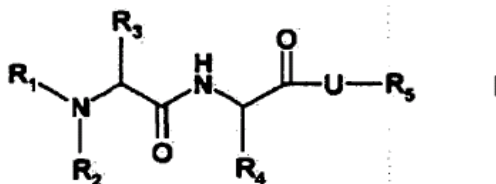
Las cápsulas, que comprenden, como ingrediente activo, 100 mg de cualquiera de los compuestos de la Fórmula (I) dados en los Ejemplos 9-194, de la composición se preparan de acuerdo con procedimientos estándar:

Composición:	
Ingrediente activo	100 mg
Avicel	200 mg
PVPPXL	15 mg
Aerosil	2 mg
Estearato de magnesio	1.5 mg
Total	318.5 mg

La fabricación se hace al mezclar los componentes y llenarlos en cápsulas de gelatina duras, tamaño 1.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula I



5 en donde

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido o no sustituido;

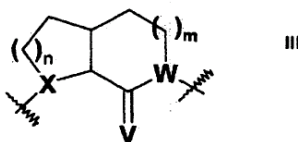
R<sub>3</sub> es H; -CF<sub>3</sub>; -C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; alquino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; -CH<sub>2</sub>-Z o R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> junto con el nitrógeno forman un anillo het;

Z es H; -OH; F; Cl; -H<sub>3</sub>; -CF<sub>3</sub>; -CH<sub>2</sub>Cl; -CH<sub>2</sub>F o -CH<sub>2</sub>CH;

10 R<sub>4</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub> recto o ramificado, o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, en donde el alquilo o cicloalquilo puede ser sustituido o no sustituido;

R<sub>5</sub> es H; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-arilo; -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-fenilo; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-C(O)- fenilo; arilo; indanilo; naftilo o R<sub>5</sub> es un residuo de un aminoácido, en donde los sustituyentes alquilo o arilo se sustituyen o no se sustituyen;

U es un sistema de anillo saturado o no saturado bicíclico como se muestra en la estructura III:



15 en donde cualquiera de los átomos de carbono en el anillo se puede sustituir o no sustituir con cualquiera de los sustituyentes definidos adelante para R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, y R<sub>7'</sub>;

R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>6'</sub> y R<sub>7'</sub> son cada uno independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, -OH, alcoxi, o ariloxi;

X es N;

20 V es O, F<sub>2</sub>, Cl<sub>2</sub>, BR<sub>2</sub>, I<sub>2</sub>, S, H<sub>2</sub>, NH, o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

W es N;

n es 0-3; y

m es 0-3, o

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

25 en donde "het" significa un anillo heterocíclico de 5-7 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o un sistema de anillo fusionado de 8-12 miembros que incluye por lo menos un anillo heterocíclico de 5-7 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S; en donde los sustituyentes het se sustituyen o no se sustituyen en un átomo de carbono mediante halógeno, hidroxil; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, nitro, -O-C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o -C(O)-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o en un nitrógeno mediante alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o -C(O)-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

30

5 "residuo de un aminoácido" significa un residuo de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutámico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptofán, tirosina, valina, 4-hidroxiprolina, 5-hidroxilisina, desmosina, beta-alanina, alfa, gamma- y ácido beta-aminobutírico, homocisteína, homoserina, citrulina, omitina, ácido 2- o 3-amino adípico, ácido 6-aminocaproico, ácido 2- o 3- aminoisobutírico, ácido 2-,3-diaminopropiónico, difenilalanina o hidroxiprolina;

10 y "sustituido", si no se menciona de otra forma, significa que la unidad estructural correspondiente se puede sustituir independientemente por hasta cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de: halo, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi; arilo; fluorofenilo o metoxifenilo; amino, dimetilamino; acetilo amino, etoxiamina, nitro, ciano, carboxi, metoxi carbonilo, n-propoxi carbonilo o iso-propoxi carbonilo; alcanilo; benzoilo; carbamoilo, ésteres de ácido alquil carbámico; amidino, guanidina, urea, ureido, mercapto, sulfo, sulfoamino, sulfonamida, benzosulfonamida, sulfonato, metilo sulfanilo, cloro-fenilo, sulfonato, fenilsulfinilo, alquilfenilsulfinilo, fenilsulfonilo, alquilfenilsulfonilo, trifluorometanosulfonilo, fosfona, 3-trifluoro-metil-fenil urea, y

15 NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, en donde R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> pueden ser iguales o diferentes y son independientemente H; metilo, etilo o propilo; o R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> junto con el átomo N forman un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros que contiene 1-4 átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre; o se pueden sustituir por -CN, -SCN o nitro.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la Fórmula I, en donde "sustituido", si no se menciona de otra forma, significa que los grupos respectivos se pueden sustituir por halógeno, -OH, -SH, -OCH<sub>3</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -CN, -SCN o nitro;

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde

20 R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> son preferiblemente metilo o etilo;

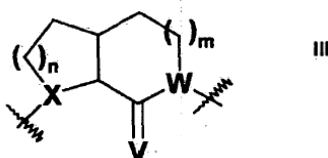
R<sub>2</sub> es especialmente H metilo, etilo, clorometilo, diclorometilo o trifluorometilo,

R<sub>4</sub> es -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;

R<sub>5</sub> es -alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-fenilo; -C(O)alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-fenilo; alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-fenilo o arilo,

R<sub>5</sub> es particularmente fenilmetilo, feniletilo y fenilpropilo; indanilo, naftilo; - C(O)-CH<sub>2</sub>-fenilo o -CH<sub>2</sub>-C (O)-fenilo;

25 U tiene la estructura de la Fórmula III:



en donde

en donde cualquiera de los átomos de carbono en el anillo se puede sustituir o no sustituir con cualquiera de los sustituyentes definidos en la reivindicación 1 para R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>6</sub>' y R<sub>7</sub>';

30 X es N;

V es O o H<sub>2</sub>;

W es N;

n es 1; y

m es 1 o 2.

35 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde

R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> son preferiblemente metilo o etilo;

R<sub>2</sub> es H;

R<sub>4</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;

R<sub>5</sub> es alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-fenilo-, -C(O) alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-fenilo; alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-C(O)-fenilo o arilo, en donde R<sub>5</sub> es particularmente feniletilo; indanilo, naftilo; -C(O) -CH<sub>2</sub>-fenilo; - CH<sub>2</sub> -C(O) -fenilo; o (CF<sub>3</sub>O)feniletilo;

5 U tiene la estructura de la Fórmula III en donde

R<sub>6</sub>, R'<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R'<sub>7</sub> son H;

X es N;

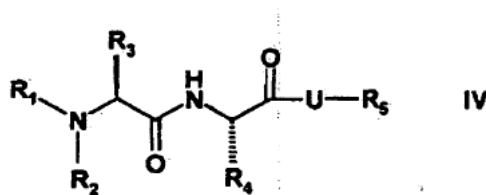
V es O o H<sub>2</sub>;

W es N;

10 n es 1; y

m es 1 o 2.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen la estereoquímica indicada en la Fórmula IV, con las definiciones de los sustituyentes variables en la reivindicación 1 también aplica a compuestos que tienen la estereoquímica indicada en la Fórmula IV:



15

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 con la estereoquímica de la Fórmula (IV) en donde

R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> son preferiblemente metilo o etilo;

R<sub>2</sub> es H, metilo, etilo, o sustituido metilo especialmente clorometilo, diclorometilo y trifluorometilo; preferiblemente R<sub>2</sub> es H o metilo no sustituido;

20 R<sub>4</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> particularmente isopropilo, t-butilo, ciclopentilo, o ciclohexilo;

R<sub>5</sub> es alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-fenilo, particularmente fenilmetilo, feniletilo y fenilpropilo, indanilo, naftilo; y

R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son H o metilo.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de:

N-[1-ciclohexil -2 -oxo -2 -(6-fenil-octahidro-pirrol[2,3-c]piridin -1 -il)-etil] -2 -metilamino-acetamida;

25 2-Metilamino -N -[2-metil -1 -(7- oxo -6-fenil-octahidro-pirrol[2,3-c]piridina -1 -carbonil)- propil]-proprionamida;

2-Metilamino -N -[2-metil -1 -(7- oxo -6-fenil-octahidro-pirrol[2,3-c]piridina -1 -carbonil)- propil]-propionamida;

2-Metilamino -N -[2-metil -1 -(8- oxo -7-fenil-octahidro-pirrol[2,3-c]azepina -1 -carbonil)propil]-propionamida;

2-Metilamino -N -[2-metil -1 -(7- oxo -6-fenil-octahidro-pirrol[2,3-c]piridina -1 -carbonil)- propil]-butiramida,

2-Metilamino -N -[2-metil -1 -(7- oxo -6-fenil-octahidro-pirrol[2,3-c]piridina -1 -carbonil)- propil]-butiramida;

30 2-Metilamino -N -[2-metil -1 -(8- oxo -7-fenil-octahidro-pirrol[2,3-c]azepina -1 -carbonil)- propil]-butiramida;



- N-[1-ciclohexil -2 -oxo -2 -(7- oxo -6-fenetil-octahidro-pirrol[2,3-c]piridin -1 - il)-etil] -2 -metilamino-propionamida;
- 2-Metilamino -N -[2-metil -1 -(3-metil-7- oxo -6-fenetil-octahidro-pirrol[2,3-c]piridina -1 -carbonil)- propil]-propionamida;
- 5 2-Metilamino -N -[2-metil -1 -(3-metil-7- oxo -6-fenetil-octahidro-pirrol[2,3-c]piridina -1 -carbonil)- propil]-propionamida;
- N-(1-ciclohexil -2 -oxo -2 -(8- oxo -7-fenetil-octahidro-pirrol[2,3-c]azepin -1 - il)-etil] -2 -metilamino-butiramida;
- N-[1-ciclohexil -2 -oxo -2 -(8- oxo -7-fenetil-octahidro-pirrol[2,3-c]azepin -1 - il)-etil] -2 -metilamino-butiramida;
- N-[1-ciclohexil -2 -oxo -2 -(7-fenetil-octahidro-pirrol[2,3-c]azepin -1 -y)-etil] -2 -metilamino-propionamida;
- 2-Metilamino -N -[2-metil -1 -(8- oxo -7-feneti)-octahidro-pirrol[2,3-c]azepina -1 -carbonil)- propil]-butiramida;
- 10 (S) -N -[(S) -1 -(S)-ciclohexil -2 - oxo -2 -((R)-6-fenetil-octahidro-pirrol [2,3-c]piridin -1 - il)-etil] -2 -metilamino-butiramida;
- (S) -2 -Metilamino -N -[(S) -2 -metil -1 -((R)-6-fenetil-octahidro-pirrol [2,3-c]piridina -1 -carbonil)- propil]-propionamida;
- (S) -N -[(S)-2,2-Dimetil -1 -((R)-fenetil-octahidro-pirrol[2,3-c]piridina -1 -carbonil)- propil] -2 -metilamino-propionamida;
- 15 (S) -2 -Metilamino -N -[(S) -2 -metil -1 -((R)-6-fenetil-octahidro-pirrol [2,3-c]piridina -1 -carbonil)- propil] -butiramida;
- (S) -N -[(S)- 2,2- Dimetil- 1-((3aR, 7aS)- 6- fenetil- octahidro- pirrolo [2,3- c] piridina- 1- carbonil)- propil]- 2-metilamino-propionamida;
- (S) -N -[(S) -1 -ciclohexil -2 -oxo -2 -((3aR, 6aR)-5-fenetil-hexahidro-pyrrolo[3,4 - b]pirrol -1 - il)-etil] -2 -metilamino-butiramida;
- 20 (S) -N -[(S) -1 -ciclohexil -2 -oxo -2 -((3aS, 6aS)-5-fenetil-hexahidro-pirrol[3,4 - b]pirrol -1 - il)-etil] -2 -metilamino-butiramida;
- (S) -N -[(S) -1 -ciclohexil -2 -oxo -2 -((3aS, 6aS)-5-fenetil-hexahidro-pirrol[3,4 - b]pirrol -1 - il)-etil] -2 -metilamino-propionamida;
- (S) -N -(S) -1 -ciclohexil -2 -oxo -2 -((3aS, 6aS)-6- oxo -8-fenetil-hexahidropirrol[3,4 - b]pirrol -1 - il)-etil] -2 -metilamino-butiramida;
- 25 (S) -N -[(R) -1 -ciclohexil -2 -oxo -2 -((3aS; 6aS)-6- oxo -5-fenetil-hexahidropirrol[3,4 - b]pirrol -1 - il)-etil] -2 -metilamino-butiramida;
- (S) -N -[(S) -1 -ciclohexil -2 -oxo -2 -((3aS, 6aS)-6- oxo -5-fenetil-hexahidropirrol[3,4 - b]pirrol -1 - il)-etil]2-metilamino-propionamida;
- 30 (S) -N -[(R) -1 -ciclohexil -2 -oxo -2 -((3aS, 6aS)-6- oxo -5-fenetil-hexahidropirrol[3,4 - b]pirrol -1 - il)-etil] -2 -metilamino-propionamida;
- (S) -N -[(S) -1 -(R)-ciclohexil -2 -oxo -2 -((S)-7-fenetil-octahidro-pirrol [2,3-c]azepin -1 - il)-etil] -2 -metilamino-propionamida;
- 35 (S) -N -[(S)-(S)-ciclohexil -2 -oxo -2 -((R)-8- oxo -7-fenetil-octahidro-pirrol[2,3-c]azepin -1 - il)-etil] -2 -metilamino-butiramida; y

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 seleccionado de

N-[1-ciclohexil -2 -oxo -2 -(6-fenetil-octahidro-pirrol[2,3-c]piridin -1 - il)-etil] -2 -metilamino-propionamida;

N-[1-ciclohexil -2 -oxo -2 -(7-fenil-octahidro-pirrol[2,3-c]azepin -1 -il)-etil] -2 -metilaminopropionamida; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

9. Un compuesto seleccionado de:

5 2-Metilamino -N -(2-metil -1 -[5-(3-metil-hexa-3,5-dienil)-6- oxo- hexahidropirrol[3,4 - b]pirrol -1 -carbonil]-propil]propionamida;

N-[1-(4-Benciloxi-7- oxo- 6-fenil-octahidro-pirrol[2,3-c]piridina -1 -carbonil) -2 -metil- propil] -2 -metilamino-propionamida;

N-[(S) -1 -(S)-ciclohexil -2 -oxo -2 -(R)-6-fenil-octahidro-pirrol[2,3-c]piridin -1 -il)-etil]-acetamida;

10 (S) -N -(S) -1 -ciclohexil -2 -oxo -2 -{(3aR, 7aS)-6-[2-(2-trifluorometoxi-fenil)-etil]-octahidro-pirrol[2,3-c] piridin -1 -il)-etil] -2 -metilamino-propionamida;

(S) -N -(S) -1 -ciclohexil -2 -oxo -2 -{(3aR, 7aS)-6-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-octahidro-pirrol[2,3-c] piridin -1 -il)-etil] -2 -metilamino-propionamida;

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para uso como un medicamento.

15 11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

12. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

20 13. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9.

14. Una combinación de un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y otro agente o agentes antiproliferativos.

25 15. Una combinación como se reivindica en la reivindicación 14, en donde el otro agente antiproliferativo se selecciona de inhibidores aromatasa; antiestrógenos; inhibidores topoisomerasa I; inhibidores topoisomerasa II; agentes activos microtúbulo; agentes de alquilación; inhibidores desacetilasa histona; compuestos que inducen los procesos de diferenciación celular; inhibidores ciclooxigenasa; inhibidores MMP; inhibidores mTOR; antimetabolitos antineoplásicos; compuestos platino; compuestos que dirigen/reducen una proteína o actividad de quinasa de lípido y compuestos anti-angiogénicos adicionales; compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de una proteína o fosfatasa de lípido; agonistas gonadorelina; anti-andrógenos; inhibidores metionina aminopeptidasa; bisfosfonatos; 30 modificadores de la respuesta biológica; anticuerpos antiproliferativos; inhibidores de heparanasa; inhibidores de isoformas oncogénicas Ras; inhibidores telomerasa; inhibidores de proteasoma; agentes utilizados en el tratamiento de cánceres hematológicos; compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de Flt-3; inhibidores Hsp90; temozolomida (TEMODAL®); y leucovorina.