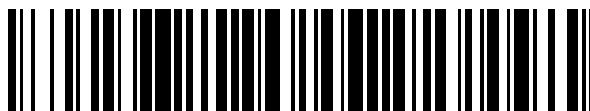


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 195**

51 Int. Cl.:

C07D 207/06	(2006.01)	C07D 417/04	(2006.01)
C07D 207/08	(2006.01)	C07D 471/04	(2006.01)
C07D 207/09	(2006.01)	C07D 487/04	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01)	C07D 401/12	(2006.01)
C07D 403/04	(2006.01)	A61K 31/40	(2006.01)
C07D 403/12	(2006.01)	A61K 31/4025	(2006.01)
C07D 405/12	(2006.01)	A61K 31/437	(2006.01)
C07D 409/12	(2006.01)	A61K 31/55	(2006.01)
C07D 413/04	(2006.01)	C07D 403/06	(2006.01)
C07D 413/14	(2006.01)	C07D 405/10	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.04.2005 E 10172398 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.09.2012 EP 2253614**

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:

19.02.2013

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**PALERMO, MARK G.;
SHARMA, SUSHIL KUMAR;
STRAUB, CHRISTOPHER SEAN;
WANG, RUNG-MING DAVID;
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 2 396 195 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 por lo general con los compuestos novedosos que inhiben el enlace de la proteína Smac con el Inhibidor de las Proteínas de la Apoptosis (IAPs). La presente invención incluye los compuestos novedosos, las composiciones novedosas, los métodos de su uso y los métodos de su fabricación, donde tales compuestos por lo general son útiles farmacológicamente como agentes en terapias cuyo mecanismo de acción se basa en la inhibición de la interacción Smac/IAP, y más particularmente útiles en terapias para el tratamiento de enfermedades proliferativas, incluyendo el cáncer.

Antecedentes

La muerte celular programada juega un papel crítico en la regulación del número de células y en la eliminación de células dañadas o estresadas de los tejidos normales. En efecto, la red de mecanismos de señalización de apoptosis inherentes en la mayoría de tipos de células provee una barrera importante para el desarrollo y progreso del cáncer humano. Dado que la mayoría quimioterapias y radiación utilizadas comúnmente se basan en la activación de rutas de apoptosis para matar las células cancerosas, las células tumorales que son capaces de eludir la muerte celular programada, por lo general se vuelven resistentes al tratamiento.

Las redes de señalización de apoptosis se clasifican ya sea como intrínseca cuando se media mediante la muerte de interacciones del ligando-receptor o extrínseca cuando se media por el estrés celular y la permeabilización mitocondrial. Ambas rutas convergen en última instancia en las Caspasas individuales. Una vez activadas, las Caspasas escinden un número de sustratos relacionados con la muerte celular, que realizan la destrucción de la célula.

Las células tumorales han desarrollado un número de estrategias para sortear la apoptosis. Un mecanismo molecular reportado recientemente involucra la sobreexpresión de los miembros de la familia de la proteína del IAP (Inhibidor de Apoptosis). IAPs sabotean la apoptosis mediante la interacción directa con y la neutralización de las Caspasas. Los IAPs, XIAP y cIAP prototipo tienen tres dominios funcionales denominados como dominios BIR 1, 2 & 3. El dominio BIR3 interactúa directamente con la Caspasa 9 e inhibe su capacidad de unirse y escinde su sustrato natural, Procaspasa 3.

Se ha reportado que una proteína mitocondrial proapoptótica, Smac (también conocida como DIABLO), es capaz de neutralizar XIAP y/o cIAP mediante el enlace con un bolsillo de unión de péptido (sitio de enlace de Smac) en la superficie de BIR3 con lo cual excluye la interacción entre XIAP y/o cIAP y Caspasa 9. La presente invención se relaciona con las moléculas terapéuticas que se unen con el bolsillo de unión Smac, promoviendo así la apoptosis en las células que se dividen rápidamente. Tales moléculas terapéuticas son útiles para el tratamiento de enfermedades proliferativas, incluyendo el cáncer. En otras palabras, los análogos de Smac se unirían con el dominio BIR3 de IAPs y eliminarían la inhibición de IAP de Caspasa 9 activada, que a continuación pasaría a inducir la apoptosis.

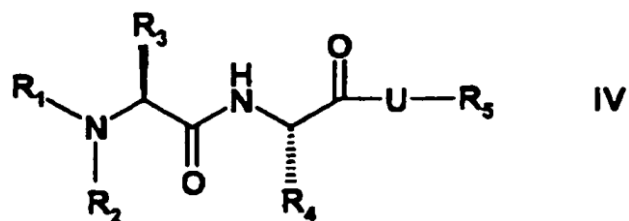
Los Inhibidores de las Proteínas de la Apoptosis se describen en WO2004/005248 y WO01/90070.

Resumen de la Invención

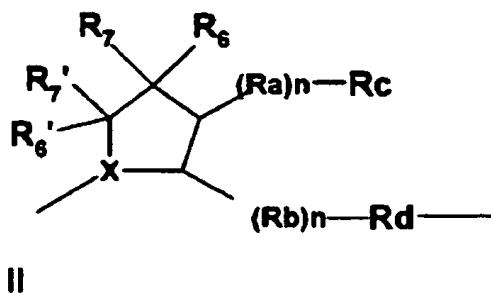
La presente invención se relaciona generalmente con los compuestos novedosos que inhiben el enlace de la proteína Smac con el Inhibidor de las Proteínas de la Apoptosis (IAPs). La presente invención incluye los compuestos novedosos, las composiciones novedosas, los métodos de utilizados y los métodos de su fabricación, donde tales compuestos por lo general son útiles farmacológicamente como agentes en terapias cuyo mecanismo de acción se basa en la inhibición de la interacción Smac/IAP, y más particularmente útiles en terapias para el tratamiento de enfermedades proliferativas, incluyendo el cáncer.

Descripción detallada

La presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (IV)



en donde U es:



y en donde

- 5 (a) R_1 y R_3 son metilo o etilo;
 R_2 es H, metilo, etilo, clorometilo, diclorometilo o trifluorometilo;
 R_4 es alquilo C_1-C_4 ; cicloalquilo C_3-C_7 ; cicloalquilo C_3-C_7 -alquilo C_1-C_7 ; fenilo-alquilo C_1-C_7 o arilo, R_5 es H;
U tiene la estructura de fórmula II, en donde
X es N;
- 10 R_6 , R_6' , R_7 , y R_7' son H; o R_6 es $-C(O)$ -alquilo C_1-C_4 -fenilo y R_6' , R_7 , y R_7' son H; n es 0, de modo que $(Ra)_n$ y $(Rb)_n$ ambos indican un enlace;
 R_c es H;
 R_d es Ar_1-D-Ar_2 , en donde Ar_1 y Ar_2 son fenilo o het sustituidos o no sustituidos; y D es $N(R_h)$, donde R_h es H, Me, -CHO, $-SO_2$, $-C(O)$, $-CHOH$, $-CF_3$ o $-SO_2CH_3$;
- 15 o en donde
(b) R_1 y R_3 son metilo o etilo;
 R_2 es H, metilo, etilo, clorometilo, diclorometilo o trifluorometilo;
 R_4 es alquilo C_1-C_4 ; cicloalquilo C_3-C_7 ; cicloalquilo C_3-C_7 -alquilo C_1-C_7 ; fenilo-alquilo C_1-C_7 o arilo;
 R_5 es H;
- 20 U tiene la estructura de fórmula II, en donde
X es N;
 R_6 , R_6' , R_7 , y R_7' son H;
n es 0, de modo que $(Ra)_n$ y $(Rb)_n$ ambos indican un enlace;
 R_c es H;

Rd es Ar₁-D- Ar₂, en donde Ar₁ y Ar₂ son fenilo o het sustituidos o no sustituidos; y D es -O-;

o en donde

(c) R₁ y R₃ son metilo o etilo;

R₂ es H, metilo, etilo, clorometilo, diclorometilo o trifluorometilo;

5 R₄ es alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₇

R₅ es H;

U tiene la estructura de fórmula II, en donde

X es N:

R₆, R'₆, R₇, y R'₇ son H;

10 n es 0, de modo que (Ra)_n y (Rb)_n ambos indican un enlace;

Rc es H;

Rd es Ar₁-D- Ar₂;

Ar₁ y Ar₂ son fenilo o het sustituidos o no sustituidos;

y D es C(O);

15 en donde

"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 al menos un anillo heterocíclico de 5-7 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S, en donde dicho anillo heterocíclico o sistema de anillo fusionado es no sustituido o sustituido en un átomo de carbono o nitrógeno, siendo los sustituyentes de forma independiente seleccionados de pirrolidil, tetrahidrofuril, tetrahidrotiofuranil, piperidil, piperazil, tetrahidropiranil, morfolino, 1,3-diazapano, 1,4-diazapano, 1,4-oxazepano, 1,4-oxatiapano, furil, tienil, pirrol, pirazol, triazol, 1,2,3-triazol, tetrazolil, oxadiazol, tiofeno, imidazol, pirrolidona, pirrolidona, tiazol, oxazol, piridina, pirimidina, isoxazolil, pirazina, quinolina, isoquinolina, piridopirazina, pirrolopiridina, furopiridina, indol, benzofurano, benzotiofurano, benzindol, benzoxazol y pirroloquinolina no sustituido y sustituido, y en donde los sustituyentes de het son no sustituidos o sustituidos en un átomo de carbono por un halógeno, especialmente flúor o cloro, hidroxil, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, nitro, -O-C(O)-alquilo C₁-C₄ o -C(O)-O-alquilo C₁-C₄ o en un nitrógeno por un alquilo C₁-C₄, -O-C(O)-alquilo C₁-C₄ o -C(O)-O-alquilo C₁-C₄;

o una sal de estos farmacéuticamente aceptable.

30 La presente invención también se relaciona con el uso del compuesto de fórmula IV, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades proliferativas, especialmente aquellas dependientes del enlace de la proteína Smac con el Inhibidor de las Proteínas de la Apoptosis (IAPs), o para la fabricación de composiciones farmacéuticas, para su uso en el tratamiento de dichas enfermedades, preparaciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de fórmula IV, para el tratamiento de dichas enfermedades, los compuestos de fórmula IV para utilizar en el tratamiento de dichas enfermedades.

35 Los términos generales utilizados anteriormente y en lo sucesivo preferiblemente tienen dentro del contexto de esta divulgación los siguientes significados, a menos que se indique de otra manera:

"Ariilo" es un radical aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, que puede ser fusionado o sin fusionar, y que es no sustituido o sustituido por uno o más, preferiblemente uno o dos sustituyentes, en donde los sustituyentes son como se describen a continuación. Un "ariilo" preferido es el fenilo, naftilo o indanilo.

40 "Het" se refiere a heteroariilo y anillos heterocíclicos y anillos fusionados que contienen anillos heterocíclicos aromáticos y 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 al menos un anillo heterocíclico de 5-7 miembros, que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S. Los sustituyentes

5 apropiados de het incluyen pirrolidil, tetrahidrofuril, tetrahidrotiofuranil, piperidil, piperazil, tetrahidropiranil, morfolino, 1,3-diazapano, 1,4-diazapano, 1,4-oxazepano, 1,4-oxatiapano, furil, tienil, pirrol, pirazol, triazol, 1,2,3-triazol, tetrazolil, oxadiazol, tiofeno, imidazol, pirrolidona, pirrolidona, tiazol, oxazol, piridina, pirimidina, isoxazolil, pirazina, quinolina, isoquinolina, piridopirazina, pirrolopiridina, furopiridina, indol, benzofurano, benzotiofurano, benzindol, benzoxazol, pirroloquinolina no sustituido y sustituido, y similares. Los sustituyentes de het son no sustituidos o sustituidos en un átomo de carbono por un halógeno, especialmente flúor o cloro, hidroxil, alquilo C₁-C₄, tales como metilo y etilo, alcoxi C₁-C₄, especialmente metoxi y etoxi, nitro, -O-C(O)-alquilo C₁-C₄ o -C(O)-O-alquilo C₁-C₄ o sobre un nitrógeno por un alquilo C₁-C₄, especialmente metilo o etilo, -O-C(O)-alquilo C₁-C₄ o -C(O)-O-alquilo C₁-C₄, tal como carbometoxi o carboetoxi.

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

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

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

20 Un grupo "cicloalquilo" significa cicloalquilo C₃ a C₁₀ que tiene de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo y puede ser, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. Preferiblemente, el cicloalquilo es cicloheptilo. El grupo cicloalquilo puede ser no sustituido o sustituido con cualquiera de los sustituyentes definidos a continuación, preferiblemente halo, hidroxil o alquilo C₁-C₄ tal como metilo.

25 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, triptófano, tirosina y valina. Los residuos de aminoácidos también incluyen las cadenas laterales de aminoácidos modificados y poco comunes. Los aminoácidos modificados y poco comunes son conocidos por los 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 tales como 4-hidroxiprolina, 5-hidroxilisina, desmosina, beta-alanina, ácido alfa, gamma- y beta-aminobutírico, homocisteína, homoserina, citrulina, ornitina, ácido 2- o 3-amino adípico, ácido 6-aminocaproico, ácido 2- o 3- aminoisobutírico, ácido 2,3-diaminopropionico, difenilalanina, hidroxiprolina y similares. Si la cadena lateral del residuo de aminoácido contiene un grupo derivatizable, tal como COOH, -OH o amino, la cadena lateral se puede derivatizar mediante un sustituyente que reacciona con el grupo derivatizable. Por ejemplo, aminoácidos ácidos, como ácido aspártico y glutámico, o cadenas laterales hidroxil sustituidas, como las de la serina o la treonina, se pueden derivatizar 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 una membrana celular. Además, cualquier grupo de ácido carboxílico en el residuo de aminoácido, por ejemplo, un grupo de ácido carboxílico alfa, se puede derivatizar como se discute anteriormente para formar un éster o amida.

40 Los sustituyentes que facilitan el transporte de la molécula a través de una membrana celular se conocen por aquellos de habilidad en las técnicas de 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)). Por lo general, tales sustituyentes son sustituyentes lipofílicos. Tales sustituyentes lipofílicos incluyen un alquilo C₆-C₃₀ que es saturado, monoinsaturado, poliinsaturado, que incluye polieno interrumpido-metileno, fenilo, fenilo que es sustituido por uno o dos grupos alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₅-C₉, cicloalquilo C₅-C₉ que es sustituido por uno o dos grupos alquilo C₁-C₈, - X₁-fenilo, - X₁-fenilo que es sustituido en el anillo fenilo por uno o dos grupos alquilo C₁-C₈, X₁-cicloalquilo C₅-C₉ o X₁-cicloalquilo C₅-C₉ que es sustituido por uno o dos grupos alquilo C₁-C₈; donde X₁ es alquilo C₁-C₂₄ que es saturado, monoinsaturado o poliinsaturado y cadena lineal o ramificada.

No sustituido tiene la intención de significar que el hidrógeno es el único sustituyente.

50 Cualquiera de los grupos arilo, het, alquilo, cicloalquilo, o heterocíclico definidos anteriormente pueden ser no sustituidos o sustituidos de forma independiente por hasta cuatro, preferiblemente uno, dos o tres sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste de: halo (tal como Cl o Br); hidroxil; alquilo inferior (tal como alquilo inferior C₁-C₃); alquilo inferior que puede ser sustituido con cualquiera de los sustituyentes definidos en este documento; alquenilo inferior; alquinilo inferior; alcanoil inferior; alcoxi (tal como metoxi); arilo (tal como fenilo o bencilo); arilo sustituido (tal como fluoro fenilo o metoxi fenilo); amino; mono- o amino disustituido; amino alquilo inferior (tal como dimetilamino); acetyl amino; amino alcoxi inferior (tal como etoxiamina); nitro; ciano; ciano alquilo inferior; carboxi; carboxi esterificado (tal como carbonilo alcoxi inferior por ejemplo metoxi carbonilo); n-propoxi carbonilo o isopropoxi carbonilo; alcanoil; benzoilo; carbamoilo; N-mono- o N,N-disustituido carbamoilo; carbamatos; alquilo ésteres del ácido carbámico; amidino; guanidina; urea; ureido; mercapto; sulfato; alquilio inferior; sulfoamino;

5 sulfonamida; benzosulfonamida; sulfonato; sulfanil alquilo inferior (tal como metilo sulfanilo); sulfoamino; sulfonamida sustituido o no sustituido (tal como benzo sulfonamida); sulfonato sustituido o no sustituido (tal como cloro-fenilo sulfonato); alquilsulfonilo inferior; fenilsulfonilo; fenilo-alquilsulfonilo inferior; alquilfenilsulfonilo; alcanosulfonilo inferior; fenilsulfonilo; fenilo-alquilsulfonilo inferior; alquilfenilsulfonilo; halógeno-alquilmercapto inferior; halógeno-
 10 alquilsulfonilo inferior; tal como especialmente trifluorometano sulfonilo; fosfono (-P (=O)(OH)₂); hidroxi-alcoxi inferior fosforil o di-alcoxifosforil inferior; urea sustituido (tal como 3-trifluoro-metilfenil urea); alquilo éster del ácido carbámico o carbamatos (tal como etilo-N-fenilo-carbamato) o -NR₄R₅, en donde R₄ y R₅ pueden ser iguales o diferentes y son independientemente H; alquilo inferior (por ejemplo metilo, etilo o propil); o R₄ y R₅ junto con el átomo de N forman un anillo heterocíclico de 3- a 8-miembros que contiene 1-4 átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre (por ejemplo piperazinilo, pirazinilo, alquilo inferior-piperazinilo, piridil, indolil, tiofenil, tiazolil, n-metil piperazinilo, benzotiofenil, pirrolidinil, piperidino o imidazolinil) donde el anillo heterocíclico puede ser sustituido con cualquiera de los sustituyentes definidos en este documento.

Preferiblemente los grupos alquilo, cicloalquilo, arilo o het mencionados anteriormente pueden ser sustituidos por un halógeno, carbonilo, tiol, S(O), S(O₂), -OH, -SH, -OCH₃, -SCH₃, -CN, -SCN o nitro.

15 Cuando la forma plural se utiliza para los compuestos, sales, preparaciones farmacéuticas, enfermedades y similares, se entiende que esta significa también un único compuesto, sal, o similares.

Será aparente 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 de ácido o una sal de adición de base. Cuando un compuesto puede existir en una forma de sal, tales formas de sal se incluyen dentro del alcance de la invención. Aunque cualquier forma de sal puede ser útil en las manipulaciones químicas, tales como procedimientos de purificación, solo las sales farmacéuticamente aceptables son útiles para productos farmacéuticamente.

20 Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables y sales de adición de ácidos, por ejemplo, sales de metales, tales como sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, sales de amonio, sales de adición de amina orgánica, y sales de adición de aminoácidos, y sales sulfonato. Las sales de adición de ácido incluyen sales de adición de ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, sulfato y fosfato, y sales de adición de ácidos orgánicos tales como alquilo sulfonato, arilsulfonato, acetato, maleato, fumarato, tartrato, citrato y lactato. Ejemplos de sales de metales son las sales de metales alcalinos, tales como sal de litio, sal de sodio y sal de potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sal de magnesio y sal de calcio, sal de aluminio, y sal de zinc. Ejemplos de sales de amonio son la sal de amonio y la sal de tetrametilamonio. Ejemplos de sales de adición de amina orgánica son las sales con morfolina y piperidina. Ejemplos de sales de adición de aminoácidos son las sales con glicina, fenilalanina, ácido glutámico y lisina. Las sales sulfonato incluyen sales mesilato, tosilato y ácido benceno sulfónico.

35 En vista de la estrecha relación entre los compuestos en forma libre y aquellos en la forma de sus sales, incluyendo aquellas sales que pueden ser utilizadas como intermedios, por ejemplo en la purificación o identificación de los compuestos, tautómeros o mezclas tautoméricas y sus sales, cualquier referencia a los compuestos anteriormente y en lo sucesivo especialmente los compuestos de la fórmula IV, se debe entender que se refiere también a los tautómeros correspondientes de estos compuestos, especialmente de los compuestos de la fórmula IV, mezclas tautoméricas de estos compuestos, especialmente de los compuestos de la fórmula IV, o las sales de cualquiera de estos, según sea apropiado y conveniente y si no se menciona de otra manera.

40 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 un anillo, en los átomos con enlaces saturados, si es posible, puede estar presente en la forma cis- (= Z-) o trans (= E-). De esta manera, los compuestos pueden estar presentes como mezclas de isómeros o preferiblemente como isómeros puros, preferiblemente como enantiómero-diastereómeros puros o enantiómeros puros.

45 Las modalidades preferidas de acuerdo con la invención:

En las siguientes modalidades preferidas, la expresión general se puede reemplazar por las correspondientes definiciones más específicas proporcionadas anteriormente y a continuación, obteniendo así, preferidas modalidades de la invención, más fuertes.

50 Se prefiere el USO de los compuestos de la fórmula I o las sales de estos farmacéuticamente aceptables, cuando la enfermedad que se va a tratar es una enfermedad proliferativa que depende del enlace de la proteína Smac con el inhibidor de Proteínas de la Apoptosis (IAPS).

Una modalidad de la presente invención se relaciona con los compuestos de la fórmula IV, en donde D es N(Rh), y R₄ es metilo, etilo, butilo, isopropilo, t-butilo, ciclohexilo, -CH₂-ciclopentilo, -CH₂-ciclohexilo, -CH₂-ciclopropilo, fenilo o -CH₂-fenilo.

En otra modalidad, se provee un compuesto de fórmula (IV), en donde D es N(Rh), y Ar₁ y Ar₂ son triazina, pirimidina, piridina, oxazol, 2,4-difluorofenilo, Cl-fenilo o fluorofenilo sustituido o no sustituido.

En otra modalidad, se provee un compuesto de fórmula (IV), en donde D es -O- y R₄ es metilo, etilo, butilo, isopropilo, t-butilo, ciclohexilo, -CH₂-ciclopentilo, -CH₂-ciclohexilo, -CH₂-ciclopropilo, fenilo o -CH₂-fenilo.

- 5 En otra modalidad, se provee un compuesto de fórmula (IV), en donde D es -O- y Ar₁ y Ar₂ son fenilo o het sustituidos o no sustituidos, en donde dicho het es pirimidina, piridina, oxazol o 2-metiloxazol sustituido o no sustituido.

En otra modalidad, se provee un compuesto de fórmula (IV), en donde D es C(O), y R₄ es isopropilo, t-butilo, ciclopentilo, o ciclohexilo;

- 10 En otra modalidad, se provee un compuesto de fórmula (IV), en donde D es C(O), y Ar₁ y Ar₂ son fenilo o het sustituidos o no sustituidos, en donde dicho het es oxazol, tiazol y oxadiazol sustituido o no sustituido.

La invención también provee una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (IV).

La invención también provee un compuesto de fórmula (IV), para su uso en medicina.

- 15 La invención también provee el uso de un compuesto de fórmula (IV) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad proliferativa, preferiblemente un tumor, preferiblemente cáncer de mama, cáncer genitourinario, cáncer de pulmón, cáncer gastrointestinal, cáncer epidermoide, melanoma, cáncer de ovarios, cáncer de páncreas, neuroblastoma, cáncer de cabeza y/o cuello, cáncer de vejiga, cáncer renal, de cerebro o gástrico, un tumor en la boca, un tumor en el pulmón, tumor colorrectal, tumor de próstata y mieloma múltiple.

- 20 En otra modalidad, la invención provee una combinación de un compuesto de fórmula (IV) y otro agente antiproliferativo, preferiblemente seleccionado de los inhibidores de aromatasas; antiestrógenos; inhibidores de la topoisomerasa I; inhibidores de la topoisomerasa II; agentes activos en microtúbulo; agentes alquilantes; inhibidores de la histona deacetilasa; compuestos que inducen los procesos de diferenciación celular; inhibidores de la ciclooxigenasa; inhibidores de MMP; inhibidores de mTOR; antimetabolitos antineoplásicos; compuestos de platino; compuestos que dirigen/disminuyen la actividad de la proteína o lípido quinasa y otros compuestos antiangiogénicos;
- 25 compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de una proteína o lípido fosfatasa; agonistas de gonadorelina; anti-andrógenos; inhibidores de la metionina aminopeptidasa; bisfosfonatos; modificadores de la respuesta biológica; anticuerpos antiproliferativos; inhibidores de la heparanasa; inhibidores de isoformas oncogénicas de Ras; inhibidores de telomerasa; inhibidores de proteasoma; agentes utilizados en el tratamiento de desórdenes hematológicos; compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de Flt-3; inhibidores de Hsp90; temozolomida (TEMODAL®); y leucovorina.
- 30

En incluso otra modalidad, el otro agente antiproliferativo es un agente activo en el microtúbulo, preferiblemente seleccionado de paclitaxel o docetaxel.

- 35 Otra modalidad de la presente invención se relaciona con el uso del compuesto de fórmula IV, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades proliferativas, especialmente aquellas dependientes del enlace de la proteína Smac con el Inhibidor de Proteínas de la Apoptosis (IAPs), o para la fabricación de composiciones farmacéuticas para utilizar en el tratamiento de dichas enfermedades, preparaciones farmacéuticas que comprenden compuestos de fórmula IV para el tratamiento de dichas enfermedades, compuestos de fórmula IV para utilizar en el tratamiento de dichas enfermedades.

Procedimiento de Síntesis

- 40 Abreviaturas:

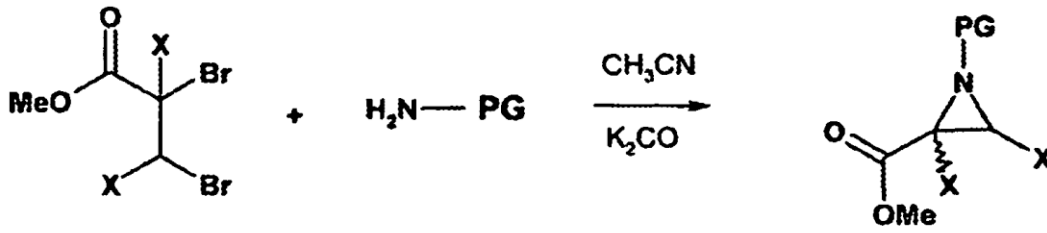
CH ₂ Cl ₂	cloruro de metileno
CH ₃ CN	acetonitrilo
DIBAL	hidruro de diisobutilaluminio
DIPEA	diisopropiletilamina
45 DME	etileno glicol dimetil éter

	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	DTBB	4,4'-di-ter-butilbifenil
	EtOAc	acetato de etilo
	HBTU	<i>O</i> -benciltriazol-1-il- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio hexafluorofosfato
5	HOBt	1-hidroxibenzotriazol
	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
	KOTMS	trimetilsilanoato de potasio.
	MeOH	metanol
	MgSO ₄	sulfato de magnesio
10	MnO ₂	dióxido de manganeso
	Na ₂ CO ₃	carbonato de sodio
	NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
	NaOH	hidróxido de sodio
	Tetrakis	tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)
15	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar como se representa a continuación en el esquema 1 (para el compuesto # 9 - 25, 29 - 31):

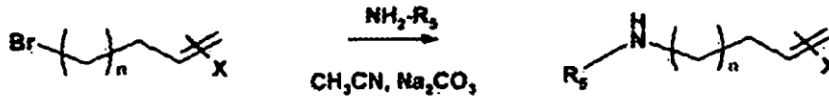
20 Esquema de síntesis general para los compuestos de fórmula 1 donde W=N y X y X' se seleccionan independientemente de los sustituyentes definidos anteriormente para R₆: KOTMS se define como trimetilsilanoato de potasio

Etapa A



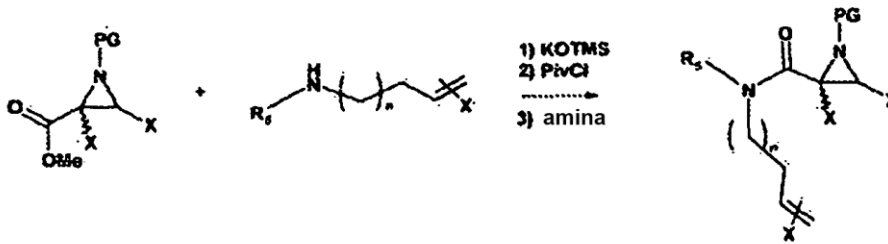
PG = grupo protector bencílico o belcil

Etapa B



n = 0, 1 o 2

Etapa C

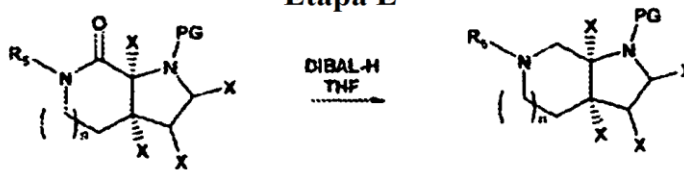


Etapa D

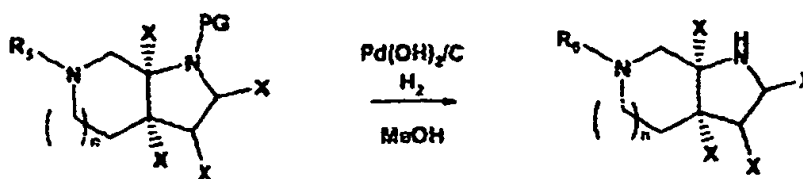


diastereómeros separados

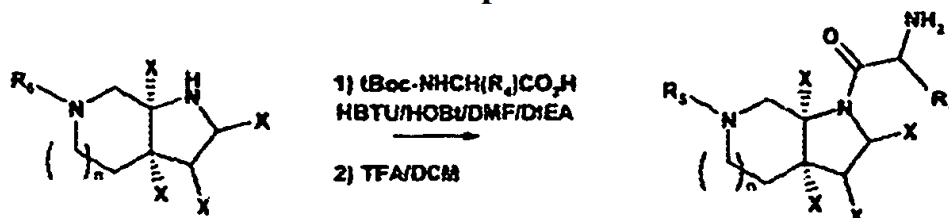
Etapa E



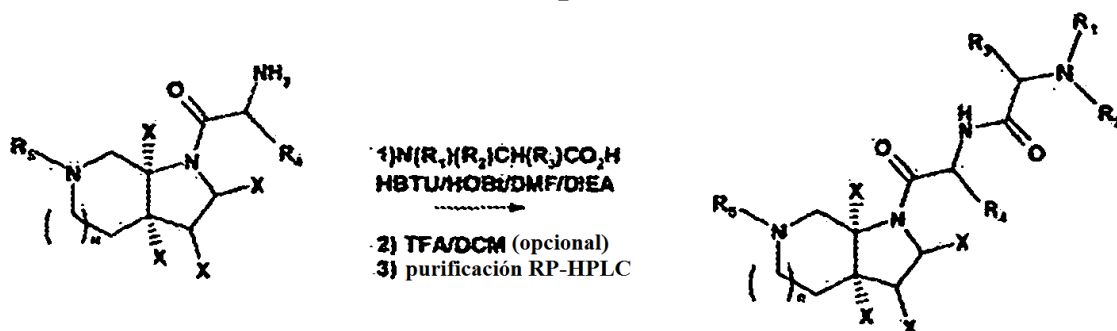
Etapa F



Etapa G



Etapa H



Esquema 1

Etapa A: Esta etapa implica la formación de un anillo aziridina a través de condiciones estándar mediadas con base.

Etapa B: Esta etapa implica la formación de una amina secundaria a través de la reacción de un bromuro de alquilo con un exceso de amina en la presencia de una base.

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

Etapa D: Esta etapa implica la cicloadición intramolecular de la aziridina con el alqueno relacionado a través de un intermedio de iluro de azometina accesible térmicamente.

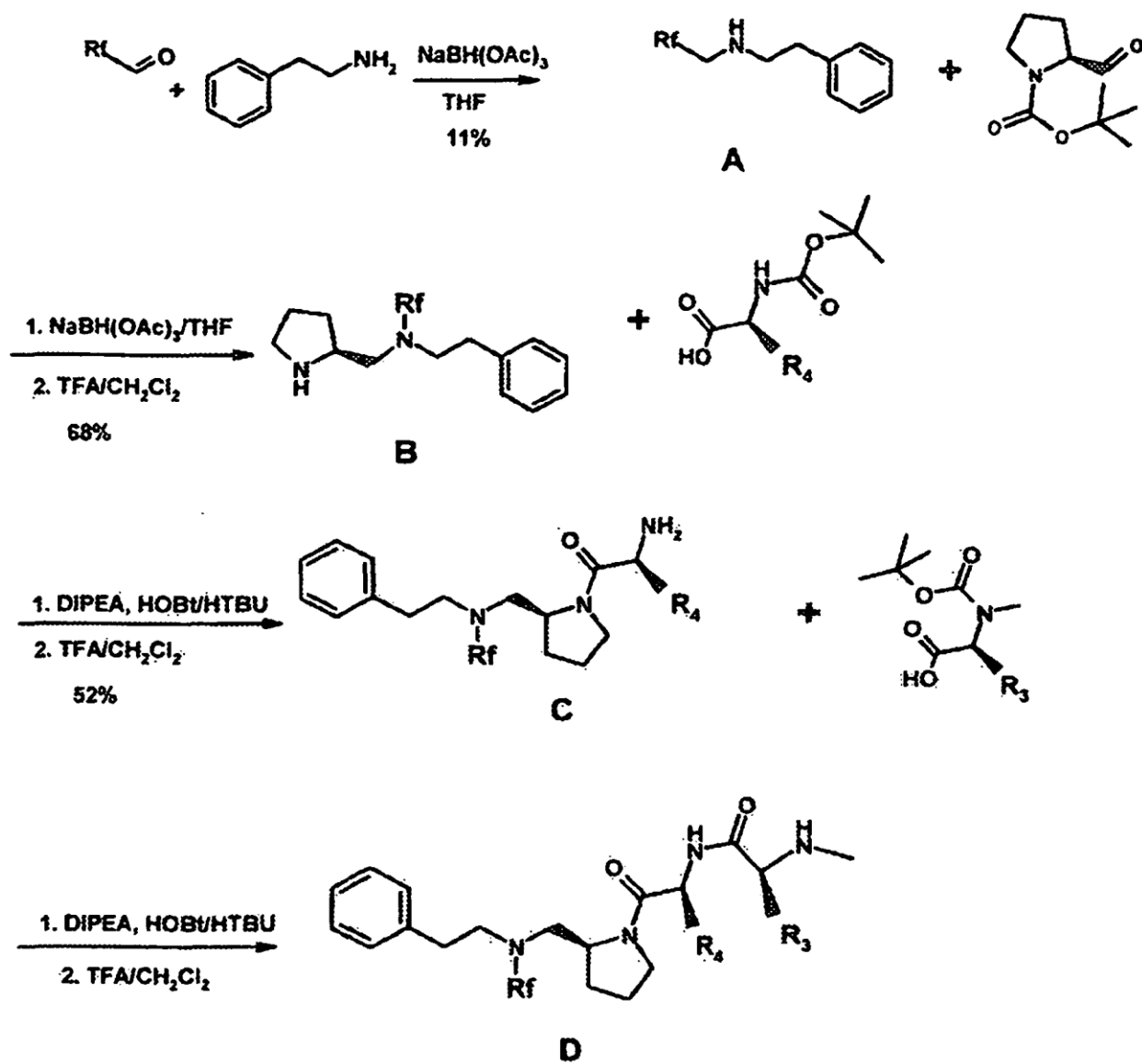
10 Etapa E: Esta etapa implica la reducción de la amida con una amina a través de condiciones de reducción estándar empleando DIBAL-H.

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

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

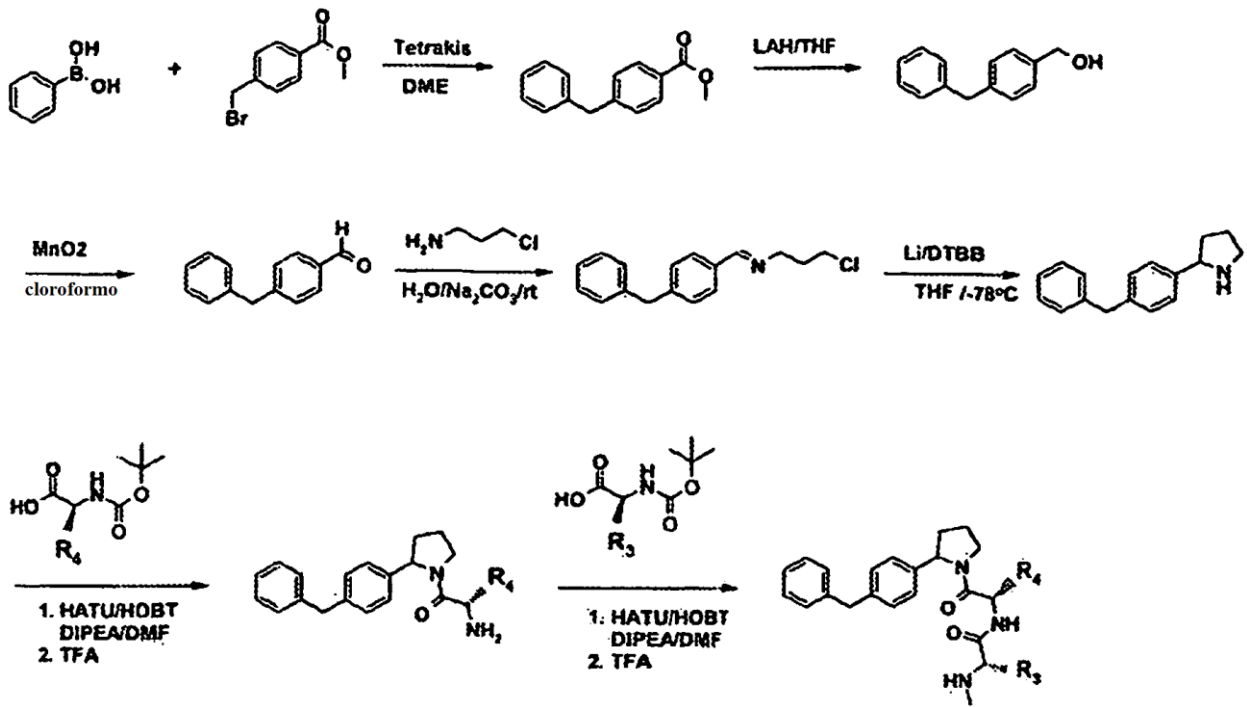
15 Etapa H: Esta etapa implica el acoplamiento de la amina generada en la etapa anterior con un *t*-Boc protegido o aminoácido no natural o natural terciario, utilizando condiciones estándar de acoplamiento con un péptido, seguido por la eliminación del grupo *t*-Boc con TFA, si es aplicable. El producto luego se purifica por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

20 Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar como se representa a continuación en el esquema 2 (para el compuesto # 26 - 28):



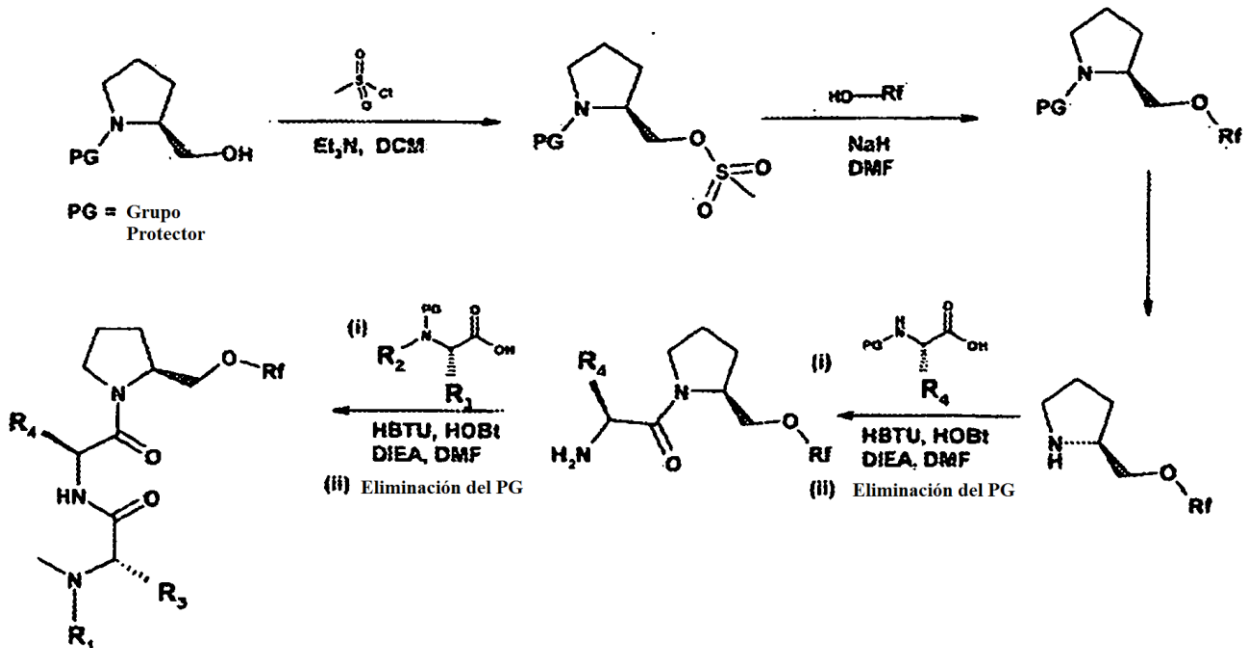
Esquema 2

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar como se representa a continuación en el esquema 3 (para el compuesto # 32 - 33):



Esquema 3

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar como se representa a continuación en el esquema 4 (para el compuesto # 34-35):



Esquema 4

5 Los compuestos 36-38, se pueden preparar de forma análoga a la preparación de los compuestos 34-35 de acuerdo con el Esquema 4.

Como se discute anteriormente, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar enfermedades proliferativas.

Una enfermedad proliferativa principalmente es una enfermedad tumoral (o cáncer) (y/o cualquier metástasis). Los compuestos de la invención son particularmente útiles para tratar un tumor, el cual es un cáncer de mama, cáncer genitourinario, cáncer de pulmón, cáncer gastrointestinal, cáncer epidermoide, melanoma, cáncer de ovarios, cáncer de páncreas, neuroblastoma, cáncer de cabeza y/o cuello o cáncer de vejiga, o en un sentido más amplio cáncer renal, de cerebro o gástrico; en particular (i) un tumor de mama; un tumor epidermoide, tal como un tumor epidermoide en cabeza y/o cuello o un tumor en la boca; un tumor en el pulmón, por ejemplo un tumor pulmonar de célula pequeña o no-pequeña; un tumor gastrointestinal, por ejemplo, un tumor colorrectal; o un tumor genitourinario, por ejemplo, un tumor de próstata (especialmente un tumor de próstata refractario a hormona); o (ii) una enfermedad proliferativa que es refractaria al tratamiento con otros quimioterapéuticos; o (iii) un tumor que es refractario al tratamiento con otros quimioterapéuticos debido a la resistencia multifármaco.

En un sentido más amplio de la invención, adicionalmente una enfermedad proliferativa puede ser una condición hiperproliferativa tal como leucemias, hiperplasias, fibrosis (especialmente pulmonar, pero también otros tipos de fibrosis, tales como fibrosis renal), angiogénesis, psoriasis, aterosclerosis y proliferación del músculo liso en los vasos sanguíneos, tales como estenosis o restenosis después de la angioplastia.

15 Cuando se mencionan un tumor, una enfermedad tumoral, un carcinoma o un cáncer, también la metástasis en el tejido u órgano original y/o en cualquier otro lugar está implicada alternativa o adicionalmente, sea cual sea la ubicación del tumor y/o metástasis.

El compuesto de la invención es selectivamente tóxico o más tóxico para las células que proliferan rápidamente que para las células normales, particularmente en células cancerosas humanas, por ejemplo, tumores cancerosos, el compuesto tiene efectos antiproliferativos significantes y promueve la diferenciación, por ejemplo, detención del ciclo celular y apoptosis.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o en combinación con otros agentes anticancerígenos, tales como los compuestos que inhiben la angiogénesis del tumor, por ejemplo, los inhibidores de la proteasa, inhibidores de quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico, inhibidores de quinasa del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular y similares; fármacos citotóxicos, tales como antimetabolitos, como: antimetabolitos análogos de la pirimidina y la purina; agentes antimitóticos como fármacos estabilizantes de los microtúbulos y alcaloides antimitóticos; complejos de coordinación de platino; antibióticos anti-tumorales; agentes alquilantes, tales como mostazas de nitrógeno y nitrosoureas; agentes endocrinos, tales como adrenocorticosteroides, andrógenos, anti-andrógenos, estrógenos, anti-estrógenos, inhibidores de aromatasa, agonistas de hormona que libera la gonadotropina y análogos de la somatostatina y los compuestos que dirigen una enzima o receptor que se sobre expresa y/o de otra manera se involucran en una ruta metabólica específica que favorece la expresión en la célula tumoral, por ejemplo inhibidores de la fosfodiesterasa ATP y GTP, inhibidores de la histona deacetilasa, inhibidores de la proteína quinasa, tales como inhibidores de la serina, treonina y tirosina quinasa, por ejemplo, proteína tirosina quinasa Abelson y los diferentes factores de crecimiento, sus receptores e inhibidores de quinasa, por lo tanto, tales como, los inhibidores de quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico, inhibidores de quinasa del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular, inhibidores del factor de crecimiento de fibroblastos, inhibidores del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina y inhibidores de quinasa del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas y similares; inhibidores de la metionina aminopeptidasa, inhibidores de proteasoma, y inhibidores de la ciclooxigenasa, por ejemplo, inhibidores de la ciclooxigenasa-1 o -2.

La presente invención además se relaciona con un método para promover la apoptosis en células que proliferan rápidamente, que comprende el contacto de las células que proliferan rápidamente con una cantidad efectiva que promueve la apoptosis de un compuesto de origen no-natural que se une al sitio de enlace Smac de las proteínas XIAP y/o cIAP. Preferiblemente, el compuesto de origen no-natural un compuesto de la presente fórmula IV.

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

Composiciones Farmacéuticas

55 La invención también se relaciona con las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula IV, con su uso en el tratamiento terapéutico (en un amplio aspecto de la invención también profiláctico) o un método de tratamiento de una enfermedad dependiente de la quinasa, especialmente las enfermedades preferidas

mencionadas anteriormente, con los compuestos para dicho uso y con las preparaciones farmacéuticas y su fabricación, especialmente para dichos usos.

5 Los compuestos farmacológicamente aceptables de la presente invención pueden estar presentes en o ser empleados, por ejemplo, para la preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula IV, o una sal de estos farmacéuticamente aceptable, como ingrediente activo junto o en mezcla con uno o más portadores inorgánicos o orgánicos, sólidos o líquidos, farmacéuticamente aceptables (materiales portadores).

10 La invención también se relaciona con una composición farmacéutica que es apropiada para la administración a un animal de sangre caliente, especialmente un humano (o a las células o líneas celulares derivadas de un animal de sangre caliente, especialmente un humano, por ejemplo linfocitos), para el tratamiento de (este, en un amplio aspecto de la invención, también incluye la prevención de (= contra la profilaxis)) una enfermedad que responde a la inhibición de actividad de la proteína quinasa, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula IV o una sal de este farmacéuticamente aceptable, preferiblemente que es efectivo para dicha inhibición, junto con al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

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

20 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 la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva profilácticamente (contra las enfermedades mencionadas) o especialmente de un compuesto de fórmula IV de acuerdo con la invención, o un tautómero de este o una sal de estos farmacéuticamente aceptable, especialmente a un animal de sangre caliente, por ejemplo un humano, que, en cuenta de una de las enfermedades mencionadas, necesita de dicho tratamiento.

25 La dosis de un compuesto de la fórmula IV o una sal de estos farmacéuticamente aceptable que se administra a los animales de sangre caliente, por ejemplo humanos de aproximadamente 70 kg de peso corporal, preferiblemente es de aproximadamente 3 mg a cerca de 10 g, más preferiblemente de aproximadamente 10 mg a cerca de 1.5 g, más preferiblemente de aproximadamente 100 mg a cerca de 1000 mg /persona/día, dividido preferiblemente en 1-3 dosis individuales que pueden ser, por ejemplo, del mismo tamaño. Por lo general, los niños reciben la mitad de la dosis para adultos.

30 Las composiciones farmacéuticas comprenden de aproximadamente 1% a cerca de 95%, preferiblemente de aproximadamente 20% a cerca de 90% del ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden ser, por ejemplo, en forma de dosis unitarias, tales como en la forma de ampollas, viales, supositorios, grageas, comprimidos o cápsulas.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se preparan de una manera conocida *per se*, por ejemplo por medio de procesos convencionales de disolución, liofilización, mezcla, granulación o manufactura.

Combinaciones

40 Un compuesto de la fórmula I, también puede ser utilizado ventajosamente en combinación con otros agentes antiproliferativos. Tales agentes antiproliferativos incluyen, pero no se limitan a inhibidores de aromatasa; antiestrógenos; inhibidores de topoisomerasa I; inhibidores de topoisomerasa II; agentes activos en microtúbulo; agentes alquilantes; inhibidores de la histona deacetilasa; compuestos que inducen los procesos de diferenciación celular; inhibidores de ciclooxigenasa; inhibidores de MMP; inhibidores de mTOR; antimetabolitos antineoplásicos; compuestos de platino; compuestos que dirigen/disminuyen una actividad de la proteína o lípido quinasa y otros compuestos antiangiogénicos; compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de una proteína o lípido fosfatasa; agonistas de gonadorelina; anti-andrógenos; inhibidores de la metionina aminopeptidasa; bisfosfonatos; modificadores de la respuesta biológica; anticuerpos antiproliferativos; inhibidores de la heparanasa; inhibidores de isoformas oncogénicas de Ras; inhibidores de telomerasa; inhibidores de proteasoma; agentes utilizados en el tratamiento de desórdenes hematológicos; compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de Fit-3; inhibidores de Hsp90: temozolomida (TEMODAL®); y leucovorina.

El término "inhibidor aromatasa" como se utiliza en este documento se relaciona con un compuesto que inhibe la producción estrógeno, i.e. la conversión de los sustratos androstenediona y testosterona a estrona y estradiol, respectivamente. El término incluye, pero no se limita a esteroides, especialmente atamestana, exemestano y

formestano y, en particular, no esteroideos, especialmente aminoglutetimida, rogletimida, piridoglutetimida, trilostano, testolactona, ketokonazol, vorozol, fadrozol, anastrozol y letrozol. El exemestano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial AROMASIN. El formestano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial LENTARON. El fadrozol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial AFEMA. El anastrozol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial ARIMIDEX. El letrozol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial FEMARA o FEMAR. La aminoglutetimida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial ORIMETEN. Una combinación de la invención que comprende un agente quimioterapéutico que es un inhibidor de la aromatasas es particularmente útil para el tratamiento de tumores con receptor de hormona positivo, por ejemplo tumores de mama

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

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

El término "agonista de la gonadorelina" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a abarelix, goserelina y goserelina acetato. La goserelina se revela en US 4,100,274 y se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial ZOLADEX. El abarelix se puede formular, por ejemplo como se revela en US 5,843,901.

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

El término "inhibidor de la topoisomerasa II" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a las antraciclina tales como doxorubicina (que incluye formulación liposomal, por ejemplo CAELYX), daunorubicina, epirubicina, idarubicina y nemorubicina, las antraquinonas mitoxantrona y losoxantrona, y las podofilotoxinas etopósido y tenipósido. El etopósido se puede administrar, por ejemplo en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial ETOPOPHOS. El tenipósido se puede administrar, por ejemplo en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial VM 26-BRISTOL. La doxorubicina se puede administrar, por ejemplo en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial ADRIPLASTIN o ADRIAMYCIN. La epirubicina se puede administrar, por ejemplo en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial FARMORUBICIN. La idarubicina se puede administrar, por ejemplo en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial ZAVEDOS. La mitoxantrona se puede administrar, por ejemplo en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial NOVANTRON.

El término "agente activo del microtúbulo" se relaciona con la estabilización de los microtúbulos, agentes desestabilizantes de los microtúbulos y los inhibidores de la polimerización de la microtubulina que incluyen, pero no se limitan a taxanos, por ejemplo paclitaxel y docetaxel, alcaloides vinca, por ejemplo, vinblastina, especialmente vinblastina sulfato, vincristina especialmente vincristina sulfato, y vinorelbina, discodermolidas, cochicina y epotilonas y derivados de estos, por ejemplo epotilona B o D o derivados de estas. El paclitaxel se puede administrar por ejemplo en la forma como se comercializa, por ejemplo TAXOL. El docetaxel se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial TAXOTERE. La vinblastina sulfato se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial VINBLASTIN R.P.. La vincristina sulfato se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial FARMISTIN. La discodermolida se puede obtener, por ejemplo, como se revela en US 5,010,099. También se incluyen los derivados de epotilona que se revelan en 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 la Epotilona A y/o B.

El término "agente alquilante" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán o nitrosourea (BCNU o Gliadel). La ciclofosfamida se puede administrar, por ejemplo, en la

forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial CYCLO-STIN. La ifosfamida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial HOLOXAN.

5 El término "inhibidores de la histona deacetilasa" o "inhibidores de HDAC" se relaciona con los compuestos que inhiben la histona deacetilasa y que posee actividad antiproliferativa. Esto incluye los compuestos revelados en WO02/22577, especialmente N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-hidroxi-etil)]2-(1H-indol-3-il)etilo]-amino]metil] fenil]- 2E-2-propenamida, N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilo]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida y las sales de estos farmacéuticamente aceptables. Esto además especialmente incluye el Ácido hidroxámico suberoilánilida (SAHA).

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

15 El término "compuesto de platino" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a, carboplatino, cisplatino, cisplatino y oxaliplatino. El carboplatino se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial CARBOPLAT. El oxaliplatino se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial ELOXATIN.

20 El término "compuestos que dirigen/disminuyen una actividad de la proteína o lípido quinasa y además los compuestos anti-angiogénicos" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a: inhibidores de quinasa proteína tirosina quinasa y/o-serina y/o treonina o inhibidores de lípido quinasa, por ejemplo:

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

25 b) los compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad del receptor I del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-IR), tales como los compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de IGF-IR, especialmente los compuestos que inhiben el receptor de IGFIR, tales como aquellos compuestos revelados en WO 02/092599.

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

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

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

35 f) los compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de miembros de la familia proteína quinasa C (PKC) y Raf de serina/treonina quinasas, miembros de la familia MEK, SRC, JAK, FAK, PDK y miembros de la familia Ras/MAPK, o miembros de la familia PI(3) quinasa, o de la familia PI(3)-quinasa-quinasa relacionada, y/o de la familia quimasa dependiente de la ciclina (CDK) y son especialmente aquellas derivados de la estaurosporina revelada en US 5,093,330, por ejemplo midostaurina; ejemplos de otros compuestos incluyen por ejemplo UCN-01, safingol, BAY 43-9006, Bryostatin 1, Perifosine: Ilmofosine; RO 318220 y RO320432; GO6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; los compuestos isoquinolina tales como aquellos revelados en WO 00/09495; FTIs; PD184352 o QAN697 (un inhibidor P13K);

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

y

50 h) los compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la familia del factor de crecimiento epidérmico del receptor tirosina quinasas (EGF-R, ErbB2, ErbB3, ErbB4 como homo- o heterodímeros), tales como compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la familia del receptor del factor de crecimiento epidérmico son

especialmente los compuestos, las proteínas o los anticuerpos que inhiben los miembros de la familia de la tirosina quinasa del receptor de EGF, por ejemplo receptor de EGF, ErbB2, ErbB3 y ErbB4 o enlace con EGF o ligandos relacionados de EGF, y en particular son aquellos compuestos, proteínas o anticuerpos monoclonales genérica y específicamente revelados en WO 97/02266, por ejemplo el compuesto del ej. 39, o en 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 compuesto conocido como CP 358774), WO 96/33980 (por ejemplo compuesto ZD 1839) y WO-95/03283 (por ejemplo 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 del 7Hpirrolo-[2,3-d]pirimidina que se revelan en WO 03/013541.

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

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

15 Los compuestos que inducen los procesos de diferenciación celular son por ejemplo ácido retinoico, α - γ - o δ -tocoferol o α - γ - o δ -tocotrienol.

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

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

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

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

El término "modificador de la respuesta biológica" como se utiliza en este documento se refiere a una linfoquina o interferones, por ejemplo interferón γ .

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

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

El término "inhibidor de la metionina aminopeptidasa" como se utiliza en este documento se refiere a los compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de metionina aminopeptidasa. Compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de metionina aminopeptidasa son por ejemplo bengamida o un derivado de este.

50 El término "inhibidor de la proteasoma" como se utiliza en este documento se refiere a los compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la proteasoma. Los compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la proteasoma incluyen por ejemplo PS- 341 y MLN 341.

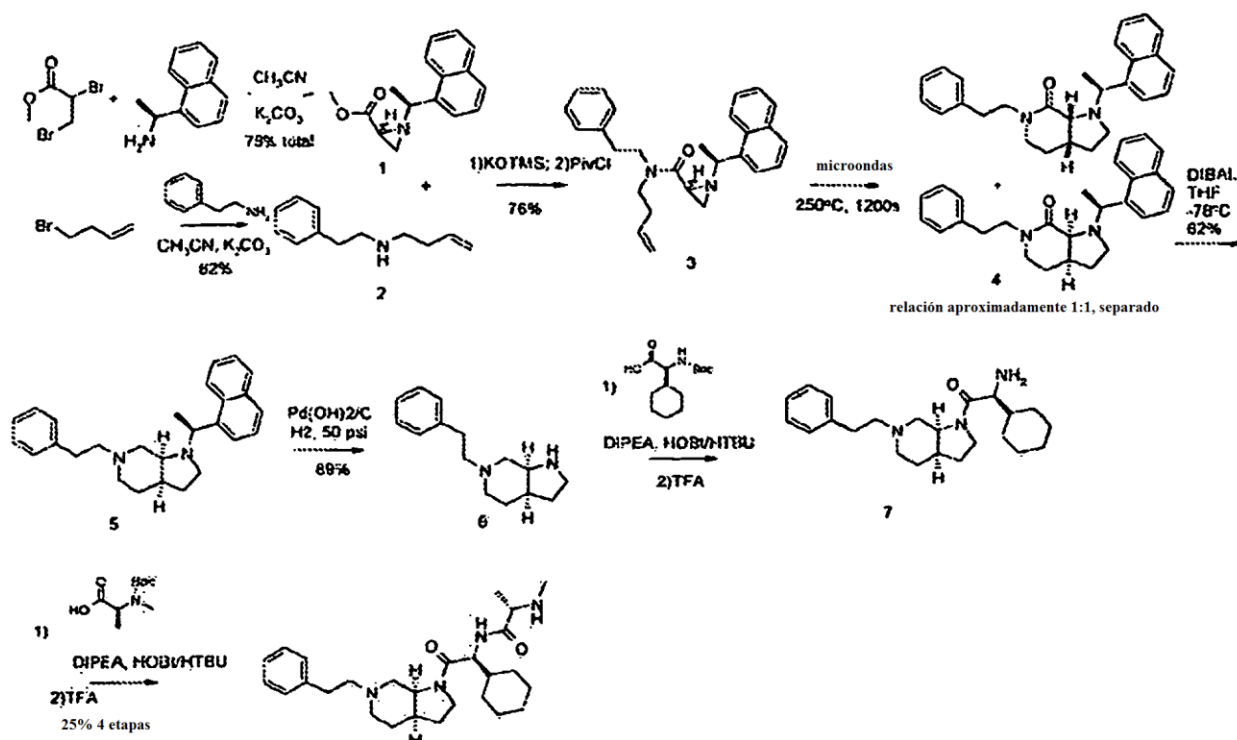
- 5 El término "inhibidor de la metaloproteinasa de la matriz" o ("inhibidor de MMP ") como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a inhibidores de peptidomimético y no-peptidomimético del colágeno, derivados de la tetraciclina, por ejemplo inhibidor del hidroxamato peptidomimético batimastat y su análogo biodisponible por vía oral marimastat (BB-2516), prinomastat (AG3340), metastat (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MM1270B o AAJ996.
- El término "agentes utilizados en el tratamiento de desórdenes hematológicos" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a inhibidores de la tirosina quinasa similar a FMS por ejemplo los compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de Flt-3; interferón, 1-b-D-arabinofuransilcitosina (ara-c) y bisulfan; e inhibidores de ALK, por ejemplo los compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la quinasa del linfoma anaplásico.
- 10 El término "compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de Flt-3" son especialmente los compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben Flt-3, por ejemplo PKC412, un derivado de la estaurosporina, midostaurina , SU11248 y MLN518.
- 15 El término "inhibidores de HSP90" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a, los compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad ATPasa intrínseca de HSP90; degradan, dirigen, disminuyen o inhiben las proteínas cliente de HSP90 a través de la vía de la ubiquitina de la proteasoma. Los compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad ATPasa intrínseca de HSP90 son especialmente los compuestos, las proteínas o los anticuerpos que inhiben la actividad ATPasa de HSP90 por ejemplo, 17-aillamino, 17-demetoxigeldamicina (1 7AAG), un derivado de la geldamicina; otros compuestos relacionados con la geldamicina; radicol y los inhibidores de HDAC.
- 20 El término "anticuerpos antiproliferativos" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a Anticuerpo trastuzumab (Herceptin™), Trastuzumab-DM1, erlotinib (Tarceva™), bevacizumab (Avastin™), rituximab (Rituxan®), PRO64553 (anti-CD40) y 2C4. Por anticuerpos se entiende por ejemplo anticuerpos monoclonales intactos, anticuerpos policlonales, anticuerpos multiespecíficos formados de al menos 2 anticuerpos intactos, y fragmentos de anticuerpos a condición que muestren la actividad biológica deseada.
- 25 Para el tratamiento de leucemia mieloide aguda (AML), se pueden utilizar los compuestos de 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 fórmula I se pueden administrar en combinación con por ejemplo inhibidores de la famasil transferasa y/o otros fármacos útiles para el tratamiento de AML, tales como Daunorubicina, Adriamicina, Ara-C, VP-16, Tenipósido, Mitoxantrona, Idarubicina, Carboplatino y PKC412.
- 30 La estructura de los agentes activos identificados por los números de código, nombres genéricos o comerciales se pueden tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de las bases de datos, por ejemplo Patents International (por ejemplo IMS World Publications).
- 35 Los compuestos mencionados anteriormente, que se pueden utilizar en combinación con un compuesto de la fórmula IV, se pueden preparar y administrar como se describe en la técnica, tal como en los documentos citados anteriormente.
- También puede ser utilizado ventajosamente un compuesto de la fórmula IV, en combinación con procesos terapéuticos conocidos, por ejemplo, la administración de hormonas o especialmente radiación.
- Un compuesto de fórmula IV, en particular puede ser utilizado como un radiosensibilizador, especialmente para el tratamiento de tumores que muestran pobre sensibilidad a la radioterapia.
- 40 Por "combinación", se entiende ya sea una combinación fija en una forma unitaria de dosificación, o un kit de partes para la administración combinada donde un compuesto de la fórmula IV y un socio de combinación se pueden administrar independientemente al mismo tiempo o de forma separada dentro de los intervalos de tiempo que especialmente permiten que los socios de combinación muestran un efecto cooperativo, por ejemplo sinergista, o cualquier combinación de este.
- 45 **Ejemplos**

Los siguientes ejemplos tienen la intención de ilustrar, pero no de limitar, la invención.

Ejemplo Referencia 1

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

El compuesto **9** de acuerdo con la Fórmula I, se prepara de acuerdo con el procedimiento publicado en el Esquema 5.



Esquema 5

5 Metil éster del ácido 1-(1-naftalen-1-il-etil)-aziridina-2-carboxílico (1). A una solución de (S)-(-)-1-(1-naftilo) etilamina (20.8 g, 120 mmol) en acetonitrilo (grado HPLC, 600 mL) se le adiciona K_2CO_3 (52.7 g, 360 mmol) y metil 2,3-dibromopropionato (30 g, 120 mmol). La solución se agita durante la noche a temperatura ambiente. La solución se evapora a sequedad, a continuación se le adiciona $H_2O/EtOAc$ (1:1) (600 mL), y la mezcla se extrae con $EtOAc$ (4x100 mL). Los extractos orgánicos se combinan, se secan y concentran con vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía instantánea (silica gel; Hexano/ $EtOAc$ 1:2) para proveer 24 g (78%) del compuesto base como una
10 mezcla de dos diastereómeros en una relación equimolar. $M+H^+$ = 256.10.

15 But-3-enil-fenetil-amina (2). A una solución de 2-feniletilamina (72 mL, 570 mmol) se le adiciona K_2CO_3 (82 g, 570 mmol) y 4-bromo-1-buteno (25 g, 185 mmol). La solución se agita durante la noche a temperatura ambiente. La solución se evapora a sequedad y se le adiciona H_2O/EtO (1:1) (600 mL). La mezcla se extrae con $EtOAc$ (4x150 mL). Los extractos orgánicos se combinan, se secan y concentran con vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía instantánea (silica gel; Hexano/ $EtOAc$ 1:8) para proveer 20 g (62%) del compuesto base. $M+H^+$ = 176.10.

20 But-3-enil-fenetil-amida del 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 le adiciona KOTMS (6.38 g, 49.75 mmol). La mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentra y el residuo se disuelve en diclorometano (200 mL) y se enfría a 0° C. Se le adiciona lentamente trimetilacetil cloruro (5.94 g, 49.25 mmol) y la mezcla se calienta a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se enfría a -78° C, se le adiciona 2 (8.63 g, 49.25 mmol) y la agitación se continúa a -78° C, durante 1.5 h. Se le adiciona bicarbonato de sodio saturado (100mL) y la mezcla se deja calentar a rt. La mezcla se extrae con $EtOAc$ (4X100 mL) y los extractos orgánicos se combinan, se secan y concentran con vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía instantánea (silica gel; Hexano/ $EtOAc$ 1:8) para proveer 15 g (76%) del compuesto base como una mezcla de dos diastereómeros en una relación equimolar. $M+H^+$ = 399.37.

25 1-(1-Naftalen-1-il-etil)-fenetil-octahidro-pirrol[2,3-c]piridin-7-ona (4). Una solución de **3** (15 g, 58.7 mmol) en o-diclorobenceno (100 mL) se calienta a 280° C, durante 1200 s en un reactor de microondas. La mezcla se purifica mediante cromatografía instantánea (silica gel; Hexano/ $EtOAc$ 1:1; segunda mancha) para proveer 5 g (33%) del compuesto base como un compuesto puro enantioméricamente. $M+H^+$ = 399.32.

1-(1-Naftalen1-il-etil)-6-fenetil-octahidro-pirrolo[2,3-c]piridina (5). A una solución de 4 (4.8 g, 12 mmol) en THF (100 mL) se le adiciona lentamente DIBAL 1M en tolueno, (50 mL, 50 mmol) a -78°C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y se apaga con 20 mL de agua. El solvente se evapora, el residuo se diluye con 100 mL de 1:1 sal de Rochells saturada/15% de NaOH, y esta se extrae con EtOAc (4x50 mL). Los extractos orgánicos se combinan, se secan y concentran con vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía instantánea (silica gel; Hexano/EtOAc 1:9) para proveer 2.3 g (48%) del compuesto base. M+H+= 385.26.

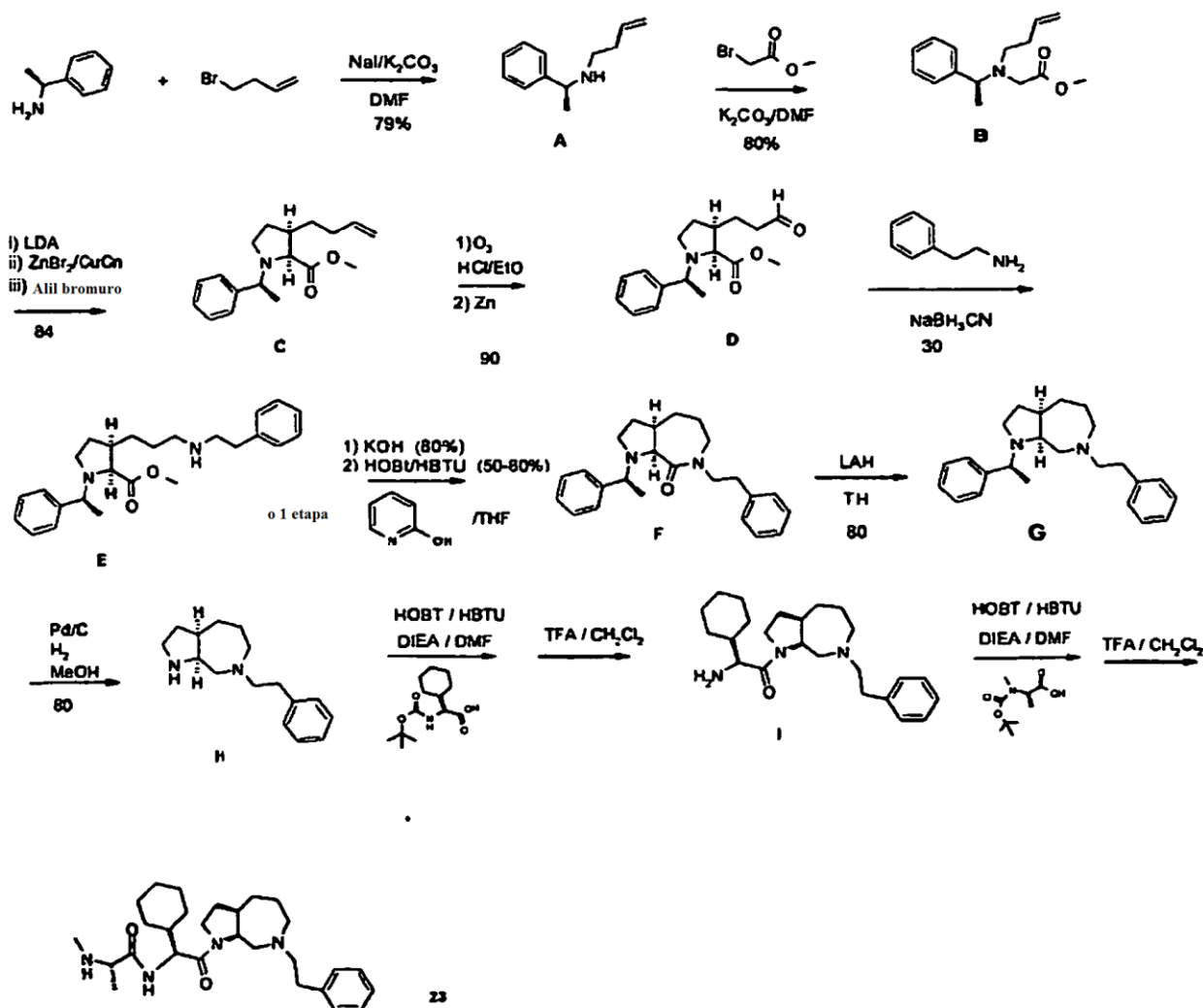
6-Fenetil-octahidro-pirrolo[2,3-c]piridina (6). A una solución de 5 (2.3 g, 6 mmol) en MeOH/CH₂Cl₂ (1:1; 200 mL) se le adiciona Pd(OH)₂ (300 mg). La mezcla se agita bajo atmósfera de hidrógeno 50 psi., durante 10 h. La mezcla se filtra a través de una almohadilla de celite, el filtrado se concentra y el residuo se utiliza directamente en la siguiente etapa sin otra purificación. M+H⁺= 231.17.

Compuesto (7). A una solución de 6 en diclorometano (25 mL) se le adiciona de forma secuencial diisopropiletamina (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 a temperatura ambiente, a continuación se diluye con EtOAc (200 mL) y se lava de forma secuencial con ácido cítrico ac. 1M (50 mL), agua (50 mL), NaHCO₃ ac. sat. (50 mL) y salmuera (2x50 mL). La capa orgánica se seca y concentra con vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía instantánea (silica gel; Hexano/EtOAc 1:9) para proveer un aceite de color amarillo. El aceite de color amarillo se disuelve en diclorometano (20 mL), se le adiciona TFA (10 mL) y la mezcla se agita a 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 (3x50 mL). Los extractos orgánicos se combinan, se secan y concentran con vacío para proveer 1.75 g (79% dos etapas) del compuesto base que se utiliza en la siguiente etapa sin otra purificación o caracterización.

Compuesto (9). A una solución de 7 (1.75 g, 4.74 mmol) en diclorometano (25 mL) se le adiciona de forma secuencial diisopropiletamina (3.30 mL, 19 mmol), *t*-Boc-*N*-metil-L-alanina (0.97 g, 4.74 mmol), y una solución de 0.45M HOBt/HBTU en DMF (13 mL, 5.691 mmol). La mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluye con EtOAc (200 mL) y se lava de forma secuencial con ácido cítrico 1 M (50 mL), agua (50 mL), NaHCO₃ ac. sat. (50 mL) y salmuera (2x50 mL). La capa orgánica se seca y concentra con vacío. El residuo se disuelve en diclorometano (20 mL), se le adiciona TFA (10 mL) y la mezcla se agita a 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 (3x50 mL). Los extractos orgánicos se combinan, se secan y concentran con vacío. El residuo se purifica mediante HPLC (C-18 silica gel, 20% de CH₃CN/H₂O en 0.5% de TFA) para proveer 1 g (36% dos etapas) del compuesto base como sal de TFA. M+H⁺ = 455.39.

Ejemplo Referencia 2

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



5 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 le adiciona K₂CO₃ (53.9 g, 390 mmol) en porciones pequeñas. Después de agitar a 0 °C, durante 10 min, se le adiciona gota a gota 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 de color blanco, se calienta a 95 °C y se agita durante la noche/16 hrs. La solución se enfría a RT y se diluye con 200 mL de éter, y se lava con 3 x 100 ml de agua. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. El producto crudo se purifica mediante destilación (65~70 °C con alto vacío) para producir un líquido incoloro (13.5g, 76.7%). (datos de NMR y MS confirmados, U-4117~28~23).

10 Etil éster del 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 le adiciona K₂CO₃ (10.0 g, 72.8 mmol) en porciones pequeñas. Después de agitar a 0 °C, durante 10 min, se adiciona lentamente etilbromoacetato (8.35 g, 54.6 mmol). La mezcla de reacción, una suspensión de color blanco, se agita a r.t. 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/CH₂Cl₂: 50/50) para proporcionar un líquido de color pálido (8.5g, 94.5%). (datos de NMR y MS confirmados, U-4117-58).

15 Etil éster del 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 le adiciona lentamente BuLi (14.28 mL, 35.7 mmol, 2.5 M en hexano). 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 adiciona lentamente a una solución de etil éster del ácido [but-3-enil-((S)-1-fenil-etil)-amino]-acético (7.8 g, 29.8 mmol) en THF (80 mL) a -70 °C. La solución de reacción de color ligeramente amarilla se agita a -20 °C, durante 30 min para convertirse en una solución de color amarillo profundo, y a continuación se enfría a -70 °C. A la solución se le adiciona **ZnBr₂** (16.76 g, 74.5 mmol) en éter (50 mL) gota a gota a -70 °C. Después de agitar a RT durante 1.5 hrs, la solución de reacción se enfría a 0 °C y se adiciona lentamente una solución de CuCN (3.47 g, 38.74 mmol) y LiCl (3.29 g, 77.48 mmol) en THF (80 mL). Después de agitar a 0 °C, durante 10 min, se le adiciona gota a gota alil bromuro (7.26 g, 60 mmol) a la solución de reacción, y se calienta muy lentamente a r.t. Después de agitar durante la noche a r.t., la reacción se apaga por adición de 60 mL de NH₄Cl saturado y se extrae con 3X150 mL de éter. Las capas orgánicas combinadas se concentran. El producto

25

crudo se purifica mediante cromatografía (hexano/EtOAc: 85/15) para proporcionar un líquido incoloro (7.4g, 82.6%). (datos de NMR y MS confirmados, U-4117-40-19, U-4117-34-35). ** ZnBr₂** se seca a 150 °C con alto vacío, durante 1 hora antes de utilizarse**

5 Etil éster del ácido (2S,3R)-1-((2E,4Z)-(S)-1,2-dimetil-hexa-2,4-dienil)-3-(3-oxo-propil) pirrolidina-2-carboxílico (D): etil éster del ácido (2S,3R)-3-But-3-enil-1-((S)-1-fenil-etil)-pirrolidina-2-carboxílico (1.0 g, 3.32 mmol) se disuelve en EtOH (10 mL) con HCl (0.5 mL, 37%), y se enfría a -70 °C. Gas ozono se burbujea a través de la solución por aproximadamente 10 min o hasta que la solución se vuelve de color azul muy ligero. El gas nitrógeno se burbujea a través de la solución durante 15 min para eliminar el exceso de ozono en la solución. A la solución fría se le adiciona polvo de Zn (0.43 g, 6.6 mmol) y HCl (0.5 mL, 37%), y se agita a r.t. durante 20 min. Después de la filtración, la solución se diluye con 50 mL de CH₂Cl₂ y se lava con NaHCO₃ saturado (10 mL) y 2 x 20 ml de agua. Después de secar y concentrar, se obtiene un líquido incoloro (1.0 g), sin otra purificación para la siguiente etapa de reacción. (datos de NMR y MS confirmados, U-4117-51-30).

15 Etil éster del ácido (2S,3R)-3-(3-fenetilamino-propil)-1-((S)-1-fenil-etil)-pirrolidina-2-carboxílico (E): A una solución de etil éster del 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 le adiciona fenetilamina (0.44 g, 3.65 mmol) a r.t.. Después de agitar a r.t. durante 30 min, se le adiciona NaBH₃CN(0.3 g, 4.87 mmol) en una porción. Después de agitar a r.t. durante 1.5 Hrs, la solución de reacción se diluye con 50 mL de éter y se lava con 20 mL de salmuera. La capa de éter se concentra y el producto crudo se purifica mediante cromatografía (CH₂Cl₂/MeOH: 97/3) para proporcionar un líquido de color pálido (405 mg, 30.0%). (datos de NMR y MS confirmados, U- 4117-52-20).

20 (3aS,7aS)-6-Fenetil-1-((S)-1-fenil-etil)-octahidro-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona (F): etil éster del ácido (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/H₂O(10 mL/5 g/5 mL). Después de agitar a 80 °C, durante 2 hrs, la solución se enfría a 0 °C y se neutraliza por la adición de HCl (37%) a pH = 5. Después de la concentración el producto crudo se disuelve en 1 mL de CH₂Cl₂, y se filtra a través de un tapón de silica gel corto y se eluye con CH₂Cl₂/MeOH(93/7) para proporcionar un sólido vítreo pálido (250 mg, 78.9%) como el ácido. (datos de NMR y MS confirmados, U-4117-60-22).

30 A una solución (0.05~0.1 M) del ácido (1 equivalente) en DMF a r.t. se le adiciona diisopropiletilamina (5 equivalentes). Después de agitar a r.t. durante 20min, una solución (0.05~0.1 M) de HOBT (1.2 equivalentes) y HBTU (1.2 equivalentes) en DMF se le adiciona a la mezcla de reacción, y se continua la agitación durante 1.5 h (o monitoreada por 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 CH₂Cl₂ y se seca sobre Na₂SO₄, y se purifica por cromatografía (CH₂Cl₂/MeOH : 97/3), para proporcionar el producto puro (70~95% de rendimiento). (datos de NMR y MS confirmados, U-4117-102).

Procedimiento para el compuesto F:

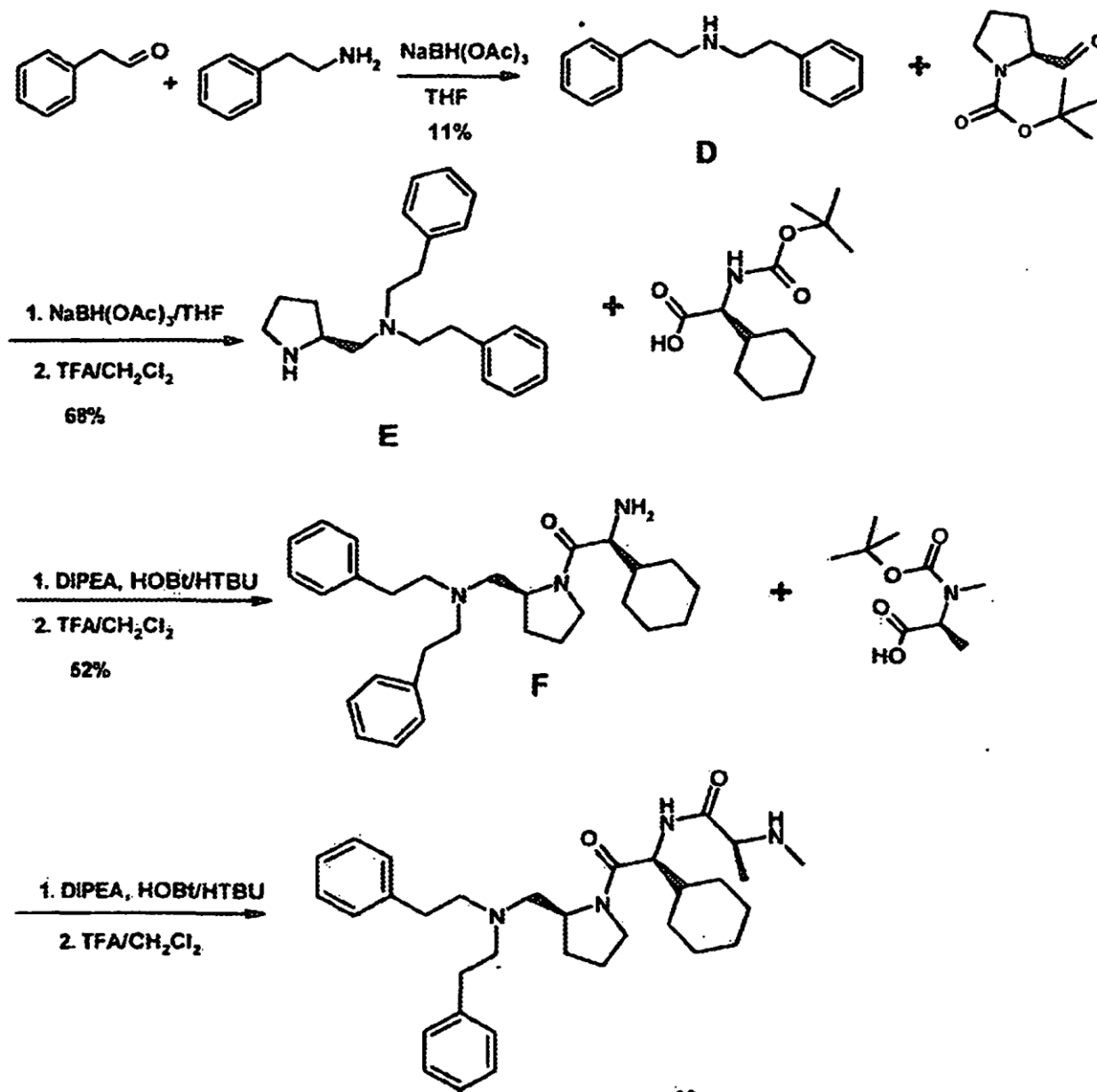
35 Una solución de metil éster del ácido (2S,3R)-3-(2-fenetilamino-etil)-1-((S)-1-fenil-etil)-pirrolidina-2 carboxílico (400 mg, 1.05 mmol) y 2-hidroxil piridina (100 mg, 1.05 mmol) en THF (10 mL) se agita a 40 °C, durante 24 hrs. La reacción se diluye con 50 mL de éter y se lava con 2 x 120 mL de agua.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

40 (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 le adiciona lentamente una solución(0.02M) de LiAlH₄ (2 equivalentes) en THF. Después de agitar a r.t. durante 1.5 hrs, la solución se diluye con éter(1x5 veces por volumen de la solución) y se lava con agua (dos veces por volumen de la solución), se seca y concentra. El producto crudo se purifica mediante Cromatografía (CH₂Cl₂/MeOH : 97/3) para proporcionar el producto (rendimiento 70~90%). (datos de NMR y MS confirmados, U-4117-104).

45 (3aR,8aS)-7-Fenetil-decahidro-pirrolo[2,3-c]azepina (H): Una solución/suspensión de reactivo (<1 g) y Pd 10% sobre carbono (20% por peso) en MeOH (10 mL, con 2 gotas de ácido acético) en un matraz redondo de 1000ml se agita vigorosamente a r.t. bajo gas hidrógeno (a presión de atmósfera) de un tanque por 4-8 hrs. Después se desgasifica por vacío normal durante 10 min, la mezcla de reacción se filtra para eliminar el catalizador y se concentra. El producto crudo se diluye con CH₂Cl₂/H₂O (8/2, cantidad razonable) y se neutraliza con 10% de NH₄OH a pH = 7-8. Después se seca y concentra para proporcionar el producto (80% ~rendimiento cuantitativo) sin purificación para la siguiente etapa de reacción. (datos de NMR y MS confirmados, U-4117-105).

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

Ejemplo Referencia 3



Esquema 6

5 Difenetilamina (D). A una solución de fenilacetaldehído (6.0 g, 50 mmol) y 2-feniletilamina en THF (200 mL) se le adiciona gota a gota sodio triacetoxi-borohidruro. La solución se agita bajo nitrógeno durante la noche a temperatura ambiente. La solución se apaga con bicarbonato de sodio saturado ac. (200 mL), y se extrae con EtOAc (4x100 mL). Los extractos orgánicos se combinan, se secan y concentran con vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía instantánea (silica gel; EtOAc/ MeOH 9:1) para proveer 1.25 g (11%) del compuesto D, como un aceite claro. $M+H^+ = 226.10$.

10 Difenetil-(S)-1-pirrolidin-2-ilmetil-amina (E). A una solución de ter-butil éster del ácido (S)-2-formil-pirrolidina-1-carboxílico (1.0 g, 5.0 mmol) y D (1.125 g, 5.0 mmol) en THF (40 mL) se le adiciona gota a gota triacetoxiborohidruro de sodio. La solución se agita bajo nitrógeno durante la noche a temperatura ambiente. La solución se apaga con bicarbonato de sodio saturado ac. (40 mL). La mezcla se extrae con EtOAc (4x50 mL). Los extractos orgánicos se combinan, se secan y concentran con vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía instantánea (silica gel; Hexano/EtOAc 4:1) para proveer un aceite de color amarillo. El aceite de color amarillo se disuelve en diclorometano (20 mL), se le adiciona TFA (10 mL) y la mezcla se agita a 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

15

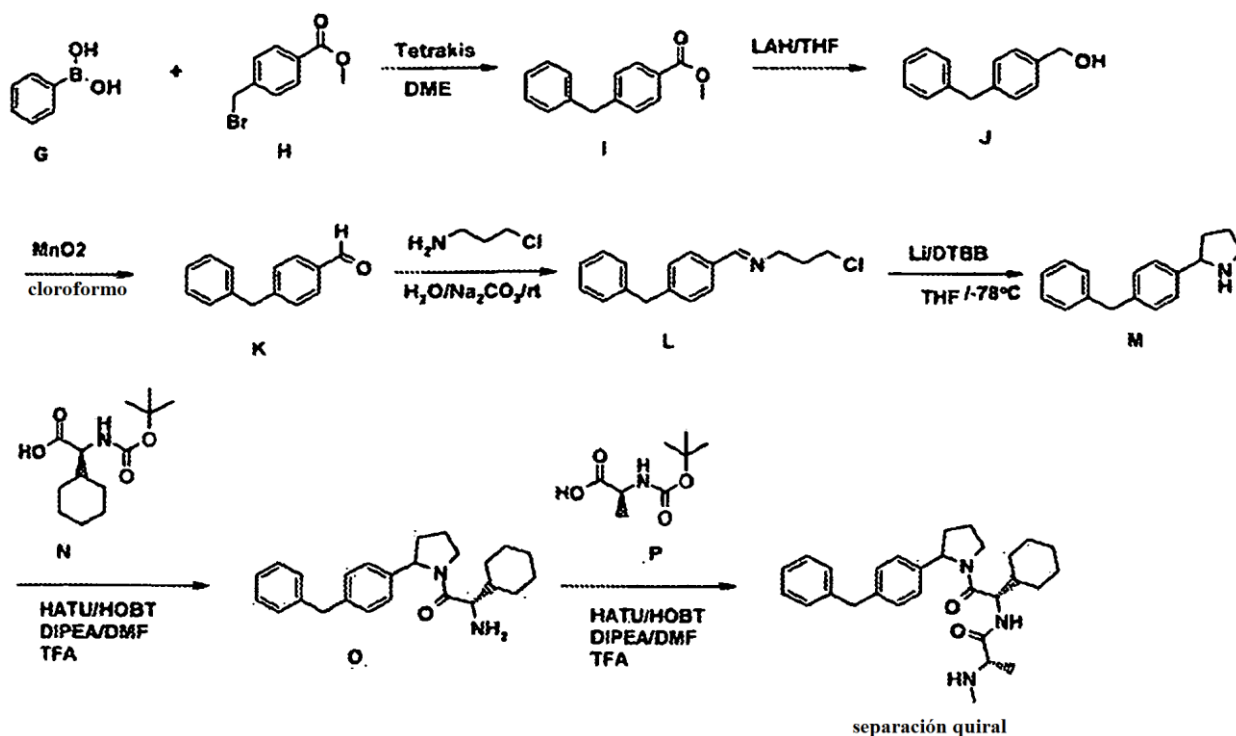
solución se extrae con diclorometano (3x50 mL). Los extractos orgánicos se combinan, se secan y concentran con vacío para proveer 1.04 g (68% dos etapas) del compuesto base **E**, que se utiliza en la siguiente etapa sin otra purificación o caracterización.

5 Compuesto (F). A una solución de *t*-Boc-L-ciclohexilglicina (0.868 g, 3.38 mmol) en DMF (20 mL) se le adiciona diisopropiletilamina (1.83 mL, 16.9 mmol). La mezcla se agita durante 20 minutos a temperatura ambiente. Luego se le adiciona 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 a temperatura ambiente, y a continuación se diluye por éter (200 mL) y se lava de forma
10 secuencial con ácido cítrico 1 M ac. (50 mL), agua (50 mL), NaHCO₃ ac. sat. (50 mL) y salmuera (2x50 mL). El extracto orgánico se seca y concentra con vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía instantánea (silica gel; Hexano/EtOAc 2:3) para proveer un aceite de color amarillo. El aceite de color amarillo se disuelve en diclorometano (20 mL), se le adiciona TFA (10 mL) y la mezcla se agita a 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 (3x50 mL). Los extractos orgánicos se combinan, se secan y concentran con vacío para proveer 780 mg (52% dos etapas) del compuesto base **F**, que se utiliza en la siguiente
15 etapa sin otra purificación o caracterización.

Compuesto 26. A una solución de *t*-Boc-*N*-metil-L-alanina (354 mg, 1.75 mmol) en DMF (20 mL) se le adiciona diisopropiletilamina (0.938 mL, 8.75 mmol). La mezcla se agita durante 20 minutos a temperatura ambiente. A continuación se le adiciona 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 a temperatura ambiente, y luego se diluye con éter (200 mL) y se lava de forma
20 secuencial con ácido cítrico 1M (50mL), agua (50 mL), NaHCO₃ ac. sat. (50 mL) y salmuera (2x50 mL). El extracto orgánico se seca y concentra con vacío. El residuo se disuelve en diclorometano (20 mL) y se le adiciona TFA (10 mL). La mezcla se agita a 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 (3x50 mL). Los extractos orgánicos se combinan, se secan y concentran con vacío. La porción del residuo se purifica mediante HPLC (C-18 silica gel, 30% CH₃CN/H₂O en 0.5% de TFA) para proveer 120 mg del compuesto **26** como sal de TFA. M+H⁺ = 533.47.
25

Ejemplo Referencia 4

El compuesto **32** se prepara de la siguiente manera:



Esquema 7

5 Compuesto I. Los compuestos G (122 mg, 1 mmol) y H (226 mg, 1 mmol) se disuelven en 5 mL de DME. A esta se le adiciona una mezcla de 1 mL Na₂CO₃ ac. 2N y 50 mg de Tetrakis. La mezcla resultante se desgasifica durante 5 minutos, se agita a 90 °C., durante 6 h, se enfría a temperatura ambiente, y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía instantánea (acetato de etilo/hexano) para proveer I, como un aceite de color ámbar (204 mg, 90%). El producto crudo se utiliza directamente en la siguiente reacción sin otra purificación o caracterización.

10 Compuesto J. LAH (38 mg) se le adiciona a una solución de I (226 mg, 1 mmol) en 5 mL, THF 0 °C. La temperatura de la mezcla se deja calentar a temperatura ambiente y además se agita durante la noche. La reacción se apaga siguiendo el método Fisher, se filtra y se concentra para proveer J como un aceite incoloro (183 mg, 92%) y se utiliza directamente en la siguiente reacción sin otra purificación o caracterización.

10 Compuesto K. La suspensión del compuesto J (198 mg, 1 mmol) y MnO₂ (870 mg, 10 mmoles) en 15 mL de cloroformo se agita durante la noche. La filtración y concentración produjo el producto K como un aceite incoloro (192 mg, 98%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 9.96 (s, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.47 (s, 2H), 7.15-7.35 (m, 5H), 4.07 (s, 2H)

15 Compuesto L. Una mezcla de 3-cloropropilamina clorhidrato (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 a temperatura ambiente. La solución resultante se extrae con acetato de etilo (3 x 20 ml), se separa, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora con vacío (15 Torr) para proporcionar un residuo oleoso esencialmente puro (270 mg) que se utiliza para la siguiente reacción sin otra purificación. (M +H⁺ 272, calc. 272)

20 Compuesto M. Imina L (271 mg, 1 mmol) se adiciona a una suspensión de color 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 apaga con agua (20 mL) permitiendo que la temperatura suba a 20 °C. La solución resultante se purifica por extracción ácido-base sucesivamente con ácido clorhídrico 2 M (3 x 15 mL) y 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 Na₂SO₄ y se evapora para proporcionar el compuesto puro M, (214 mg, 90%); (M +H⁺ 238, calc. 238)

30 Compuesto O. Una mezcla del compuesto M (237 mg, 1 mmol), compuesto N (257 mg, 1 mmol), HBTU (460 mg, 1.2 mmoles), HOBT (170 mg, 1.1 mmoles), DIPEA (512 mg, 3 mmoles) y 5 mL de DMF se agitan durante la noche. La mezcla se diluye con éter (25 mL), se lava con agua, salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra. El residuo resultante se trata con 2 mL de CH₂Cl₂/TFA (1/1), se agita durante 2 h, se concentra para proveer el producto O como un sólido de color amarillo pálido (320 mg, 85%); (M +H⁺ 377, calc. 377).

35 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 mmoles), DIPEA (512 mg, 3 mmoles) y 5 mL de DMF se agitan durante la noche. La mezcla se diluye con éter (25 mL), se lava con agua, salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra. El residuo resultante se trata con 2 mL de CH₂Cl₂/TFA (1/1), se agita durante 2 h y se concentra con vacío. La cromatografía de columna proporciona el compuesto **32** como un sólido de color amarillo pálido, (397 mg, 86%). (M +H⁺ 462, calc. 462).

Ejemplo Referencia 5

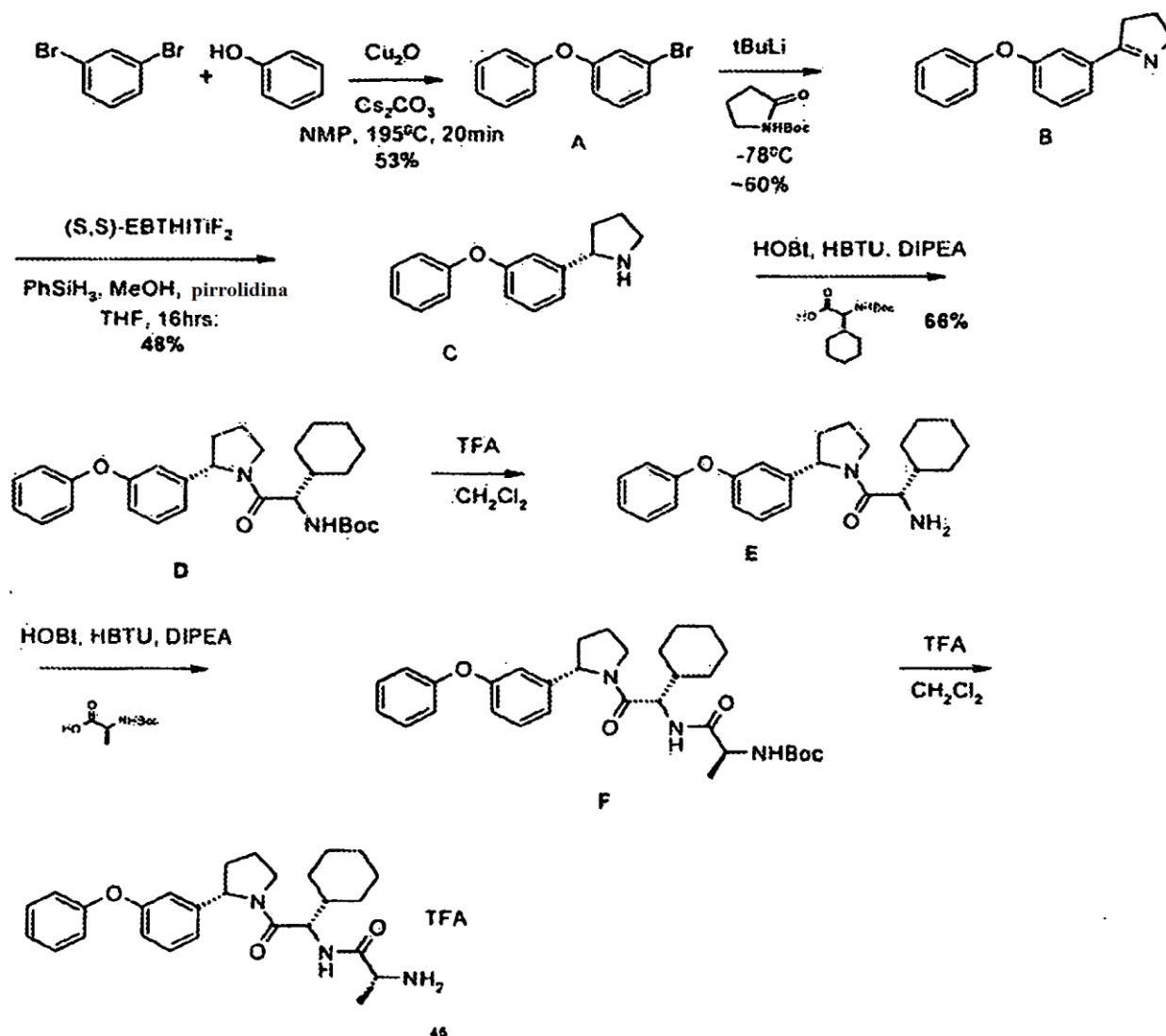
(S)-N-((S)-1-Ciclohexil-2-[(S)-2-(indan-2-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida (34)

40 Ter-butil éster del ácido (S)-2-metanosulfoniloximetil-pirrolidina-1-carboxílico, (P). Un matraz secado con llama cargado con Ter-butil éster del 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 N₂, se le adiciona gota a gota una solución de metanosulfonilcloruro (0.38 mL, 5 mmol) en DCM (5 mL) 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 salmuera, se seca y concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre SiO₂ (5% de EtOAc/hexanos) para proporcionar 1.38 g de metanosulfonato del éster (P) como un aceite incoloro claro: LCMS (ES) 280.10 (MH⁺).

50 Ter-butil éster del ácido (S)-2-(indan-2-iloximetil)-pirrolidina-1-carboxílico, (Q). Se le adiciona hidruro de sodio (60%) (0.6 g, 14.4 mmol) a un matraz secado con 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 N₂ y se agita durante 30 minutos. Una solución de Ter-butil éster del ácido (S)-2-metanosulfoniloximetilpirrolidina-1-carboxílico (P) (1 g, 3.6 mmol) en DMF (5 mL) se le adiciona gota a gota a la mezcla de reacción de tal manera como para mantener 0°C. La reacción se agita a 60 °C, durante una hora, se enfría a 0°C, se apaga con salmuera, se diluye con EtOAc, se lava repetidamente con salmuera (6X), se seca y concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante cromatografía en SiO₂ (5% de EtOAc/hexanos) para proporcionar 0.20 g de indanilo éter (Q) como un aceite incoloro claro: LCMS (ES) 340.17 (MNa⁺).

5 (S)-N-((S)-1-Ciclohexil-2-[(S)-2-(indan-2-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil)-2-metilaminopropionamida, (34). Ter-butil éster del ácido ((S)-1-((S)-1-Ciclohexil-2-[(S)-2-(indan-2-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etilcarbamoil)-etil)-metilcarbámico (Q) (0.54 g, 1 mmol) se disuelve en DCM (8mL) y se trata con ácido trifluoroacético (4 mL) durante 45 minutos. La mezcla de reacción se concentra *in vacuo*, se purifica por HPLC preparativa de fase reversa para proporcionar 0.096 g de la metilamina (34) como una goma clara: LCMS (ES) 442.26 (MH⁺).

Ejemplo 6



10 1-Bromo-3-fenoxi-benceno (A) Una mezcla de dibromobenceno (3g, 12.75mmol), fenol (1g, 10.6mmol), óxido de cobre (I) (152 mgs, 1 mmol), 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 Celite y el residuo se lava con EtOAc (1 x 20mL). El filtrado se diluye con NaOH 1N (200mL) y se extrae con EtOAc (3 x 100mL). Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran bajo presiones reducidas para proporcionar el producto crudo como un aceite de color amarillo, el cual se purifica mediante cromatografía de columna (100% hexanos) para proporcionar el 1-bromo-3-fenoxi-benceno como un aceite incoloro (1.4g, 53%).

15 LCMS m/z 250 (M+1).

20 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 le adiciona n-BuLi (1.6M, 44.7mmol, 27mL). La mezcla se deja agitar durante 30 minutos antes de que se adicione a una solución fría (-78°C) de 1-(ter-Butoxicarbonil)-2-pirrolidionona en THF anhidro (50mL) bajo nitrógeno a través de cánula. La mezcla resultante se deja calentar a temperatura ambiente durante la noche antes de que se apague con agua (200mL) y se extrae con EtOAc (3 x 100mL). Las capas orgánicas se recolectan, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y concentran bajo presiones reducidas. El residuo se disuelve en CH₂Cl₂ (20mL) y se adiciona TFA (10mL) con agitación. La mezcla se agita durante 30 minutos y se apaga sobre NaHCO₃ sat. congelado, se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 100mL) y las capas

orgánicas se combinan, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran bajo presiones reducidas. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de sílica gel (20% de EtOAc/hexanos) para proporcionar 5-(3-fenoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol con un aceite de color amarillo claro (6.1g, 63%). LCMS m/z 238 (M+1).

5 (S)-2-(3-Fenoxi-fenil)-pirrolidina (C): A un matraz de fondo redondo secado en un horno se le adiciona S,S-EBTHITiF₂ (100 mgs, 0.3 mmol) y se diluye con THF (5mL). El matraz se sella y purga con argón. A la solución de color amarillo se le adiciona fenilsilano (4.6mL, 37.5mmol), pirrolidina (100 mL, 1.1 mmol), y metanol anhidro (100uL, 1.1mmol). La mezcla de color amarillo resultante se agita durante 45 minutos hasta que el color verde persiste. Una solución de 5-(3-fenoxi-fenilo)-3,4-dihidro-2H-pirrol (1.2 g, 5.05 mmol) en THF (2mL) se le adiciona al catalizador y la mezcla se agita durante 8 hrs. La reacción se apaga con cuidado con 10% de HCl (100mL) hasta que la evolución del gas disminuye y el pH-2. La mezcla se diluye con EtOAc (100mL) y la capa acuosa se retira, se neutraliza con NaOH 3M (50mL) hasta basicidad y se extrae con EtOAc (3 x 100mL). Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y concentran bajo presiones reducidas. El residuo sólido se purifica por cromatografía de columna de sílica gel (100% de EtOAc) para proporcionar la (S)-2-(3-fenoxifenil)-pirrolidina, como un sólido de color amarillo (580 mgs, 48%). LCMS m/z 240.1 (M+1).

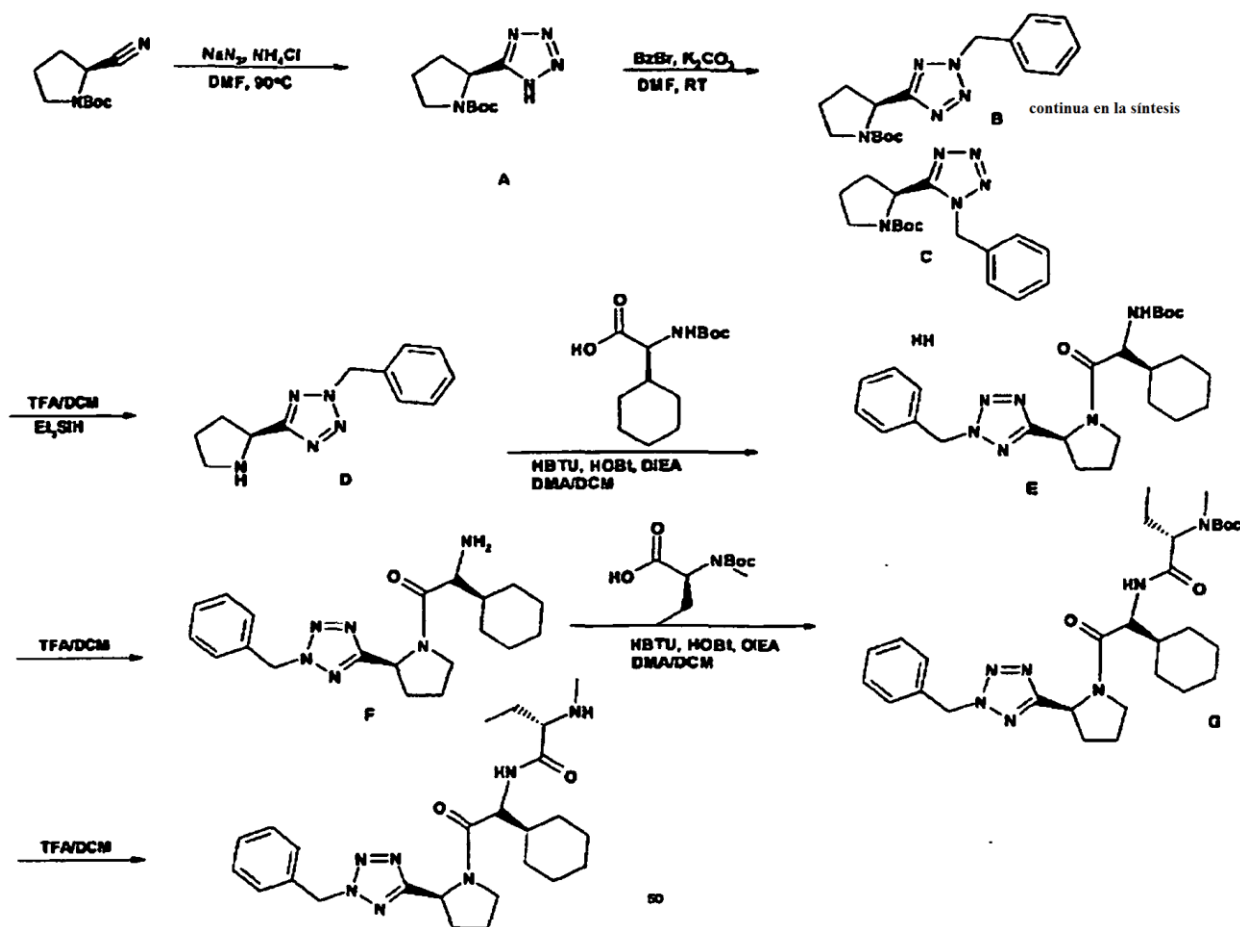
15 Ter-butil éster del ácido {(S)-1-ciclohexil-2-oxo-2-[(S)-2-(3-fenoxi-fenil)-pirrolidin-1-il]-etil}-carbámico (D): (S)-2-(3-fenoxi-fenilo)-pirrolidina (1.2 g, 5.02 mmol) se le adiciona a una solución de Boc-L- α -ciclohexilglicina (1.42 g, 5.2 mmol), HOBt (1.0 g, 7.53 mmol) y HBTU (2.86 g, 7.53 mmol) en 10mL de DMF. Se adiciona la base de Hunig (3.6ML, 20mmol) y la mezcla se agita durante 30 minutos. La mezcla se diluye con salmuera (20mL) y se extrae con EtOAc (3 x 10mL). Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran, se concentran bajo presiones reducidas y se purifican por cromatografía de columna de sílica gel (20% de EtOAc/hexanos) para proporcionar el Ter-butil éster del ácido {(S)-1-ciclohexil-2-oxo-2-[(S)-2-(3-fenoxi-fenil)-pirrolidin-1-il]-etil}-carbámico como un polvo de color blanco (1.65 g, 66%). LCMS m/z 479.2 (M+1).

25 (S)-2-Amino-2-ciclohexil-1-[(S)-2-(3-fenoxi-fenil)-pirrolidin-1-il]-etanona (E): A una solución de Ter-butil éster del ácido {(S)-1-ciclohexil-2-oxo-2-[(S)-2-(3-fenoxi-fenil)-pirrolidin-1-il]-etil}-carbámico en CH₂Cl₂ (20mL) se le adiciona TFA (10mL) y la mezcla se agita durante 30 minutos. La mezcla se concentra bajo presiones reducidas para proporcionar la (S)-2-amino-2-ciclohexil-1-[(S)-2-(3-fenoxi-fenil)-pirrolidin-1-il]-etanona como una sal de TFA cuantitativamente (1.65 g). LCMS m/z 379 (M+1).

30 Ter-butil éster del ácido ((S)-1-((S)-1-ciclohexil-2-oxo-2-[(S)-2-(3-fenoxi-fenil)-pirrolidin-1-il]-etilcarbamoil)-etil)-metilcarbámico (F): A una solución de Boc-N-metil-L-alanina (771 mgs, 3.79 mmoles), HOBt (700 mgs, 5.17 mmoles), y HBTU (2.0g, 5.17mmoles) en DMF (10mL) se le adiciona (S)-2-amino-2-ciclohexil-1-[(S)-2-(3-fenoxi-fenil)-pirrolidin-1-il]-etanona y DIPEA (3mL, 17.25 mmoles). La mezcla se agita durante 30 minutos y se diluye con salmuera (20 mL) y se extrae con EtOAc (3 x 10mL). Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran, se concentran bajo presiones reducidas y se purifican por cromatografía de columna de sílica gel (50% de EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto ter-butil éster del ácido ((S)-1-((S)-1-ciclohexil-2-oxo-2-[(S)-2-(3-fenoxi-fenil)-pirrolidin-1-il]-etilcarbamoil)-etil)-metilcarbámico, como un polvo de color blanco (1.3g, 84%). LCMS m/z 564 (M+1).

40 (S)-N-((S)-1-Ciclohexil-2-oxo-2-[(S)-2-(3-fenoxi-fenil)-pirrolidin-1-il]-etil)-2-metilamino-propionamida (45): A una solución del ter-butil éster del ácido ((S)-1-((S)-1-ciclohexil-2-oxo-2-[(S)-2-(3-fenoxi-fenil)-pirrolidin-1-il]-etilcarbamoil)-etil)-metilcarbámico (450 mgs, 0.79mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL) se le adiciona TFA (10mL) y se agita durante 30 minutos. La mezcla se concentra bajo presiones reducidas y se purifica por cromatografía de columna de fase reversa para proporcionar el producto como una sal de TFA (370 mgs, 82%). LCMS m/z 464.1 (M+1).

Ejemplo Referencia 7



5 Ter-butyl éster del ácido (S)-2-(1H-tetrazol-5-il)-pirrolidina-1-carboxílico (A). A una solución del Ter-butil éster del ácido (S)-2-cianopirrolidina-1-carboxílico (500 mg, 2.55 mmol) en N, N-dimetil-formamida (20 mL) se le adiciona 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 solución al 5% del ácido cítrico con hielo, y la mezcla se extrae con EtOAc. El extracto orgánico se lava con salmuera, se seca y concentra con vacío. El aceite crudo se utiliza directamente en la siguiente etapa sin otra purificación. M+H+= 240.

10 Ter-butyl éster del ácido (S)-2-(2-bencil-2H-tetrazol-5-il)-pirrolidina-1-carboxílico (B). A una solución del compuesto crudo A en N, N-dimetil-formamida (5 mL) se le adiciona K₂CO₃ (1.16 g, 8.4 mmol) y bencil bromuro (665 µL, 5.6 mmol). La solución se agita a temperatura ambiente, durante 1 hr. La mezcla se diluye con EtOAc y se lava con salmuera. La capa orgánica se seca y concentra con vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna instantánea (hexanos/EtOAc) para proveer 404 mg del compuesto base D en DCM (5mL) se le adiciona trietilsilano (479 µL, 3.0 mmol) y a continuación TFA (5 mL). La solución se agita a temperatura ambiente, durante 1 hr y se seca con vacío. El aceite crudo se utiliza directamente en la siguiente etapa sin otra purificación. M+H+= 230.

15 2-Bencil-5-(S)-pirrolidina-2-il-2H-tetrazol (D). A una solución del compuesto B en DCM (5 mL) se le adiciona trietilsilano (479 µL, 3.0 mmol) y a continuación TFA (5 mL). La solución se agita a temperatura ambiente, durante 1 hr y se seca con vacío. El aceite crudo se utiliza directamente en la siguiente etapa sin otra purificación. M+H+= 230.

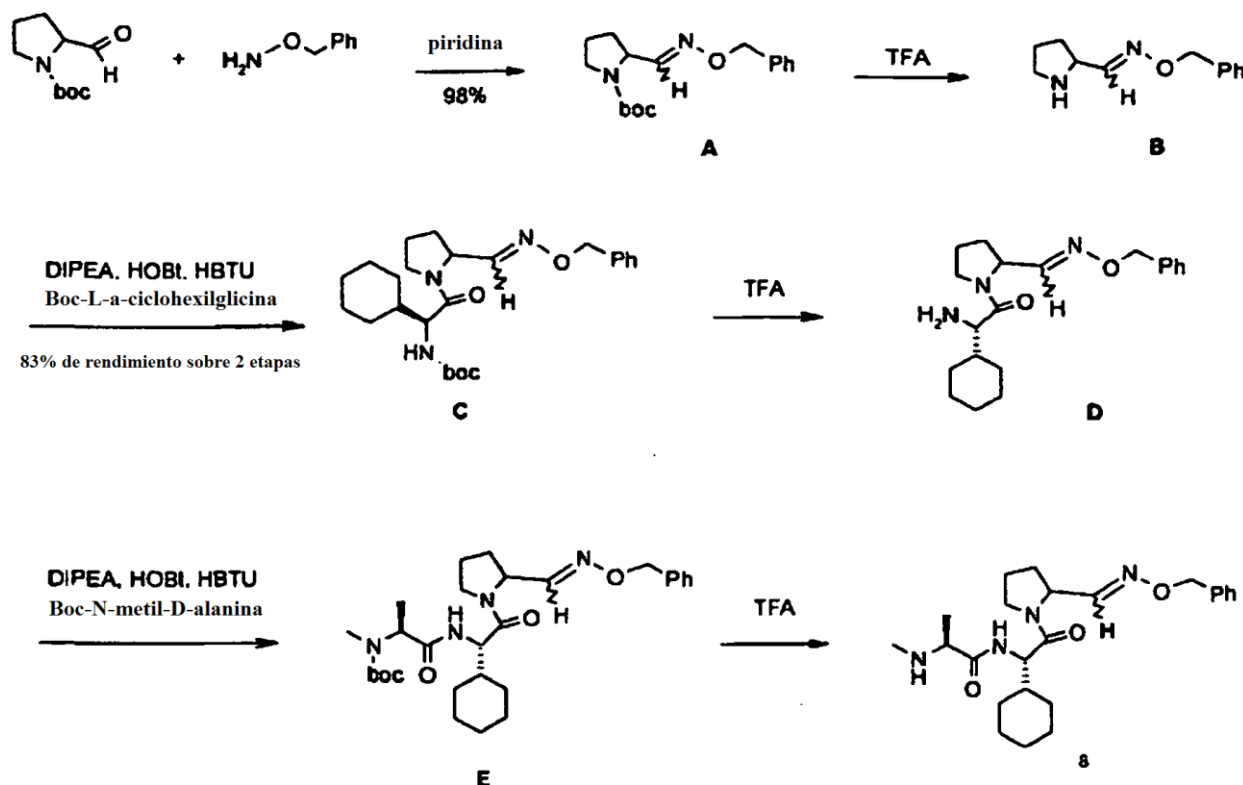
20 Ter-butyl éster del ácido {2-[(S)-2-(2-bencil-2H-tetrazol-5-il)-pirrolidin-1-il]-1-ciclohexil-2-oxo-etil}-carbámico (E). A una solución de ácido (S)-ter-butoxicarbonilamino-ciclohexil-acético (123.8 mg, 0.48 mmol) en DMA (5 mL) se le adiciona HBTU (248.8 mg, 0.656 mmol), HOBT (88.6 mg, 0.656 mmol) y diisopropiletilamina (305 µL, 1.75 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente, durante 5 minutos. Una solución del compuesto D en DCM (5mL) se le adiciona a la mezcla anterior a 0°C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente, durante 1 hora y se concentra con vacío. El residuo se diluye con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, ácido cítrico (5%), salmuera, NaHCO₃ (Sat.) y salmuera. La capa orgánica luego se seca y concentra con vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna instantánea (hexanos/EtOAc) para proveer el compuesto base 190 mg (92%). M+H+= 369.

2-Amino-1-[(S)-2-(2-bencil-2H-tetrazol-5-il)-pirrolidina-1-il]-2-ciclohexil-etanona; compuesto con ácido trifluoro- acético (F). A una solución del compuesto E en DCM (4 mL) se le adiciona TFA (4 mL) a 0°C. La solución se agita a temperatura ambiente, durante 1 hr y se seca con vacío. El aceite crudo se utiliza directamente en la siguiente etapa sin otra purificación. M+H+= 369.

- 5 Ter-butil éster del ácido ((S)-1-{2-[(S)-2-(2-bencil-2H-tetrazol-5-il)-pirrolidina-1-il]-1-ciclohexil-2-oxo-etilcarbamoil}-propil)- metil-carbámico (G). A una solución del ácido (S)-2-(ter-butoxicarbonil-metil-amino)-butírico (53.0 mg, 0.24 mmol) en DMA (2 mL) se le adiciona HBTU (125.0 mg, 0.33 mmol), HOBT (44.6 mg, 0.33 mmol) y diisopropiletilamina (192 µL, 1.1 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente, durante 5 minutos. Una solución del compuesto F en DCM (2 mL) se le adiciona a la mezcla anterior a 0°C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente, durante 1 hora y se concentra con vacío. El residuo se diluye con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, ácido cítrico (5%), salmuera, NaHCO₃ (Sat.) y salmuera. La capa orgánica luego se seca y se concentra con vacío. El aceite crudo se utiliza directamente en la siguiente etapa sin otra purificación. 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; compuesto con ácido trifluoro-acético (50). A una solución del compuesto G en DCM (2 mL) se le adiciona TFA (2 mL) a 0°C. La solución se agita a temperatura ambiente, durante 1 hr y se seca con vacío. El aceite crudo se purifica mediante HPLC para proveer el compuesto base. M+H+= 467.

Ejemplo Referencia 8



- 20 Ter-butil éster del ácido 2-(benciloxiimino-metil)-pirrolidina-1-carboxílico (A). A una solución de bencilhidroxilamina (2.64g, 16.56 mmoles) en piridina seca (20ml) se le adiciona ter-butil éster del ácido 2-formil-pirrolidina-1-carboxílico (3.30 g, 16.56 mmoles). La solución se agita durante tres horas a temperatura ambiente. La solución de reacción se apaga con agua y se extrae con diclorometano. La capa orgánica se combina, se seca, y se concentra con vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía instantánea (silica gel; de 50% a 50% de acetato de etilo en hexano) para proveer 4.9 g (98%) del compuesto base. M+H+-Boc=205.1.

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

- 30 Ter-butil éster del ácido {(S)-2-[benciloxilimino-metil-pirrolidina-1-il]-1-ciclohexil-2-oxo-etil}-carbámico (C). La solución de boc-L- α -ciclohexilglicina (1.27g, 4.92 mmoles), 1-hidroxilbenzotriazol (0.99 g, 7.38 mmoles), diisopropiletilamina

(2.54 g, 19.68 mmoles), y O-benzotriazol-N,N,N,N-tetrametil-uronio hexafluorofosfato (2.80 g, 7.38 mmoles) en diclorometano (30 ml) se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se adiciona una solución de pirrolidina-2-carbaldehido-O-bencil-oxima (~1.00g, 0.49 mmoles) en diclorometano. La solución de reacción se agita durante tres horas a temperatura ambiente y luego se apaga con NaHCO₃ acuoso, saturado, se extrae con diclorometano. La capa orgánica se combina, se seca, y se concentra con vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía instantánea (silica gel; de 20% al 70% de acetato de etilo en hexano) para proveer 1.81 g (83% durante 2 etapas) del compuesto base. M+H+=444.2

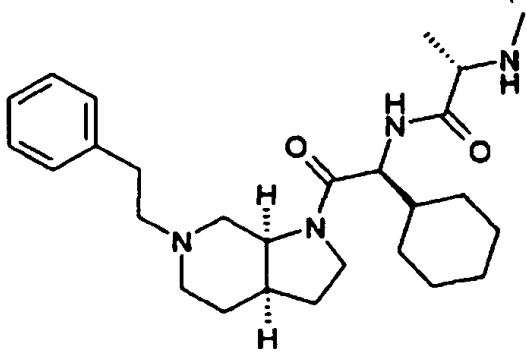
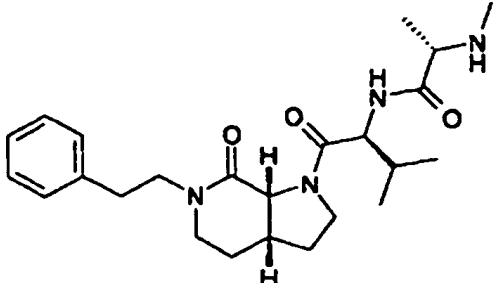
1-((S)-2-Amino-2-ciclohexil-acetil)-pirrolidina-2-Carbaldehido-O-bencil-oxima (D). La solución del Ter-butil éster del ácido ((S)-2-[benciloxilimino-metil-pirrolidina-1-il]-1-ciclohexil-2-oxo-etil)-carbámico (1.76g, 3.97mmole) y TFA (10ml) en diclorometano (20ml) se agita durante una hora. El solvente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

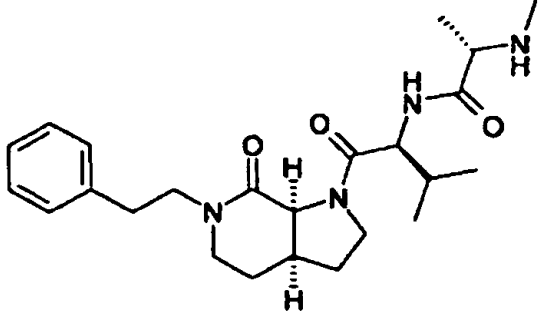
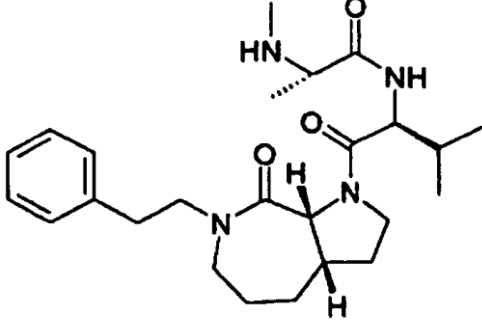
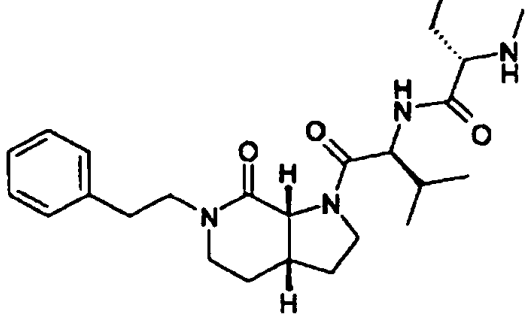
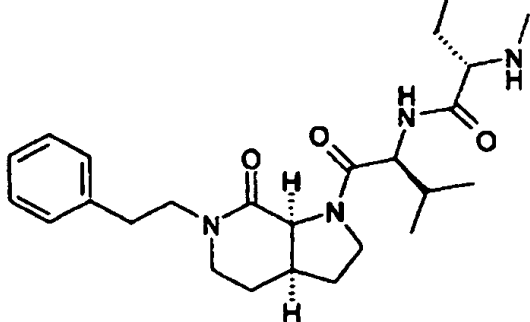
Ter-butil éster del ácido ((S)- 1- { (S)- 2-[2-(benciloxilimino- metil)-pirrolidina- 1- il]- 1- ciclohexil- 2- oxo- etilcarbamoil}-etil)-metil-carbámico (E). La solución de Boc-L- α -ciclohexilglicina (0.81 g, 3.87 mmoles), 1-hidroxi-benzotriazol (0.81 g, 5.95 mmoles), diisopropiletilamina (2.05 g, 15.88 mmoles), y O-benzotriazol-N,N,N,N-tetrametil-uronio hexafluorofosfato (2.35 g, 5.95 mmoles) en diclorometano se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se adiciona una solución de 1-((S)-2-amino-2-ciclohexil-acetil)-pirrolidina-2-carbaldehido-O-benciloxima (~1.40g, 3.97 mmoles) en diclorometano. La solución de reacción se agita durante tres horas a temperatura ambiente y luego se apaga con NaHCO₃ saturado acuoso y se extrae con diclorometano. La capa orgánica se combina, se seca, y se concentra con vacío. El residuo se lleva a la siguiente etapa sin otra purificación. M+H+=529.4.

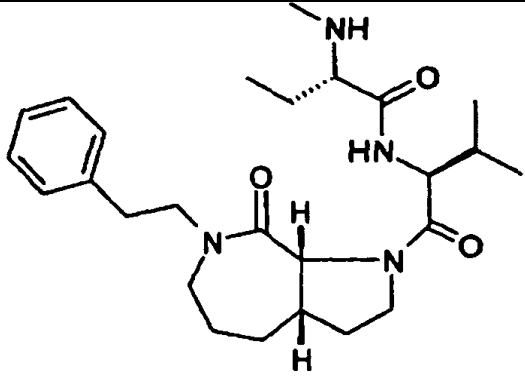
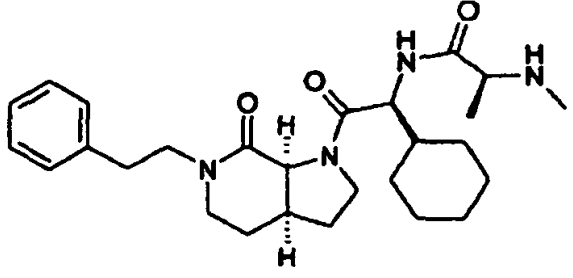
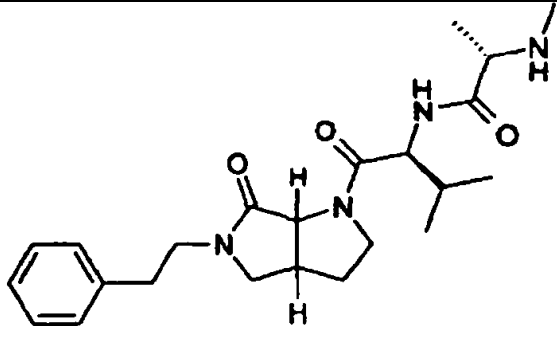
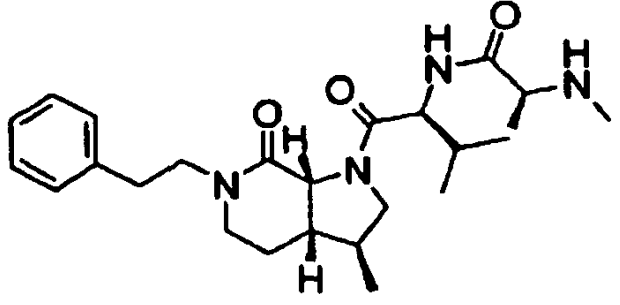
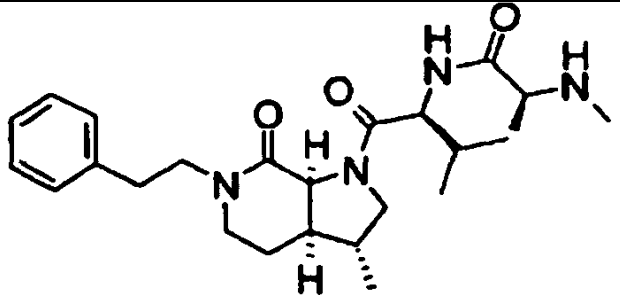
(S)-N-{2-[2-(benciloxilimino-metil-pirrolidina-1-il)-1-ciclohexil-2-oxo-etil]-2-metilamino-propionamida (8). La solución del Ter-butil éster del ácido ((S)-1-((S)-2-[2-(benciloxilimino-metil)-pirrolidina-1-il]-1-ciclohexil-2-oxo-etilcarbamoil)-etil)-metil-carbámico (~2.10 g, 3.97 mmoles) y TFA (20ml) en diclorometano (40ml) se agita durante una hora. El solvente se retira con vacío. Se obtienen 1.36 g de producto crudo. El producto crudo (0.66 g) se purifica mediante HPLC (C18 silica gel, del 10% al 70% de CH₃CN /H₂O en 0.1% de TFA) para proveer 0.058 g del compuesto base como la sal de TFA de mezclas isoméricas. M+H+=429.4.

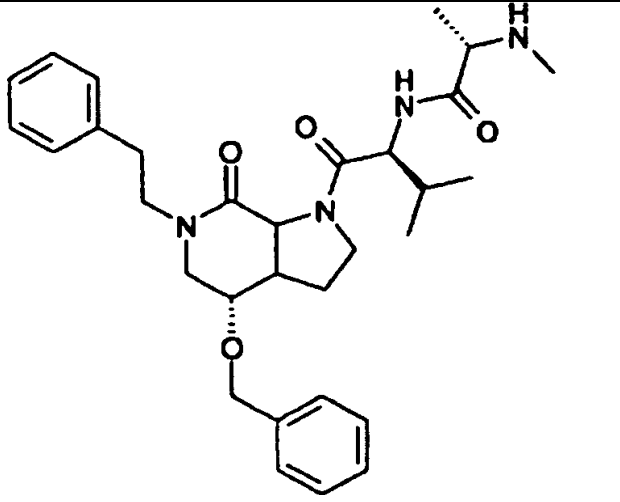
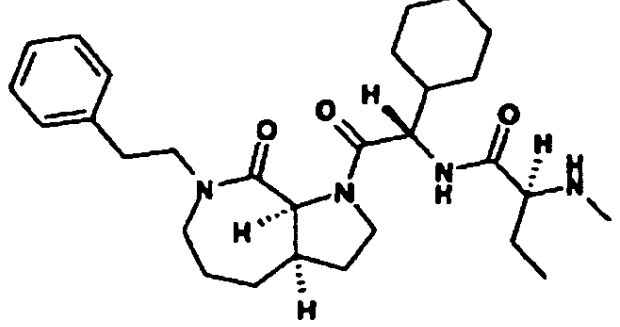
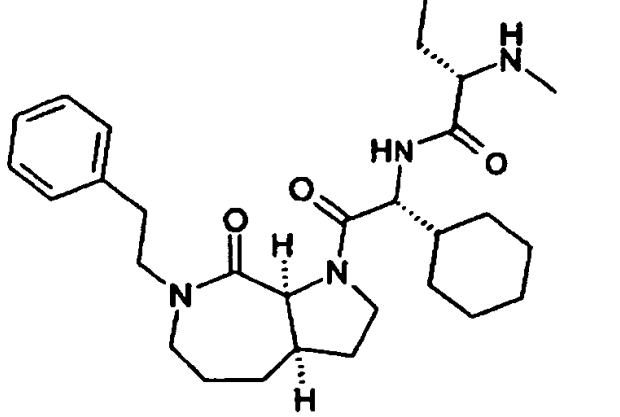
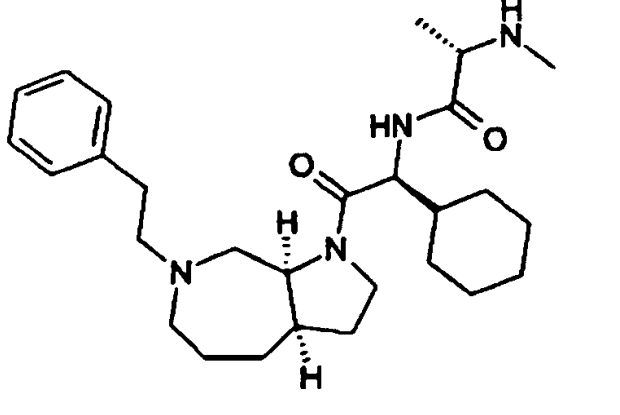
Ejemplos 9 - 78

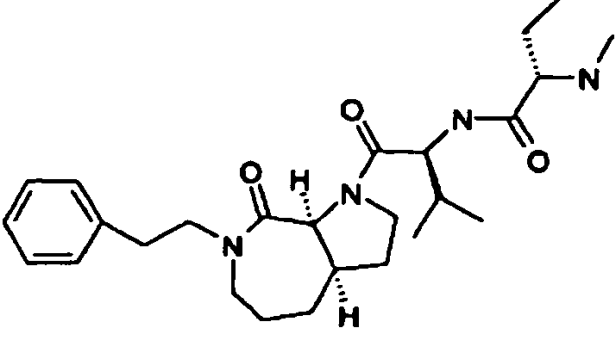
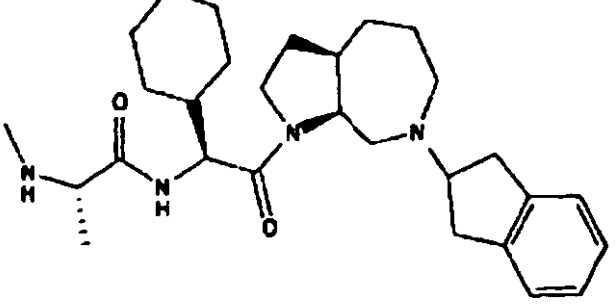
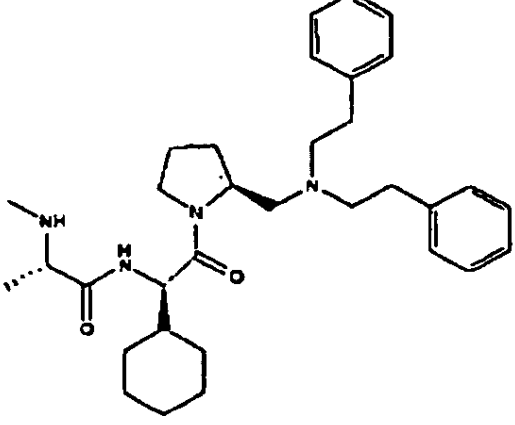
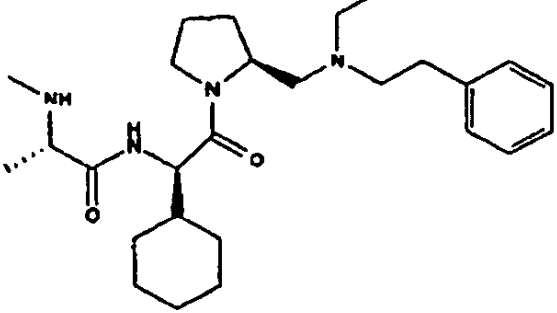
Los siguientes compuestos se preparan mediante métodos análogos a los descritos en este documento utilizando materiales iniciales análogos:

Estructura del Compuesto	Número de Ejemplo
	<p>Ejemplo Referencia 9</p> <p>MS ESI 455.34 (M+H)⁺</p>
	<p>Ejemplo Referencia 10</p> <p>MS ESI 429.46 (M+H)⁺</p>

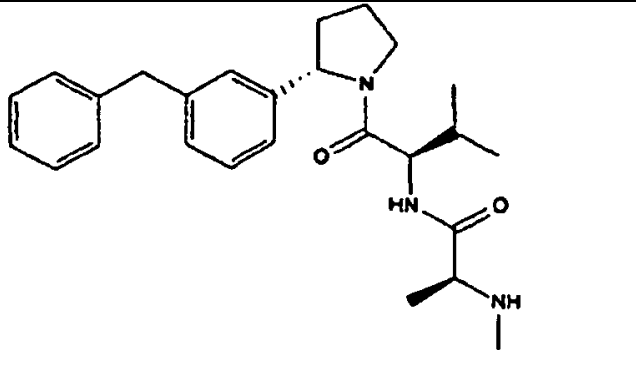
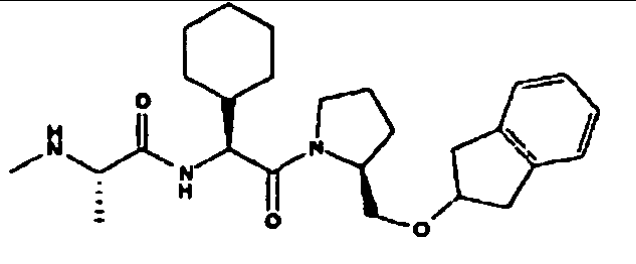
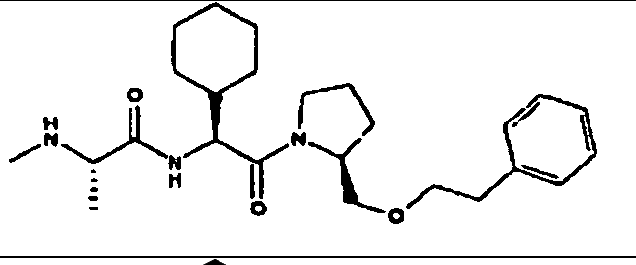
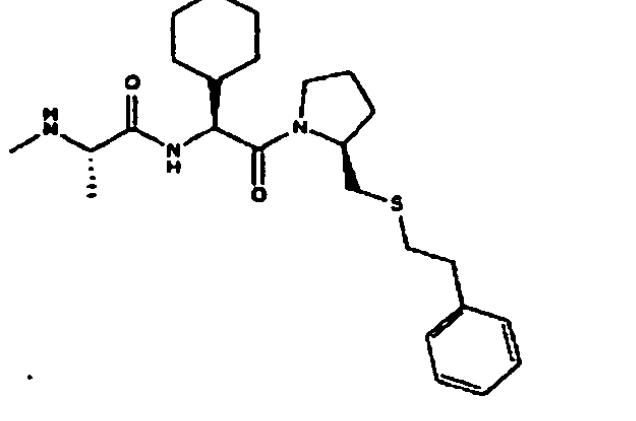
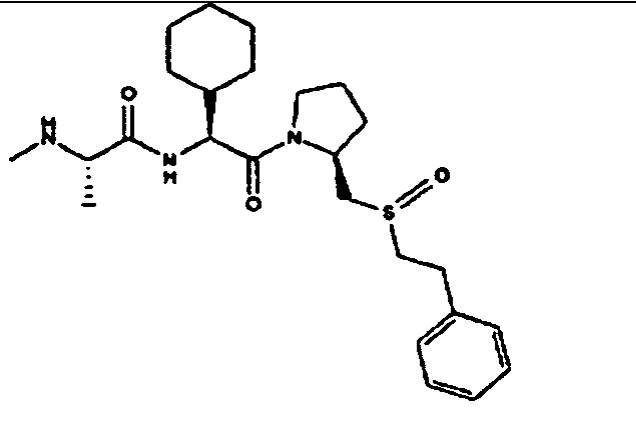
	Ejemplo Referencia 11 MS ESI 429.46 (M+H) ⁺
	Ejemplo Referencia 12 MS ESI 443.46 (M+H) ⁺
	Ejemplo Referencia 13 MS ESI 443.47 (M+H) ⁺
	Ejemplo Referencia 14 MS ESI 443.48 (M+H) ⁺

	<p>Ejemplo Referencia 15</p> <p>MS ESI 457.27 (M+H)⁺</p>
	<p>Ejemplo Referencia 16</p> <p>MS ESI 469.23 (M+H)⁺</p>
	<p>Ejemplo Referencia 17</p> <p>MS ESI 415.26 (M+H)⁺</p>
	<p>Ejemplo Referencia 18</p> <p>MS ESI 443.19 (M+H)⁺</p>
	<p>Ejemplo Referencia 19</p> <p>MS ESI 443.19 (M+H)⁺</p>

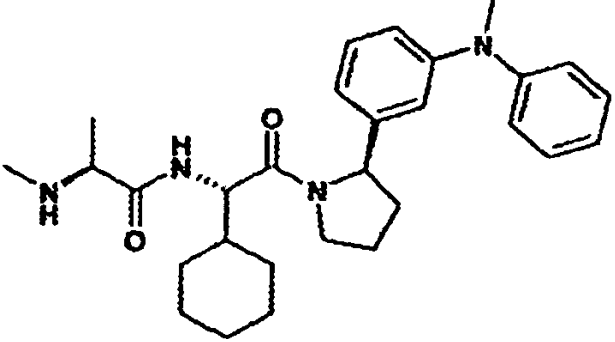
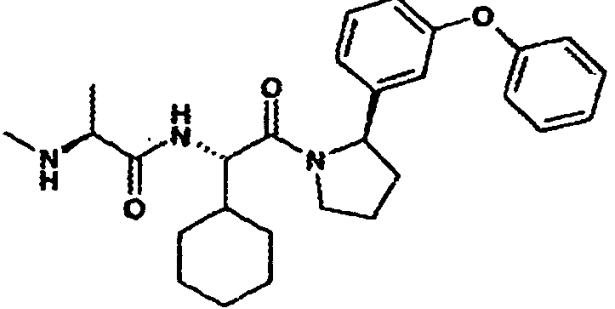
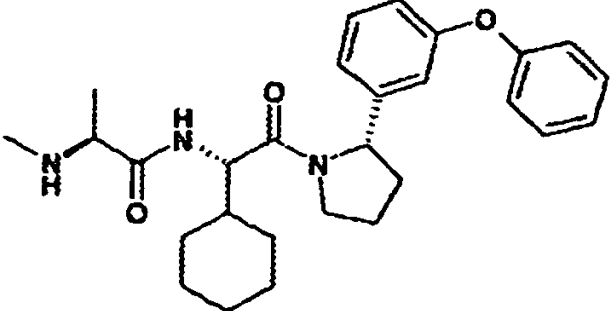
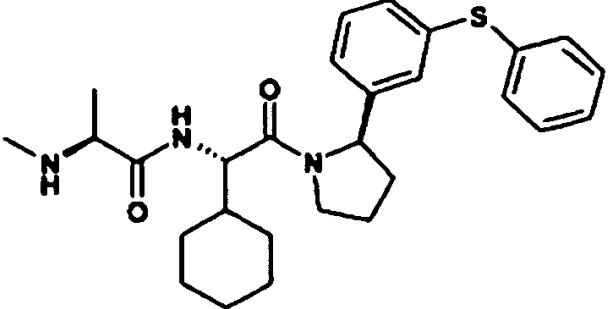
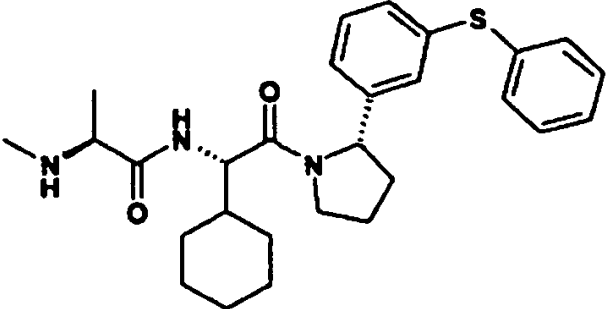
	Ejemplo Referencia 20 MS ESI 535.33 (M+H) ⁺
	Ejemplo Referencia 21 MS ESI 497.33 (M+H) ⁺
	Ejemplo Referencia 22 MS ESI 497.35 (M+H) ⁺
	Ejemplo Referencia 23 MS ESI 469.36 (M+H) ⁺

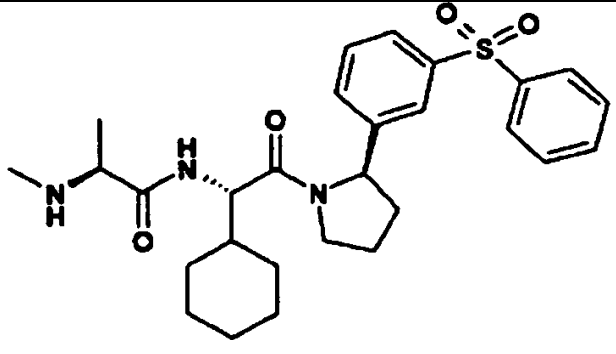
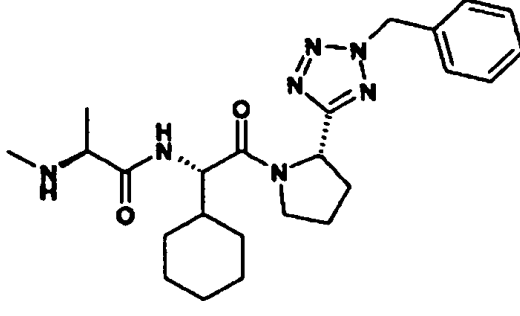
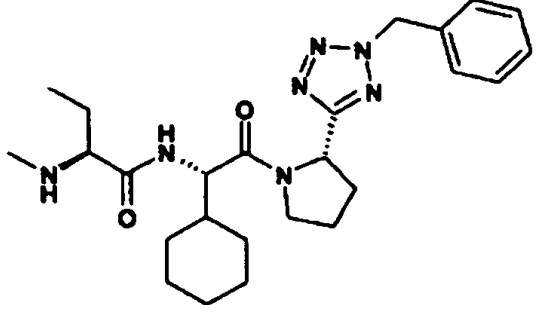
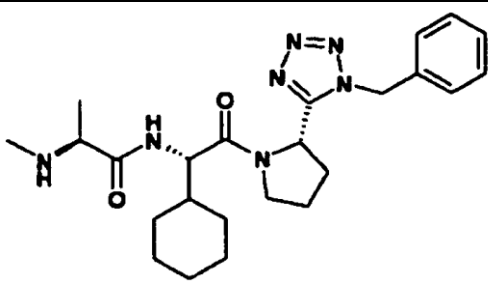
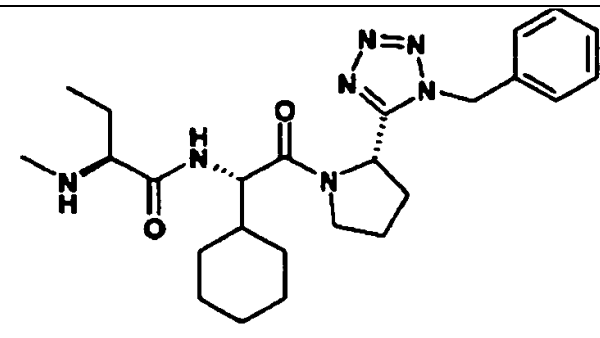
	Ejemplo Referencia 24 MS ESI 457.6 (M+H)+
	Ejemplo Referencia 25 MS ESI 481.7 (M+H)+
	Ejemplo Referencia 26 MS ESI 533.5 (M+H)+
	Ejemplo Referencia 27 MS ESI 457.43 (M+H)+

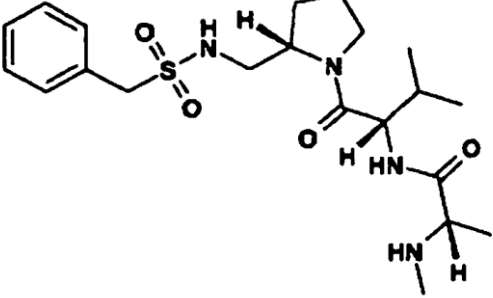
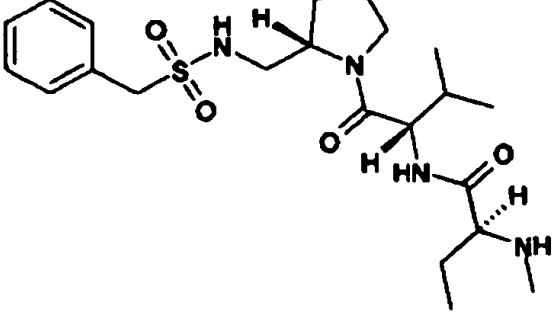
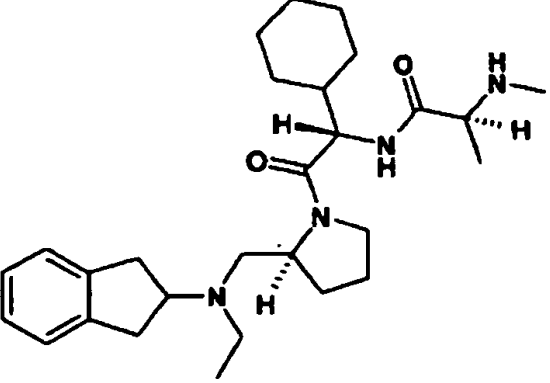
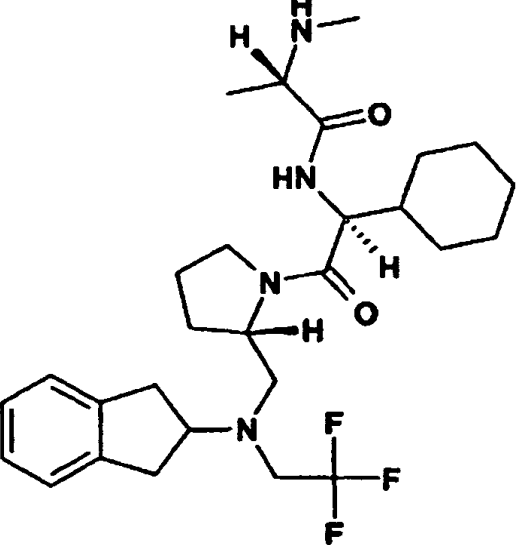
	<p>Ejemplo Referencia 28</p> <p>MS ESI 443.23 (M+H)⁺</p>
	<p>Ejemplo Referencia 29</p> <p>MS ESI 442.65 (M+H)⁺</p>
	<p>Ejemplo Referencia 30</p> <p>MS ESI 428.62 (M+H)⁺</p>
	<p>Ejemplo Referencia 31</p> <p>MS ESI 414.30 (M+H)⁺</p>
	<p>Ejemplo Referencia 32</p> <p>MS ESI 462.0 (M+H)⁺</p>

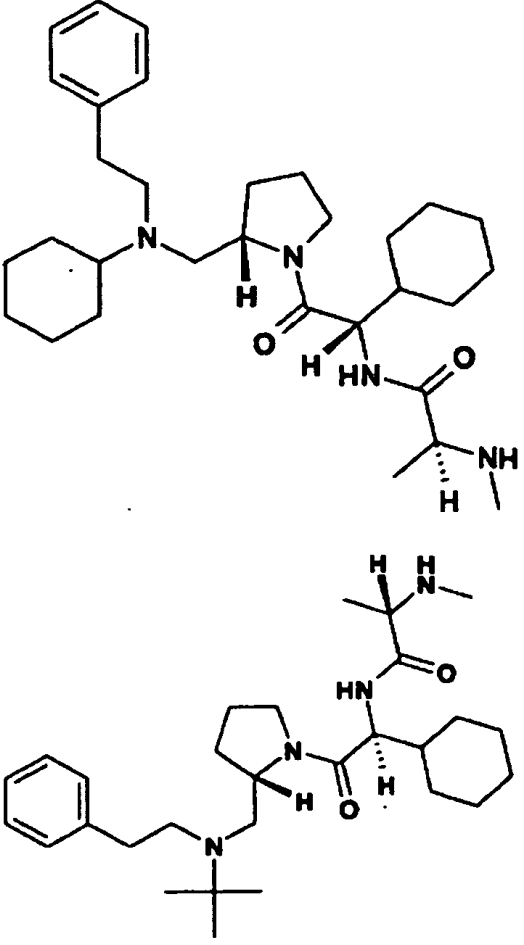
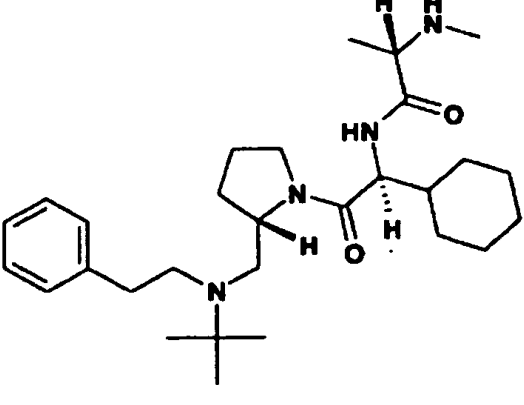
	Ejemplo Referencia 33 MS ESI 422.1 (M+H)+
	Ejemplo Referencia 34 MS ESI 442.26 (M+H)+
	Ejemplo Referencia 35 MS ESI 430.28 (M+H)+
	Ejemplo Referencia 36 MS ESI 446.6 (M+H)+
	Ejemplo Referencia 37 MS ESI 462.6 (M+H)+

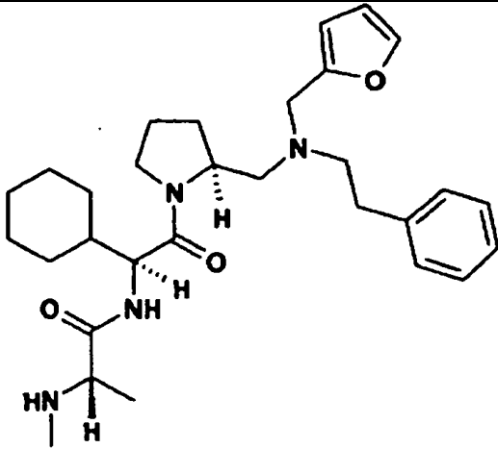
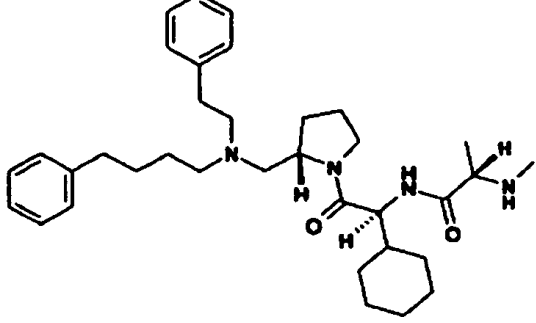
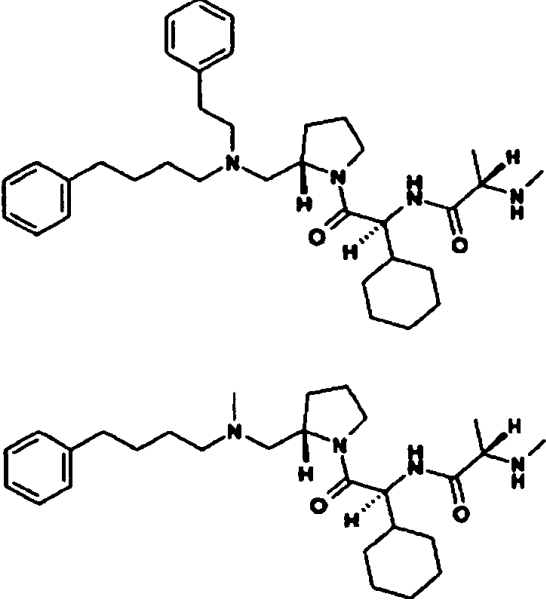
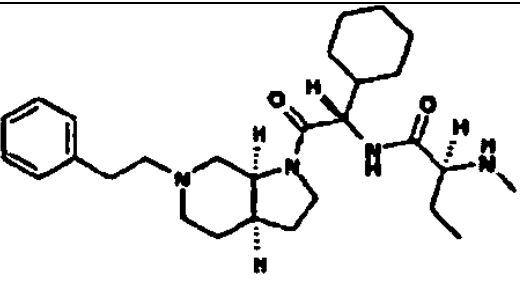
	<p>Ejemplo Referencia 38 MS ESI 478.7 (M+H)⁺</p>
	<p>Ejemplo Referencia 39 MS ESI 462.3 (M+H)⁺</p>
	<p>Ejemplo Referencia 40 MS ESI 462.3 (M+H)</p>
	<p>Ejemplo 41 MS ESI 437.3 (M+H)⁺</p>
	<p>Ejemplo 42 MS ESI 477.3 (M+H)⁺</p>

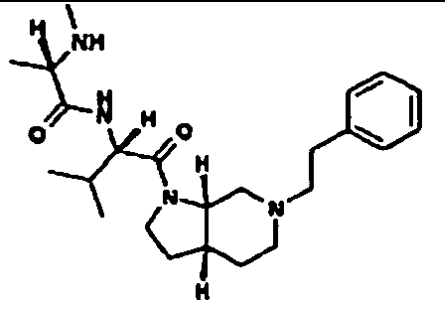
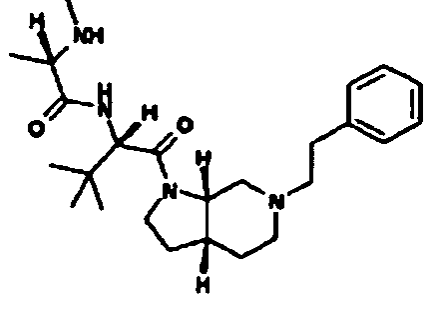
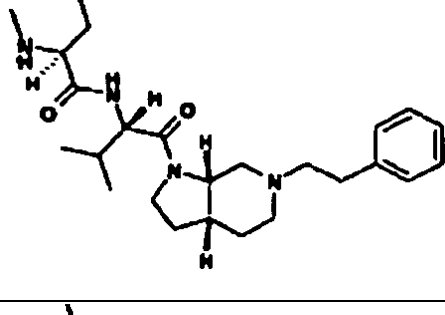
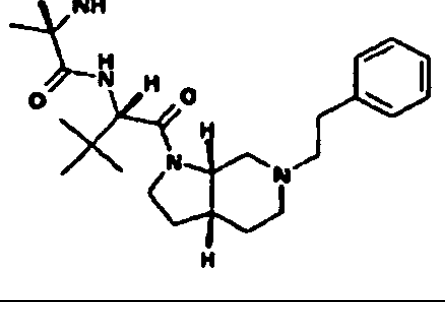
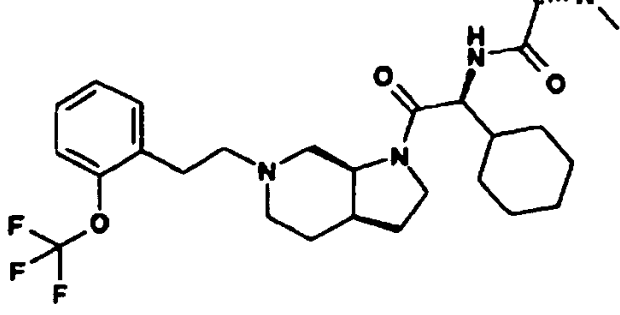
	<p>Ejemplo 43 MS ESI 477.3 (M+H)⁺</p>
	<p>Ejemplo 44 MS ESI 464.3 (M+H)⁺</p>
	<p>Ejemplo 45 MS ESI 464.3 (M+H)⁺</p>
	<p>Ejemplo Referencia 46 MS ESI 480.3 (M+H)⁺</p>
	<p>Ejemplo Referencia 47 MS ESI 480.3 (M+H)⁺</p>

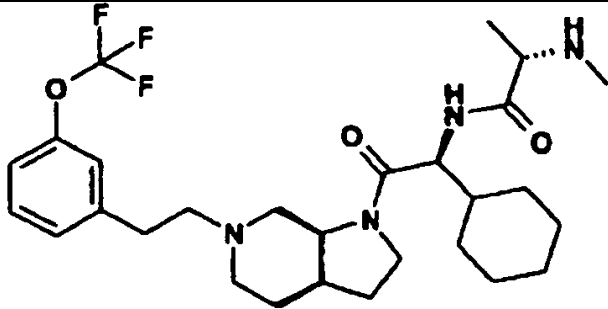
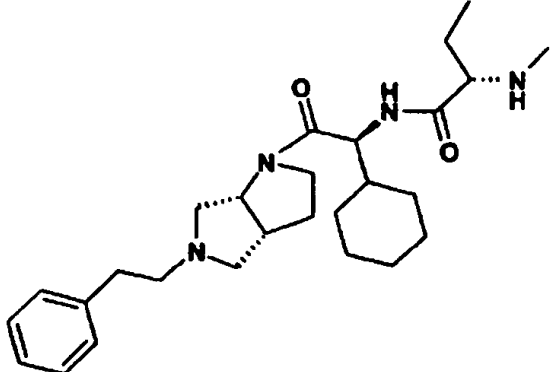
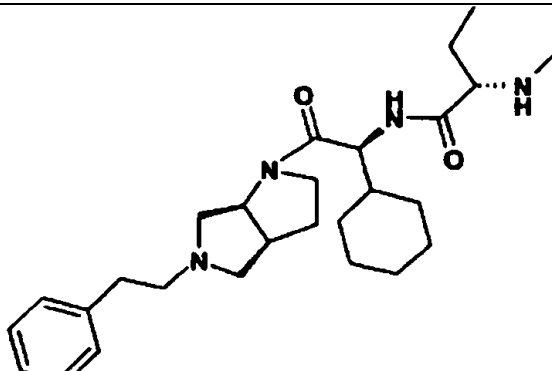
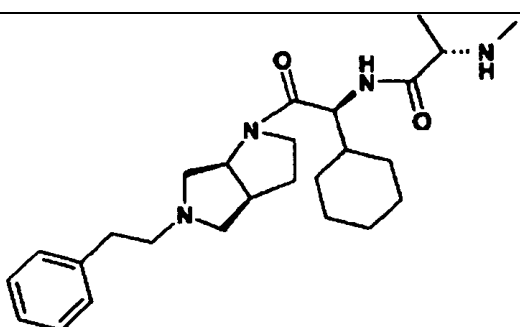
	Ejemplo Referencia 48 MS ESI 512.0 (M+H)+
	Ejemplo Referencia 49 MS ESI 454.3 (M+H)+
	Ejemplo Referencia 50 MS ESI 468.3 (M+H)+
	Ejemplo Referencia 51 MS ESI 454.3 (M+H)+
	Ejemplo Referencia 52 MS ESI 468.3 (M+H)+

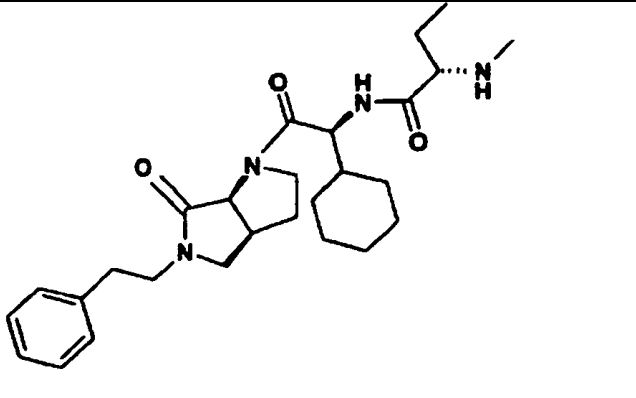
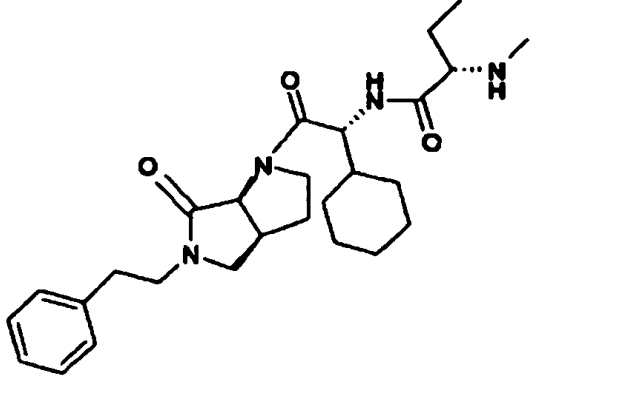
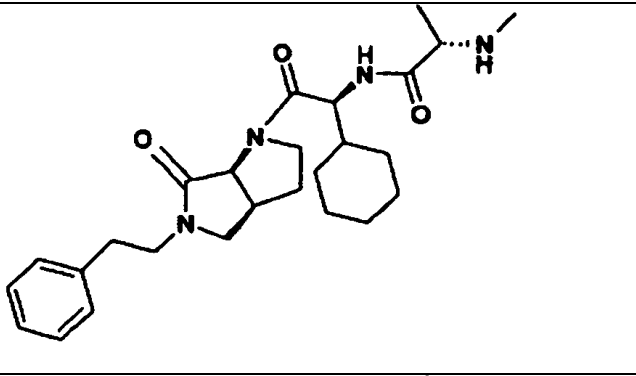
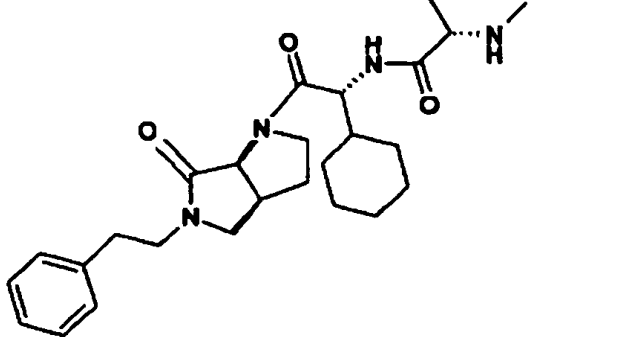
	Ejemplo Referencia 53 MS ESI 439 (M+H)+
	Ejemplo Referencia 54 MS ESI 453 (M+H)+
	Ejemplo Referencia 55 MS ESI 469.3 (M+H)+
	Ejemplo Referencia 56 MS ESI 523.2 (M+H)+

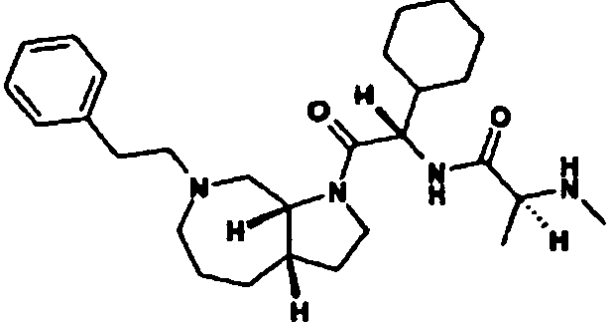
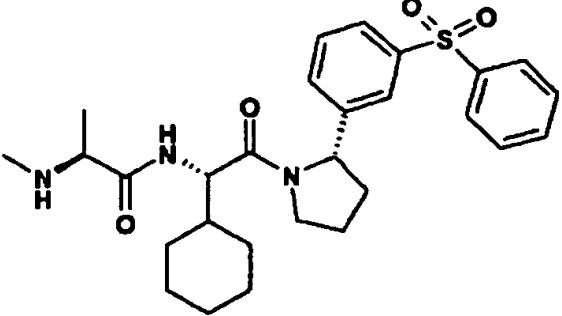
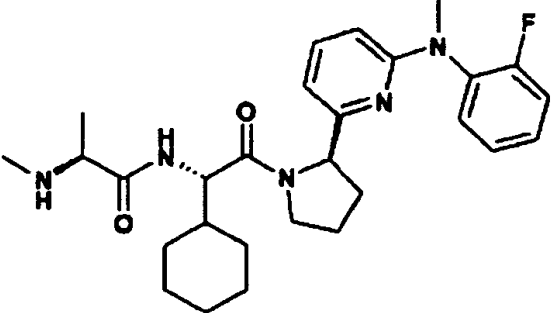
 <p>The chemical structure for Ejemplo Referencia 57 is a complex molecule. It features a central carbon atom bonded to a cyclohexane ring, a hydrogen atom, and two amide groups. One amide group is attached to a pyrrolidine ring, which is further substituted with a benzyl group and a cyclohexane ring. The other amide group is attached to a methyl group, which is also substituted with a hydrogen atom and a methyl group. The stereochemistry is indicated with wedges and dashes.</p>	<p>Ejemplo Referencia 57 MS ESI 511 (M+H)⁺</p>
 <p>The chemical structure for Ejemplo Referencia 58 is a complex molecule. It features a central carbon atom bonded to a cyclohexane ring, a hydrogen atom, and two amide groups. One amide group is attached to a pyrrolidine ring, which is further substituted with a benzyl group and a tert-butyl group. The other amide group is attached to a methyl group, which is also substituted with a hydrogen atom and a methyl group. The stereochemistry is indicated with wedges and dashes.</p>	<p>Ejemplo Referencia 58 MS ESI 485 (M+H)⁺</p>

	<p>Ejemplo Referencia 59 MS ESI 509 (M+H)⁺</p>
	<p>Ejemplo Referencia 60 MS ESI 826 (M+H)⁺</p>
	<p>Ejemplo Referencia 61 MS ESI 471.3 (M+H)⁺</p>
	<p>Ejemplo Referencia 62 MS ESI 469.4 (M+H)⁺</p>

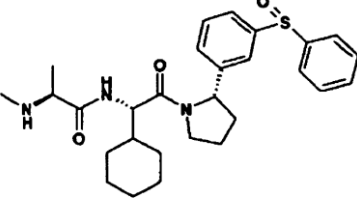
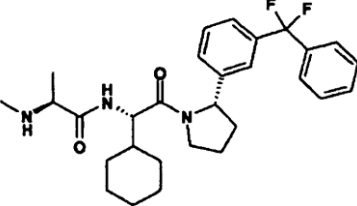
	Ejemplo Referencia 63 MS ESI 415.3 (M+H)+
	Ejemplo Referencia 64 MS ESI 443.4 (M+H)+
	Ejemplo Referencia 65 MS ESI 429.4 (M+H)+
	Ejemplo Referencia 66 MS ESI 429.4 (M+H)+
	Ejemplo Referencia 67 MS ESI 539.3 (M+H)+

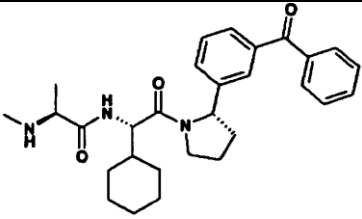
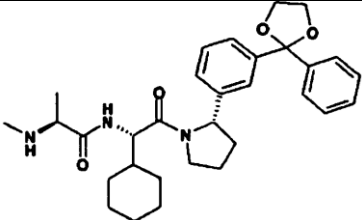
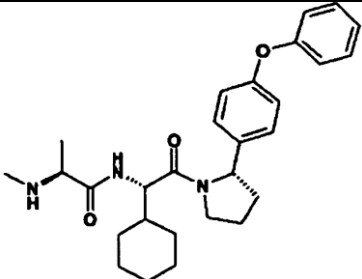
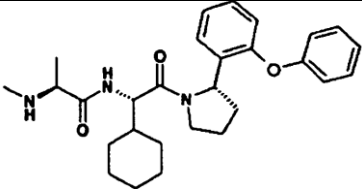
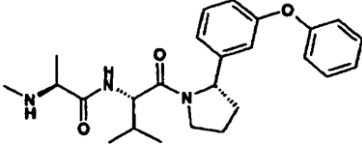
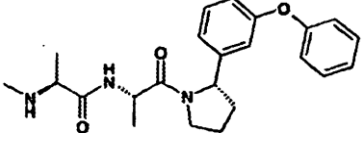
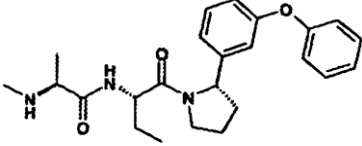
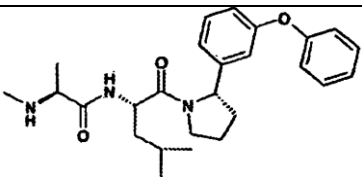
	Ejemplo Referencia 68 MS ESI 539.3 (M+H)+
	Ejemplo Referencia 69 MS ESI 455.3 (M+H)+
	Ejemplo Referencia 70 MS ESI 455.3 (M+H)+
	Ejemplo Referencia 71 MS ESI 441.3 (M+H)+

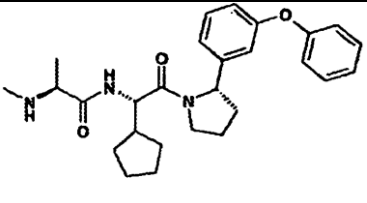
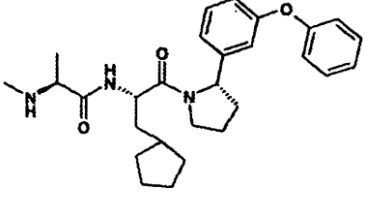
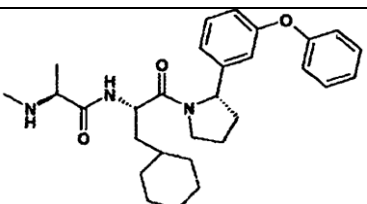
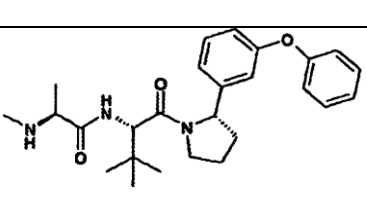
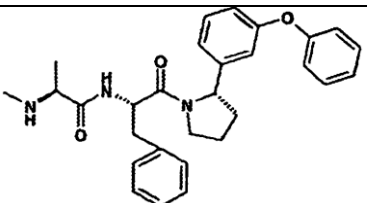
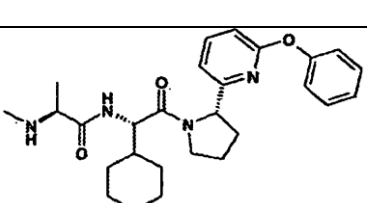
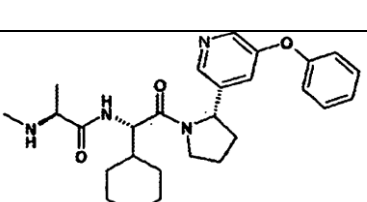
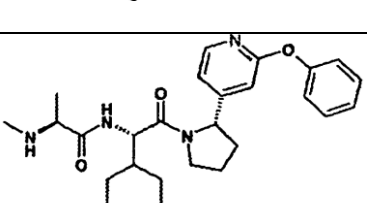
 <p>The structure shows a bicyclic core consisting of a pyrrolidine ring fused to a five-membered imidazolidinone ring. A benzyl group is attached to the nitrogen of the imidazolidinone ring. A cyclohexane ring is attached to the 2-position of the pyrrolidine ring. At the 3-position of the pyrrolidine ring, there is a chiral center with a hydrogen atom on a wedge and a carbonyl group on a dash. This carbonyl group is part of a side chain that includes a methyl group and a dimethylamino group.</p>	Ejemplo Referencia 72 MS ESI 469.3(M+H)+
 <p>The structure is identical to Ejemplo Referencia 72, but the chiral center at the 3-position of the pyrrolidine ring has a hydrogen atom on a dash and a carbonyl group on a wedge.</p>	Ejemplo Referencia 73 MS ESI 469.3 (M+H)+
 <p>The structure is identical to Ejemplo Referencia 72, with a hydrogen atom on a wedge and a carbonyl group on a dash at the 3-position of the pyrrolidine ring.</p>	Ejemplo Referencia 74 MS ESI 455.3 (M+H)+
 <p>The structure is identical to Ejemplo Referencia 73, with a hydrogen atom on a dash and a carbonyl group on a wedge at the 3-position of the pyrrolidine ring.</p>	Ejemplo Referencia 75 MS ESI 455.3 (M+H)+

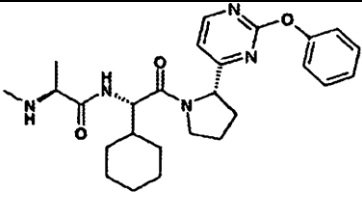
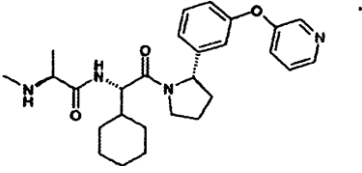
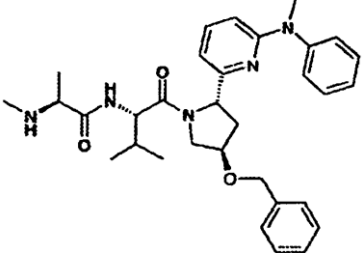
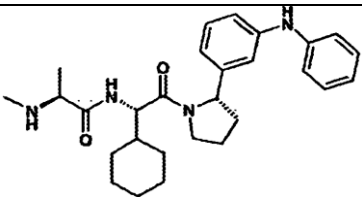
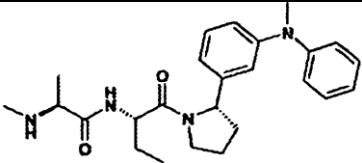
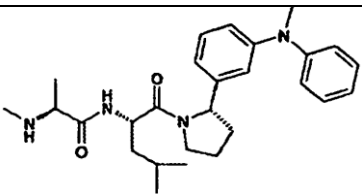
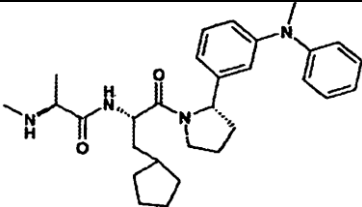
	<p>Ejemplo Referencia 76</p> <p>MS ESI 469.3 (M+H)⁺</p>
	<p>Ejemplo Referencia 77</p> <p>MS ESI 512.2 (M+H)⁺</p>
	<p>Ejemplo 78</p> <p>MS ESI 496.3 (M+H)⁺</p>

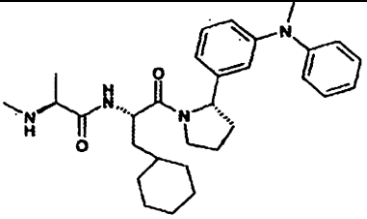
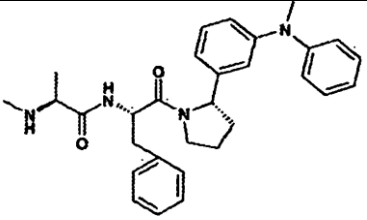
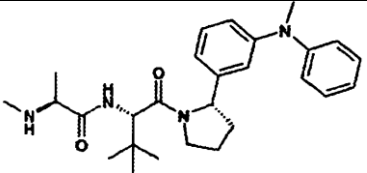
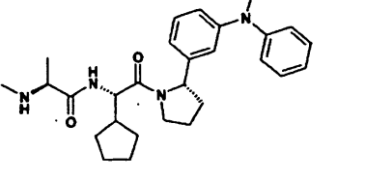
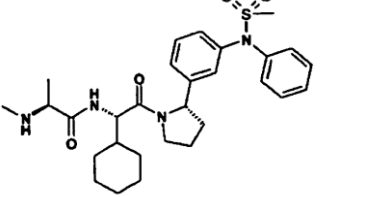
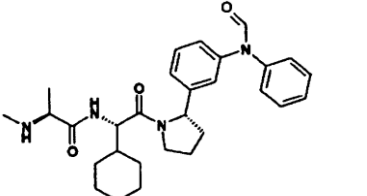
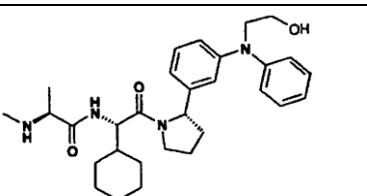
Compuestos adicionales dentro del alcance de la Fórmula I incluyen:

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

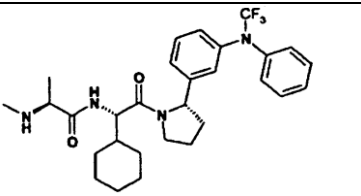
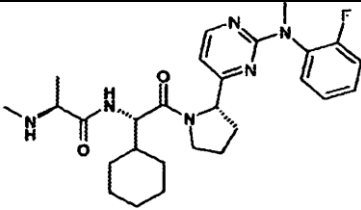
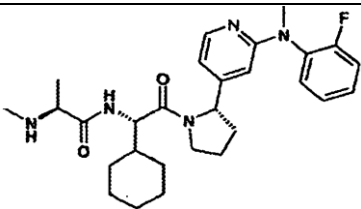
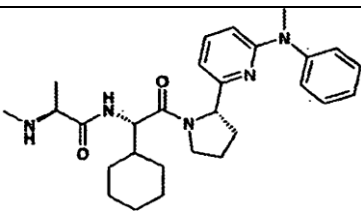
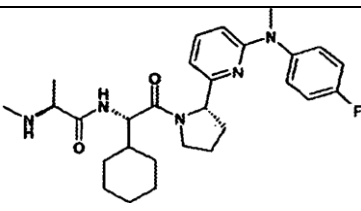
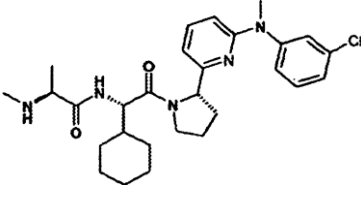
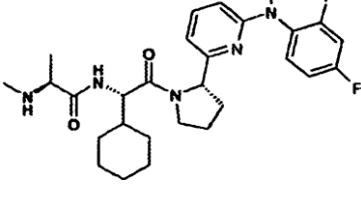
	<p>Ejemplo 81</p> <p>MS ESI 476 (M+H)+</p>
	<p>Ejemplo Referencia 82</p> <p>MS ESI 520 (M+H)+</p>
	<p>Ejemplo 83</p> <p>MS ESI 424 (M+H)+</p>
	<p>Ejemplo 84</p> <p>MS ESI 424 (M+H)+</p>
	<p>Ejemplo 85</p> <p>MS ESI 424 (M+H)+</p>
	<p>Ejemplo 86</p> <p>MS ESI 396 (M+H)+</p>
	<p>Ejemplo 87</p> <p>MS ESI 410 (M+H)+</p>
	<p>Ejemplo 88</p> <p>MS ESI 438 (M+H)+</p>

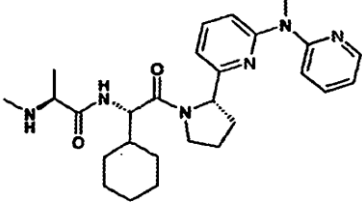
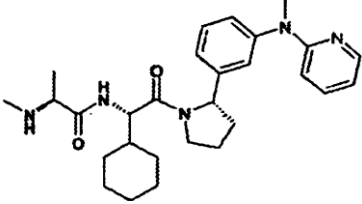
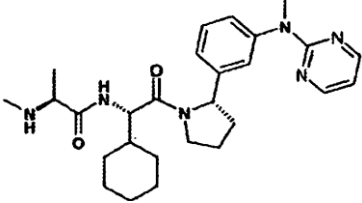
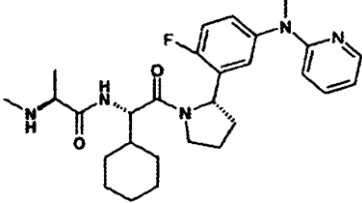
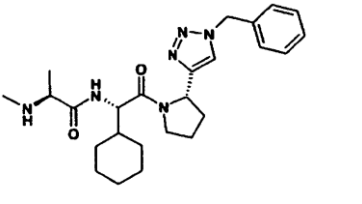
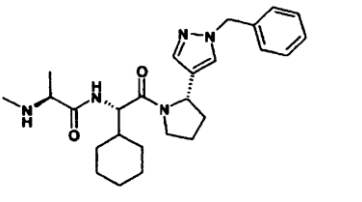
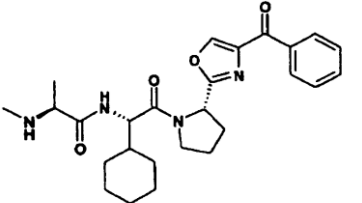
	Ejemplo 89 MS ESI 450 (M+H)+
	Ejemplo 90 MS ESI 464 (M+H)+
	Ejemplo 91 MS ESI 478 (M+H)+
	Ejemplo 92 MS ESI 438 (M+H)+
	Ejemplo 93 MS ESI 472 (M+H)+
	Ejemplo 94 MS ESI 465 (M+H)+
	Ejemplo 95 MS ESI 465 (M+H)+
	Ejemplo 96 MS ESI 465 (M+H)+

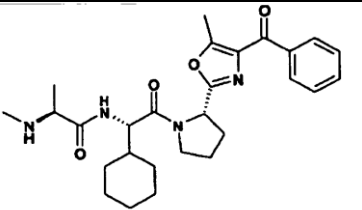
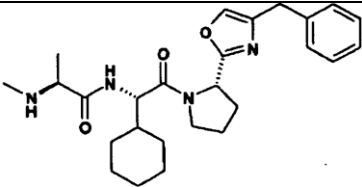
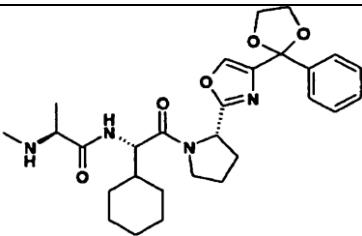
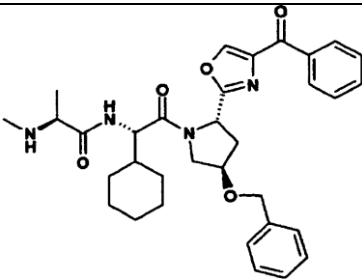
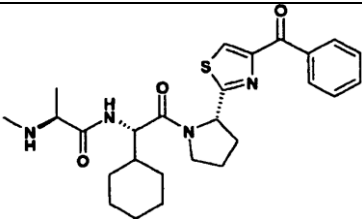
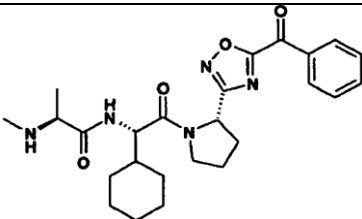
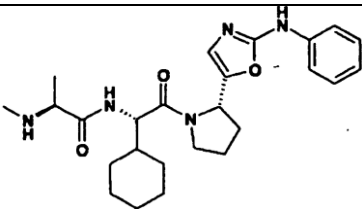
	<p>Ejemplo 97 MS ESI 466 (M+H)+</p>
	<p>Ejemplo 98 MS ESI 465 (M+H)+</p>
	<p>Ejemplo 99 MS ESI 529 (M+H)+</p>
	<p>Ejemplo 100 MS ESI 463 (M+H)+</p>
	<p>Ejemplo 101 MS ESI 409 (M+H)+</p>
	<p>Ejemplo 102 MS ESI 423 (M+H)+</p>
	<p>Ejemplo 103 MS ESI 451 (M+H)+</p>
	<p>Ejemplo 104 MS ESI 477 (M+H)+</p>

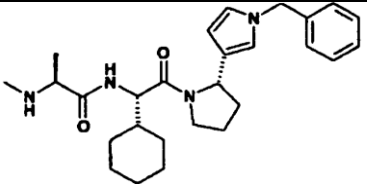
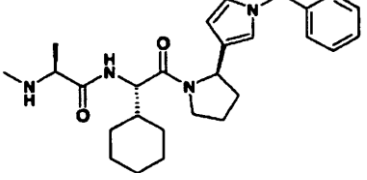
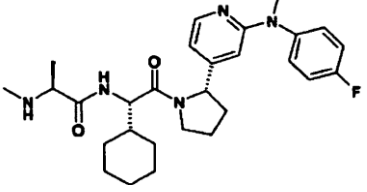
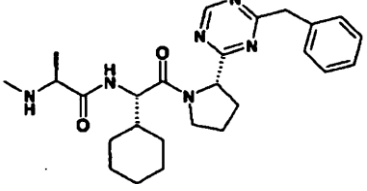
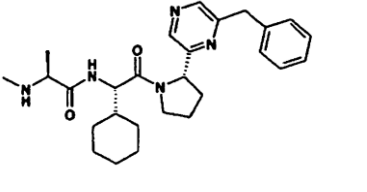
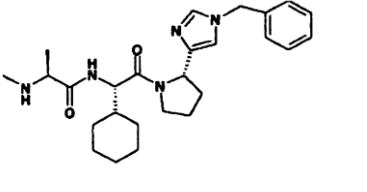
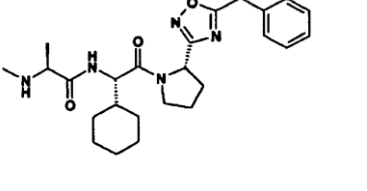
	Ejemplo 105 MS ESI 491 (M+H)+
	Ejemplo 106 MS ESI 485 (M+H)+
	Ejemplo 107 MS ESI 451 (M+H)+
	Ejemplo 108 MS ESI 463 (M+H)+
	Ejemplo 109 MS ESI 541 (M+H)+
	Ejemplo 110 MS ESI 491 (M+H)+
	Ejemplo Referencia 111 MS ESI 507 (M+H)+

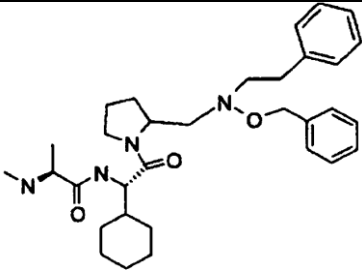
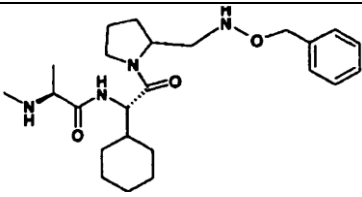
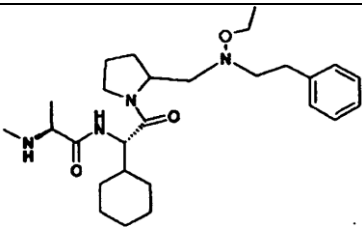
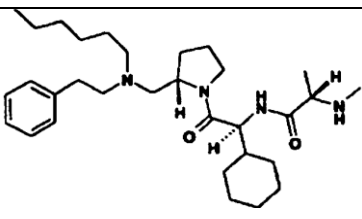
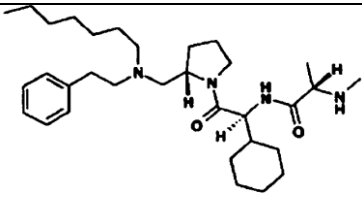
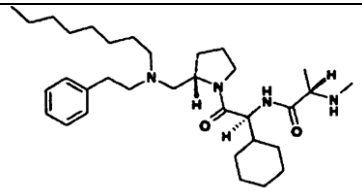
ES 2 396 195 T3

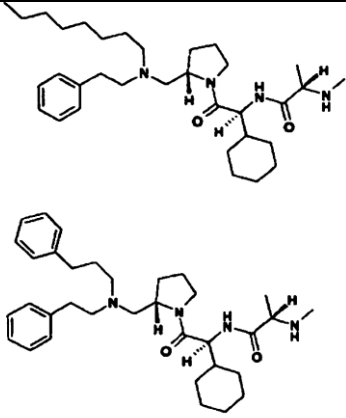
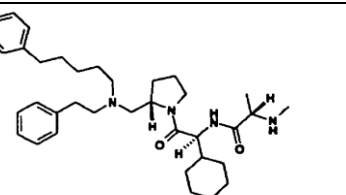
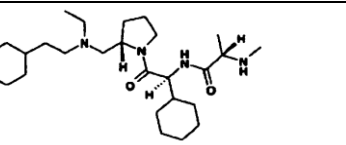
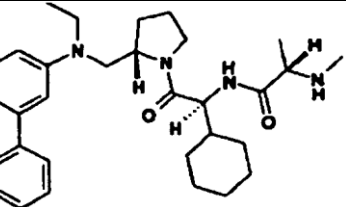
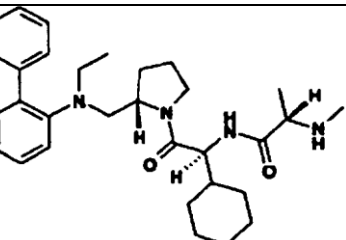
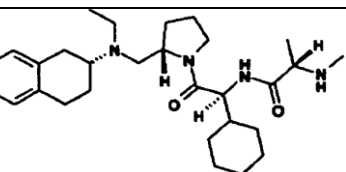
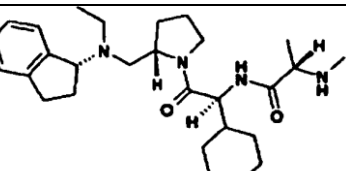
	<p>Ejemplo 112 MS ESI 531 (M+H)+</p>
	<p>Ejemplo 113 MS ESI 497 (M+H)+</p>
	<p>Ejemplo 114 MS ESI 496 (M+H)+</p>
	<p>Ejemplo 115 MS ESI 478 (M+H)+</p>
	<p>Ejemplo 116 MS ESI 496 (M+H)+</p>
	<p>Ejemplo 117 MS ESI 512 (M+H)+</p>
	<p>Ejemplo 118 MS ESI 514 (M+H)+</p>

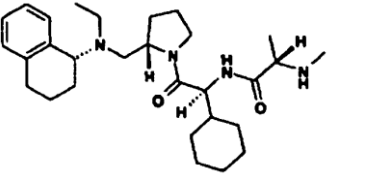
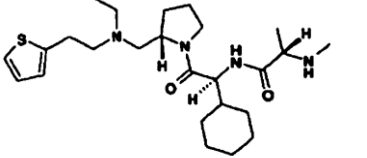
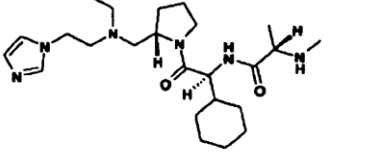
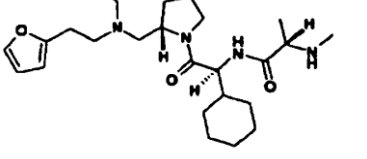
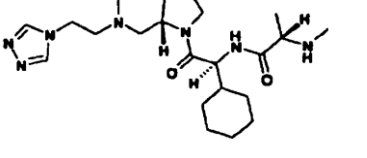
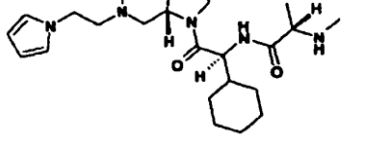
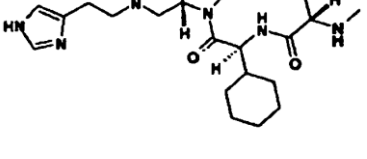
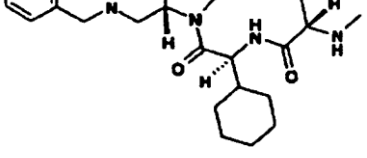
	<p>Ejemplo 119 MS ESI 479 (M+H)+</p>
	<p>Ejemplo 120 MS ESI 478 (M+H)+</p>
	<p>Ejemplo 121 MS ESI 479 (M+H)+</p>
	<p>Ejemplo 122 MS ESI 496 (M+H)+</p>
	<p>Ejemplo Referencia 123 MS ESI 453 (M+H)+</p>
	<p>Ejemplo Referencia 124 MS ESI 452 (M+H)+</p>
	<p>Ejemplo 125 MS ESI 467 (M+H)+</p>

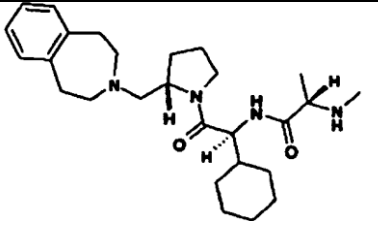
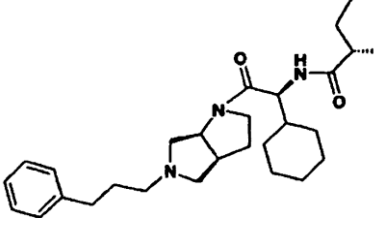
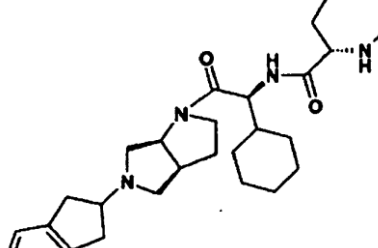
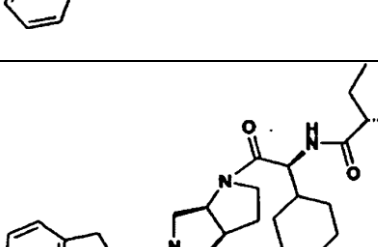
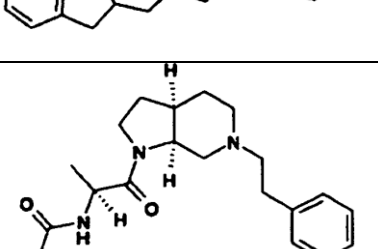
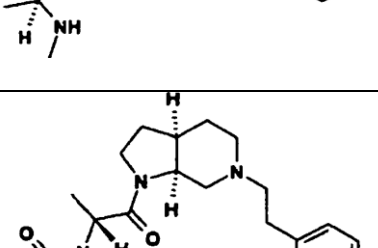
	<p>Ejemplo 126 MS ESI 481 (M+H)⁺</p>
	<p>Ejemplo Referencia 127 MS ESI 453 (M+H)⁺</p>
	<p>Ejemplo Referencia 128 MS ESI 511 (M+H)⁺</p>
	<p>Ejemplo 129 MS ESI 573 (M+H)⁺</p>
	<p>Ejemplo 130 MS ESI 483 (M+H)⁺</p>
	<p>Ejemplo 131 MS ESI 468 (M+H)⁺</p>
	<p>Ejemplo 132 MS ESI 454 (M+H)⁺</p>

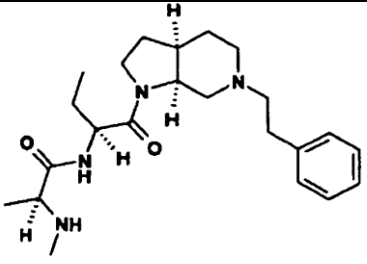
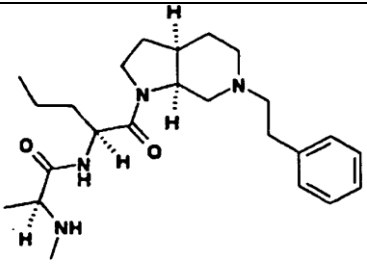
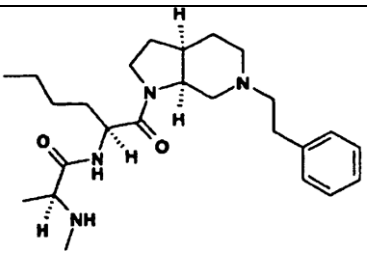
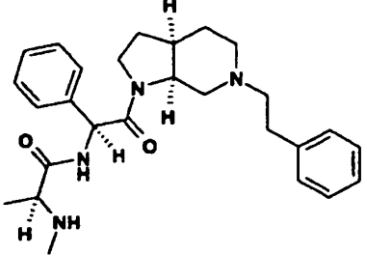
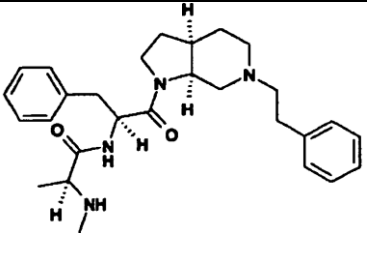
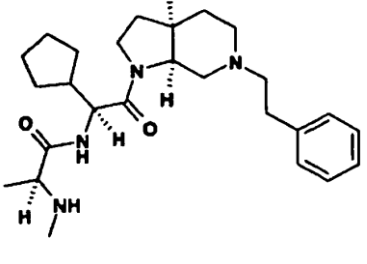
	Ejemplo Referencia 133 MS ESI 451 (M+H)+
	Ejemplo Referencia 134 MS ESI 451 (M+H)
	Ejemplo 135 MS ESI 510 (M+H)+
	Ejemplo Referencia 136 MS ESI 465 (M+H)
	Ejemplo Referencia 137 MS ESI 464 (M+H)+
	Ejemplo Referencia 138 MS ESI 452 (M+H)+
	Ejemplo Referencia 139 MS ESI 454 (M+H)+

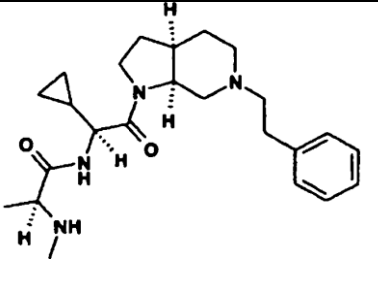
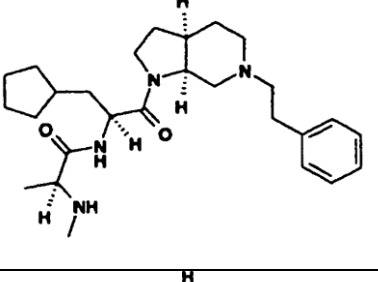
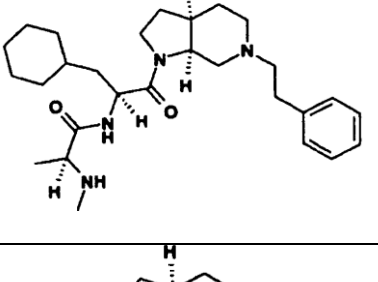
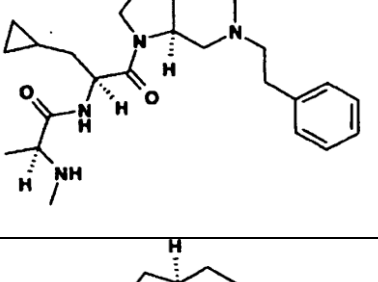
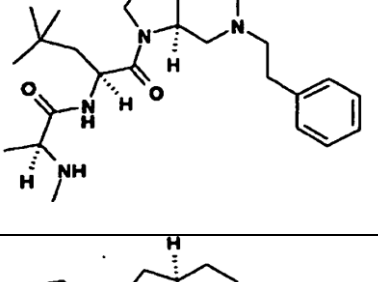
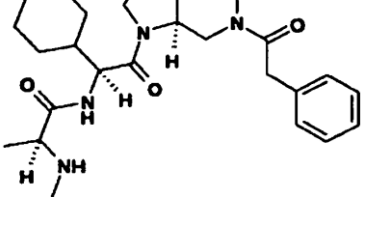
	<p>Ejemplo Referencia 140</p> <p>MS ESI 535 (M+H)+</p>
	<p>Ejemplo Referencia 141</p> <p>MS ESI 405 (M+H)+</p>
	<p>Ejemplo Referencia 142</p> <p>MS ESI 473 (M+H)+</p>
	<p>Ejemplo Referencia 143</p> <p>MS ESI 513 (M+H)+</p>
	<p>Ejemplo Referencia 144</p> <p>MS ESI 527 (M+H)+</p>
	<p>Ejemplo Referencia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

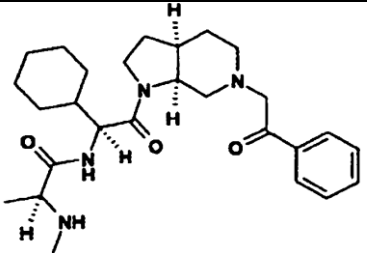
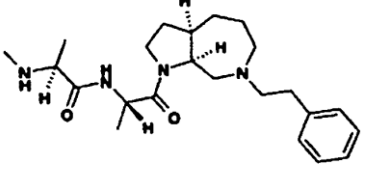
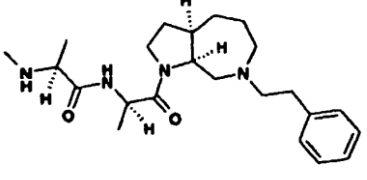
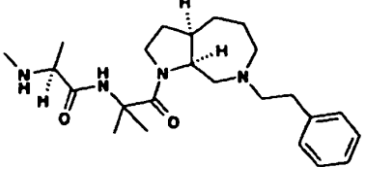
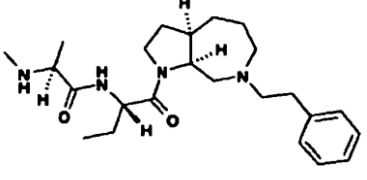
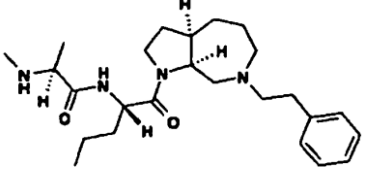
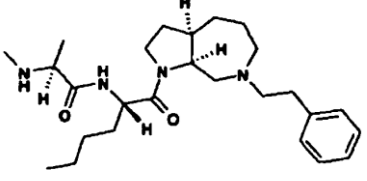
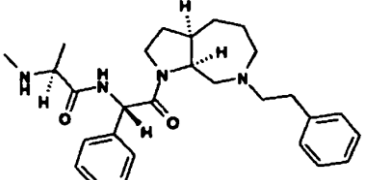
	<p>Ejemplo Referencia 146</p> <p>MS ESI 547 (M+H)⁺</p>
	<p>Ejemplo Referencia 147</p> <p>MS ESI 575 (M+H)⁺</p>
	<p>Ejemplo Referencia 148</p> <p>MS ESI 453 (M+H)⁺</p>
	<p>Ejemplo Referencia 149</p> <p>MS ESI 505 (M+H)⁺</p>
	<p>Ejemplo Referencia 150</p> <p>MS ESI 505 (M+H)⁺</p>
	<p>Ejemplo Referencia 151</p> <p>MS ESI 483 (M+H)⁺</p>
	<p>Ejemplo Referencia 152</p> <p>MS ESI 469 (M+H)⁺</p>

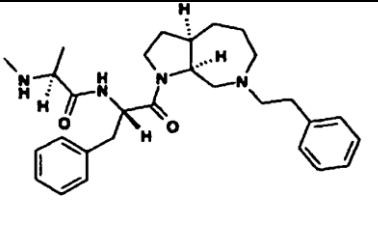
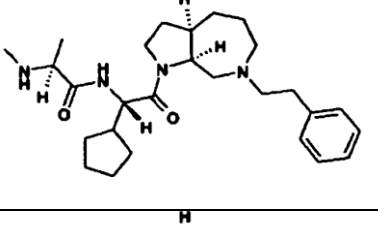
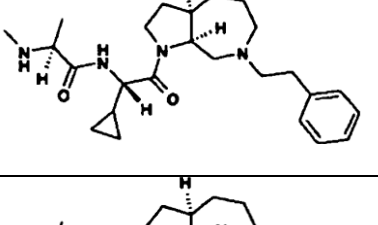
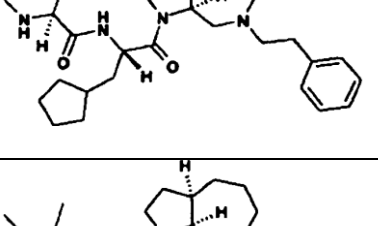
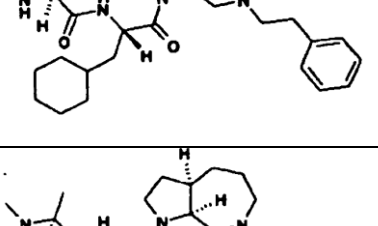
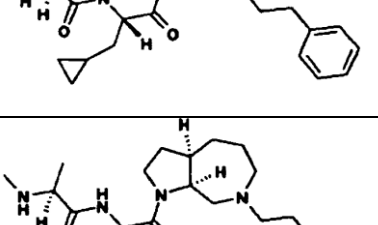
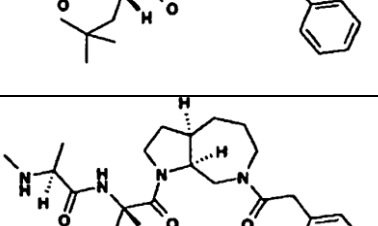
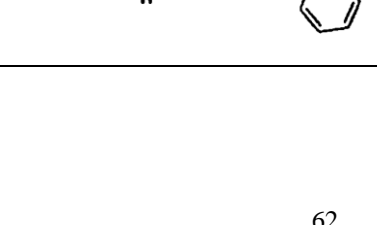
	Ejemplo Referencia 153 MS ESI 483 (M+H)+
	Ejemplo Referencia 154 MS ESI 463 (M+H)+
	Ejemplo Referencia 155 MS ESI 447 (M+H)+
	Ejemplo Referencia 156 MS ESI 447 (M+H)+
	Ejemplo Referencia 157 MS ESI 448 (M+H)+
	Ejemplo Referencia 158 MS ESI 446 (M+H)+
	Ejemplo Referencia 159 MS ESI 447 (M+N)+
	Ejemplo Referencia 160 MS ESI 441 (M+H)+

	Ejemplo Referencia 161 MS ESI 455 (M+H)+
	Ejemplo Referencia 162 MS ESI 469 (M+H)+
	Ejemplo Referencia 163 MS ESI 467 (M+H)+
	Ejemplo Referencia 164 MS ESI 481 (M+H)+
	Ejemplo Referencia 165 MS ESI 487 (M+H)+
	Ejemplo Referencia 166 MS ESI 387 (M+H)+

	Ejemplo Referencia 167 MS ESI 401 (M+H)+
	Ejemplo Referencia 168 MS ESI 415 (M+H)+
	Ejemplo Referencia 169 MS ESI 429 (M+H)+
	Ejemplo Referencia 170 MS ESI 449 (M+H)+
	Ejemplo Referencia 171 MS ESI 463 (M+H)+
	Ejemplo Referencia 172 MS ESI 441 (M+H)+

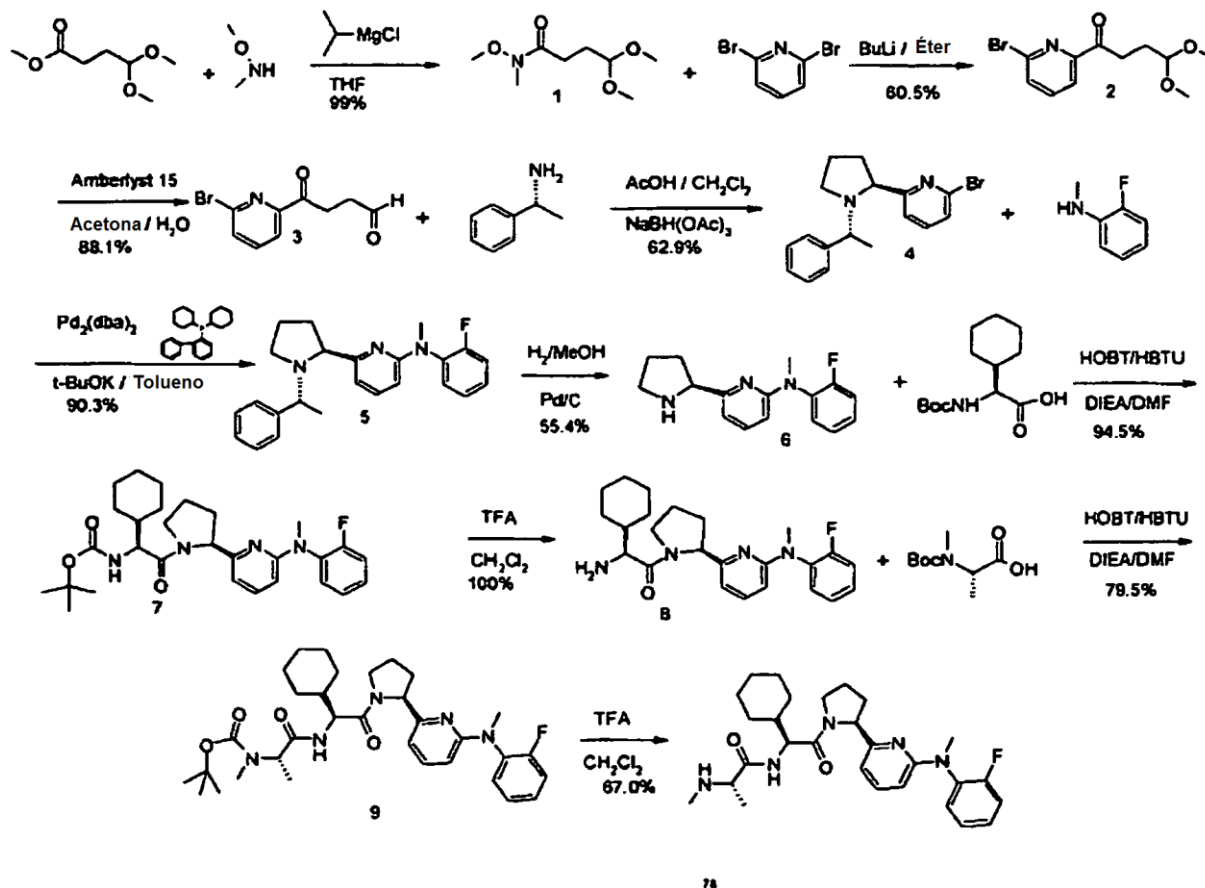
	Ejemplo Referencia 173 MS ESI 413 (M+H)+
	Ejemplo Referencia 174 MS ESI 455 (M+H)+
	Ejemplo Referencia 175 MS ESI 469 (M+H)+
	Ejemplo Referencia 176 MS ESI 427 (M+H)+
	Ejemplo Referencia 177 MS ESI 443 (M+H)+
	Ejemplo Referencia 178 MS ESI 469 (M+H)+

	Ejemplo Referencia 179 MS ESI 469 (M+H)+
	Ejemplo Referencia 180 MS ESI 401 (M+H)+
	Ejemplo Referencia 181 MS ESI 401 (M+H)+
	Ejemplo Referencia 182 MS ESI 415 (M+H)+
	Ejemplo Referencia 183 MS ESI 415 (M+H)+
	Ejemplo Referencia 184 MS ESI 429 (M+H)+
	Ejemplo Referencia 185 MS ESI 443 (M+H)+
	Ejemplo Referencia 186 MS ESI 463 (M+H)+

	Ejemplo Referencia 187 MS ESI 477 (M+H)+
	Ejemplo Referencia 188 MS ESI 455 (M+H)+
	Ejemplo Referencia 189 MS ESI 427 (M+H)+
	Ejemplo Referencia 190 MS ESI 469 (M+H)+
	Ejemplo Referencia 191 MS ESI 483 (M+H)+
	Ejemplo Referencia 192 MS ESI 441 (M+H)+
	Ejemplo Referencia 193 MS ESI 457 (M+H)+
	Ejemplo Referencia 194 MS ESI 415 (M+H)+

Ejemplo 195

(S)-N-[(S)-1-Ciclohexil-2-((R)-2-{6-[(2-fluoro-fenil)-metil-amino]-piridin-2-il}-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-2-metilamino-propionamida (**78**)



5 4,4,N-Trimetoxi-N-metil-butiramida (1)

A una solución de metil 4,4-dimetoxi-butirato (4.99 g, 30.8 mmoles) y N,O-dimetilhidroxilamina HCl (4.65g, 47.68 mmol) en 60 mL de THF a -20 °C, se le adiciona isopropil magnesio cloruro (46 mL, 92.28 mmol, 2.0M en THF) manteniendo la temperatura por debajo de -20 °C. Después de agitar a -10 °C, durante 30 min, la mezcla de reacción se apaga con 50 mL de agua y se extrae con 3 x 80 mL de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ y se filtran a través de un tapón de silica gel corto. La solución se concentra para proporcionar 4,4,N-Trimetoxi-N-metil-butiramida (5.9 g, 99%) como un líquido de color pálido. M/Z=191.0

10

N-[1-Et-(Z)-ilideno-6,5-dimetoxi-2-oxo-pentil]-acrilimidoil bromuro (2)

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

15

20 N-[1-Et-(Z)-ilideno-2,5-dioxo-pentil]-acrilimidoil bromuro (3)

A una solución de N-[1-Et-(Z)-ilideno-5,5-dimetoxi-2-oxo-pentil] acrilimidoil bromuro (7.0 g, 28.9 mmol) en una solución de acetona (30 mL) y agua (1.5 mL) a temperatura ambiente, se le adiciona Amberlyse-15 (20 g). Después de agitar mecánicamente durante 3 hr a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtra. Las cuentas de resina se lavan con acetona (contiene 10% de Et3N). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y purificaron por cromatografía (Hexano/EtOAc : 70/30) para producir N-[1-Et-(Z)-ilideno-2,5-dioxo-pentil]-acrilimidoil bromuro (5.18 g, 88.1%) como un líquido de color amarillo claro. M/Z=421, 243.9 [M+1]

25

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

5 A una solución de N-[1-Eth-(Z)-ilideno-2,5-dioxo-pentil]-acrilimidoil bromuro (1.0 g, 4.1 mmol) y R(+)- α -metilbencilamina (0.5 g, 4.1 mmol) en 17 mL de CH₂Cl₂ a -70 °C, se le adiciona ácido acético (0.6 mL) y triacetoxiborohidruro de sodio (1.74 g, 8.2 mmol). Después de agitar a -70 °C, durante 40 min, el baño de hielo seco se retira, y la solución de reacción se calienta a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se apaga con 20 mL de agua y se extrae con 3 x 30 mL de CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y purificaron por 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 un líquido de color amarillo claro. M/Z=332.7 [M+1]

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

15 A una solución de 2-Bromo-6-[(S)-1-((R)-1-fenil-etil)-pirrolidin-2-il]-piridina (86.5 mg, 2.57 mmol), 2-fluometilaniolina (64.7 mg, 5.14 mmol) y 2-(di-ciclohexilfosfino)-bifenil (38.5 mg, 0.13 mmol) en 20 mL de tolueno a temperatura ambiente, se le adiciona Pd₂(dba)₃ (117.6 mg, 0.13 mmol). La mezcla de reacción se agita a 80 °C, durante 2 hrs, y a continuación se enfría a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra a través de celite, 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 concentraron y purificaron por cromatografía (CH₂Cl₂/MeOH : 97/3) para proporcionar (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 un sólido pálido. M/Z=376.0 [M+1]

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

20 (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 mmoles) se disuelve 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 H₂ (1 atm) de un tanque durante 24 horas. Después de desgasificar con vacío, la mezcla de reacción se filtra para eliminar el catalizador. El producto crudo se purifica mediante HPLC de fase reversa para proporcionar la (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 un aceite de color amarillo. M/Z=272.07 [M+1]

Ter-butil éster del 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-etilo]-carbámico (7)

30 A una solución de Boc-L-a-ciclohexilglicina (204 mg, 0.79 mmol) en 5 mL de DMF a temperatura ambiente, se le adiciona lentamente diisopropiletilamina (0.58 mL, 3.3 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente, durante 20 minutos, se adiciona a la mezcla de reacción una solución de HOBT (116 mg, 0.86 mmol) y HBTU (325 mg, 0.86 mmol) en DMF (5 mL), y la solución se transfiere a otro matraz que contiene (Z)-N-(2-Fluoro-fenil)-N-metil-N'-[(S)-1-pirrolidin-2-yl-prop-2-en-(E)-ilideno]-propenamidina (180 mg, 0.66 mmol). Después de agitar 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 CH₂Cl₂ (10 mL) y se seca sobre Na₂SO₄, y se purifica por cromatografía (CH₂Cl₂/MeOH:97/3) para proporcionar el Ter-butil éster del 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-etilo]-carbámico (320 mg, 94.5%) como un 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)-ilideno]-N-(2-fluoro-fenil)-N-metil-propenamidina, (8)

40 A una solución del Ter-butil éster del 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-etilo]-carbámico (320 mg, 0.63 mmol) en CH₂Cl₂ (3 mL) a -20 °C, se le adiciona lentamente TFA (5 mL, enfriada previamente a -20 °C). Después de agitar a 0 °C, durante 30 min, la mezcla de reacción se concentra para eliminar la mayoría de TFA. El residuo se disuelve en 20 mL de CH₂Cl₂, y se neutraliza con 10% de NH₄OH a PH=8. La solución se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra para proporcionar la (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-propenamidina (260 mg, cuantitativos), como un goma pálida sin otra purificación para la siguiente etapa de reacción. M/Z=411.2 [M+1]

Ter-butil éster del ácido [(S)-1-[E(S)-1-Ciclohexil-2-((S)-2-{6-[(2-fluoro-fenil)-metil-amino]-piridin-2-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxoetilcarbamoil]-etil]-metil-carbámico (9)

50 A una solución de Boc-N-metil-L-a-alanina (155 mg, 0.76 mmol) en 5 mL de DMF a temperatura ambiente, se le adiciona lentamente diisopropiletilamina (0.58 mL, 3.3 mmol). Después de agitar a 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 le adiciona 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-

5 acetil)-pirrolidin-2-il]-prop-2-en-(E)-ilideno]-N-(2-fluoro-fenil)-N-metil-propenamidina (260 mg, 0.63 mmol). Después de agitar 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 CH₂Cl₂ (10 mL) y se seca sobre Na₂SO₄, y se purifica por cromatografía (CH₂Cl₂/MeOH:97/3) para proporcionar el ter-butil éster del 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-carbamico (300 mg, 79.5%) como un goma pálida. M/Z=596.2[M+1]

(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)

10 A una solución del ter-butil éster del ácido {(S)-1-[(S)-1-Ciclohexil-2-((S)-2-{6-[(2-fluoro-fenil)-metilamino]-piridin-2-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etilcarbamoil]-etil)-metil-carbamico (300 mg, 0.50 mmol) en CH₂Cl₂ (1 mL) a -20 °C se le adiciona lentamente TFA (5 ML, enfriada previamente a -20 °C). Después de agitar a 0 °C, durante 30 min, la mezcla de reacción se concentra y se purifica por HPLC preparativa (Columna: Waters Sunfire prep C18 30 x 100 mm; Fase móvil: condición isocrática, CH₃CN 28%/H₂O. 72% con 0.1% de TFA; Velocidad de flujo: 45 mL/min) para proporcionar la (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 una sal de TFA sólida de color blanco. (HR Masa M/Z=496.3069 [M+1]).

Con el fin de determinar la capacidad de los compuestos de la invención para unir el bolsillo de unión de péptido BIR3 se utilizan un ELISA y un ensayo basado en las células.

Elisa

20 Los compuestos se incuban con proteína de fusión GST-BIR3 y péptido SMAV biotinilado (AVPFAQK) en placas de 96 pozos cubiertas con estreptavidina. Para el Elisa XIAP BIR3 Smac, se utiliza una fusión GST-BIR3 que contiene 248-358 aminoácidos de XIAP. Para el Elisa CLAP1 BIR3 Smac, se utiliza una fusión GST-BIR3 que contiene 259-364 aminoácidos de CIAP1. Después de una incubación de 30 minutos, los pozos se lavan exhaustivamente. La proteína de fusión GST-BIR3 restante es monitoreada mediante un ensayo de ELISA que implica, primero una incubación con anticuerpos cabra anti-GST seguido por el lavado y la incubación con anticuerpos anti-cabra conjugados con fosfatasa alcalina. La señal se amplifica utilizando Attophos (Promega) y se lee con Cytoflour Ex 450nm/40 y Em 580nm. Las IC₅₀s corresponden a la concentración de compuesto que desplaza la mitad de la señal GST-BIR3. La IC₅₀ para Smac no-biotinilado es 400 nM. Los valores de IC₅₀ de los compuestos enumerados en la Tabla 1, en el ensayo de ELISA descrito varían entre 0.005 - 10 mM.

30 Ensayo de Proliferación Celular

La capacidad de los compuestos para inhibir el crecimiento de Células tumorales *in vitro* se monitorea utilizando el Ensayo de Proliferación Celular No-Radioactivo CellTiter 96® AQuous (Promega). Este ensayo está compuesto por soluciones de un compuesto de tetrazolio novedoso [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-6-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H- tetrazolio, sal interna; MTS] y un reactivo de acoplamiento de electrones (metosulfato de fenazina) PMS. MTS es bioreducido por las células en un producto formazan, la absorbancia de la cual se mide a 490nm. La conversión de MTS en el producto formazan soluble acuoso se logra mediante las enzimas deshidrogenasas encontradas en las células metabólicamente activas. La cantidad del producto formazan determinada por la cantidad de 490nm de absorbancia es directamente proporcional con el número de células vivas en el cultivo. Los valores de IC₅₀ de los compuestos enumerados en la Tabla 1, en el ensayo de células descrito varían entre 0.005 - 50 mM.

40 **Ejemplo 196**

Comprimidos 1, que comprenden los compuestos de la fórmula (I)

Los comprimidos, que comprenden, como ingrediente activo, 50 mg de cualquiera de los compuestos de fórmula (I), mencionados en los Ejemplos precedentes 9-194 de la siguiente composición, se preparan utilizando métodos rutinarios:	
<u>Composición:</u>	
Ingrediente Activo	50 mg
Almidón de trigo	60 mg

(continuación)

Los comprimidos, que comprenden, como ingrediente activo, 50 mg de cualquiera de los compuestos de fórmula (I), mencionados en los Ejemplos precedentes 9-194 de la siguiente composición, se preparan utilizando métodos rutinarios:	
<u>Composición:</u>	
Lactosa	50 mg
Silica coloidal	5 mg
Talco	9 mg
Estearato de magnesio	1 mg
Total	175 mg

5 Fabricación: El ingrediente activo se combina con parte del almidón de trigo, la lactosa y la silica coloidal y la mezcla se presiona a través de un tamiz. Otra parte del almidón de trigo se mezcla con la 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 débilmente plástica.

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

10 **Ejemplo 197**

Comprimidos 2, que comprenden los compuestos de la fórmula (I)

Comprimidos, que comprenden, como ingrediente activo, 100 mg de cualquiera de los compuestos de fórmula (I) de los Ejemplos 9-194 , se preparan con la siguiente composición, siguiendo procedimientos estándar:	
<u>Composición:</u>	
Ingrediente Activo	100 mg
Lactosa cristalina	240 mg
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 mediante medios de una máquina tableteadora (Korsch EKO, Stempeldurchmesser 10 mm).

Ejemplo 198

Cápsulas

Cápsulas, que comprenden, como ingrediente activo, 100 mg de cualquiera de los compuestos de fórmula (I) proporcionados en los Ejemplos 9-194, de la siguiente composición se preparan de acuerdo con procedimientos estándar:

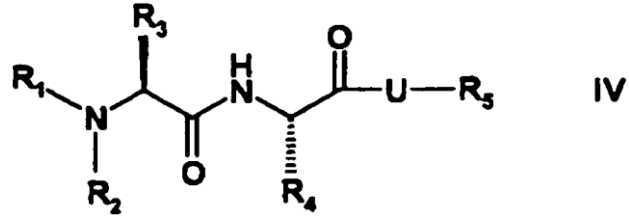
<u>Composición:</u>	
Ingrediente Activo	100 mg
Avicel	200 mg
PVPPXL	15 mg
Aerosil	2 mg
Estearato de magnesio	1.5 mg
Total	318.5 mg

5

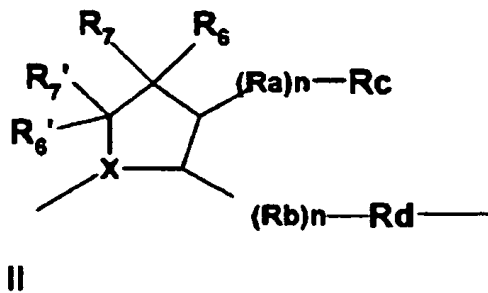
La fabricación se realiza mediante la mezcla de los componentes y el llenado de estos en las cápsulas de gelatina dura, tamaño 1.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (IV)



5 en donde U es:



y en donde

(a) R₁ y R₃ son metilo o etilo;

10 R₂ es H, metilo, etilo, clorometilo, diclorometilo o trifluorometilo;

R₄ es alquilo C₁-C₄; cicloalquilo C₃-C₇; cicloalquilo C₃-C₇-alquilo C₁-C₇; fenil-alquilo C₁-C₇ o arilo, R₅ es H;

U tiene la estructura de fórmula II, en donde

X es N;

R₆, R'₆, R₇, y R'₇ son H; o R₆ es -C(O)-alquilo C₁-C₄-fenilo y R'₆, R₇, y R'₇ son H;

15 n es 0, de modo que (Ra)_n y (Rb)_n ambos indican un enlace;

R_c es H;

R_d es Ar₁-D-Ar₂, en donde Ar₁ y Ar₂ son fenilo o het sustituidos o no sustituidos:

y D es N(Rh), donde Rh es H, Me, -CHO, -SO₂, -C(O), -CHOH, -CF₃ o -SO₂CH₃;

o en donde

20 (b) R₁ y R₃ son metilo o etilo;

R₂ es H, metilo, etilo, clorometilo, diclorometilo o trifluorometilo;

R₄ es alquilo C₁-C₄; cicloalquilo C₃-C₇; cicloalquilo C₃-C₇-alquilo C₁-C₇; fenil-alquilo C₁-C₇ o arilo;

R₅ es H;

U tiene la estructura de fórmula II, en donde

X es N;

R₆, R'₆, R₇, y R'₇ son H;

n es 0, de modo que (Ra)_n y (Rb)_n ambos indican un enlace;

5 R_c es H;

R_d es Ar₁-D- Ar₂, en donde Ar₁ y Ar₂ son fenilo o het sustituidos o no sustituidos;

y D es -O-;

o en donde

(c) R₁ y R₃ son metilo o etilo;

10 R₂ es H, metilo, etilo, clorometilo, diclorometilo o trifluorometilo;

R₄ es alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₇

R₅ es H;

U tiene la estructura de fórmula II, en donde

X es N;

15 R₆, R'₆, R₇, y R'₇ son H;

n es 0, de modo que (Ra)_n y (Rb)_n ambos indican un enlace;

R_c es H;

R_d es Ar₁-D- Ar₂;

Ar₁ y Ar₂ son fenilo o het sustituidos o no sustituidos;

20 y D es C(O);

en donde

"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 al menos un anillo heterocíclico de 5-7 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S, en donde dicho anillo heterocíclico o sistema de anillo fusionado es no sustituido o sustituido en un átomo de carbono o nitrógeno;

25

o una sal de estos farmacéuticamente aceptable.

2. Un compuesto de fórmula (IV), como se reivindica en la reivindicación 1, en donde D es N(Rh), y R₄ es metilo, etilo, butilo, isopropilo, t-butilo, ciclohexilo, CH₂-ciclopentilo, -CH₂-ciclohexilo, - CH₂-ciclopropilo, fenilo o -CH₂-fenilo.

3. Un compuesto de fórmula (IV), como se reivindica en la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde D es N(Rh), y Ar₁ y Ar₂ son fenilo o het sustituidos o no sustituidos, en donde dicho het es sustituido o no sustituido por una triazina, pirimidina, piridina, oxazol, 2,4-difluorofenil, Cl-fenil o fluorofenil.

30

4. Un compuesto de fórmula (IV), como se reivindica en la reivindicación 1, en donde D es -O- y R₄ es metilo, etilo, butilo, isopropilo, t-butilo, ciclohexilo, -CH₂-ciclopentilo, -CH₂-ciclohexilo, -CH₂-ciclopropilo, fenilo o -CH₂-fenilo.

5. Un compuesto de fórmula (IV), como se reivindica en la reivindicación 1 o la reivindicación 4, en donde D es -O- y Ar₁ y Ar₂ son fenilo o het sustituidos o no sustituidos, en donde dicho het es sustituido o no sustituido por una pirimidina, piridina, oxazol o 2- metiloxazol

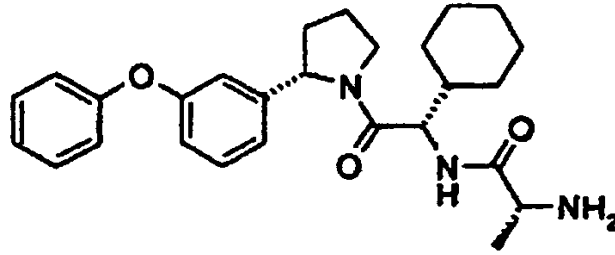
35

6. Un compuesto de fórmula (IV), como se reivindica en la reivindicación 1, en donde D es C(O), y R₄ es isopropilo, t-butilo, ciclopentilo, o ciclohexilo;

7. Un compuesto de fórmula (IV), como se reivindica en la reivindicación 1 o la reivindicación 6, en donde D es C(O), y Ar₁ y Ar₂ son fenilo o het sustituidos o no sustituidos, en donde dicho het es sustituido o no sustituido por un oxazol, tiazol y oxadiazol.

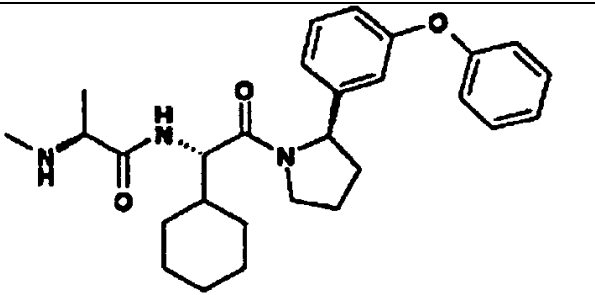
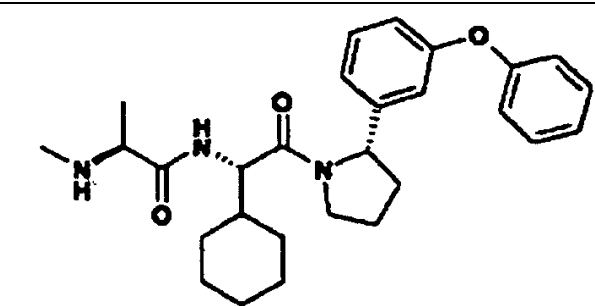
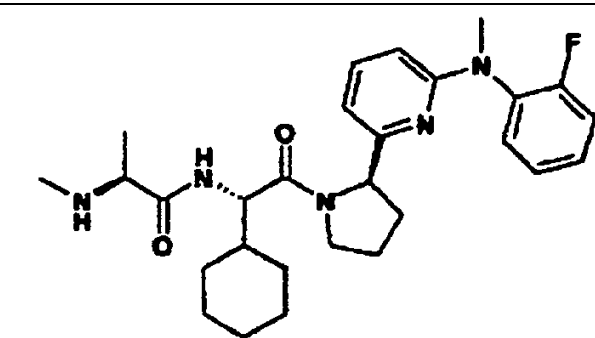
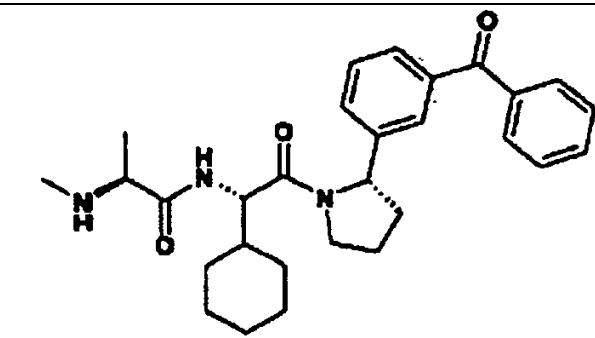
5

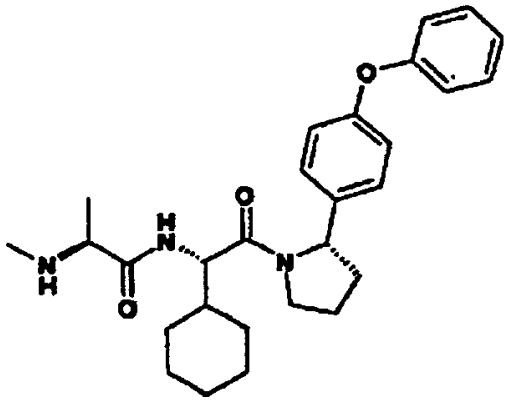
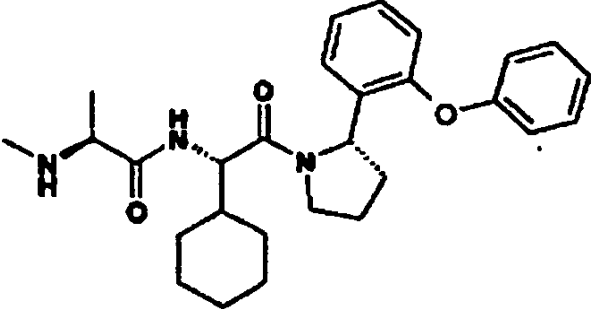
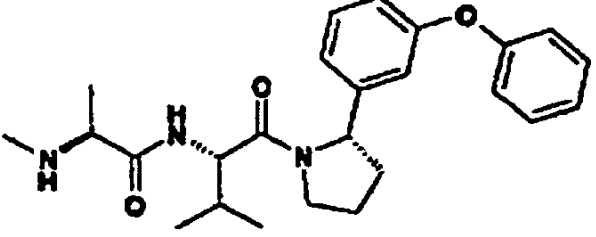
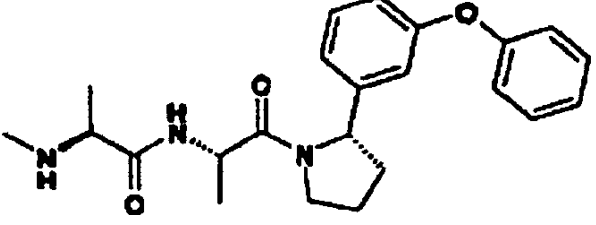
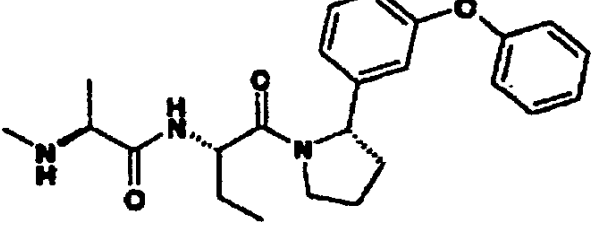
8. Un compuesto de fórmula (IV) como se reivindica en la reivindicación 1, que se selecciona de:



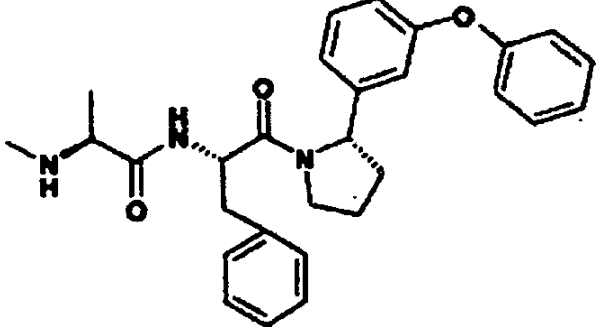
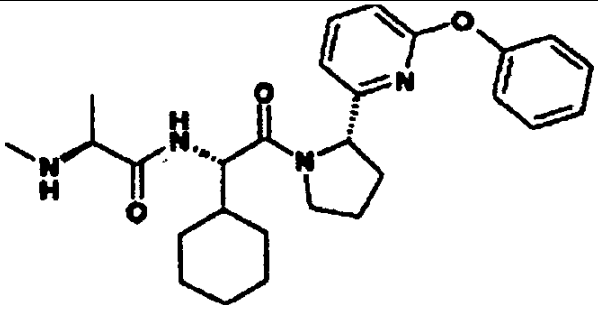
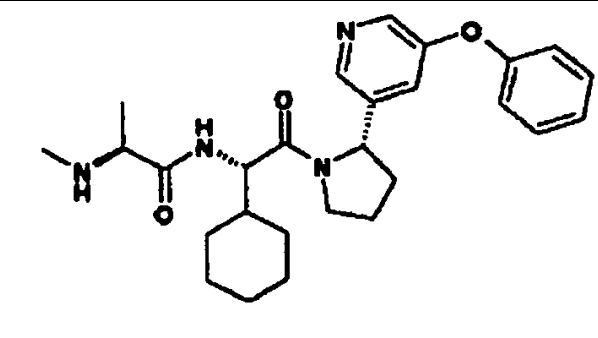
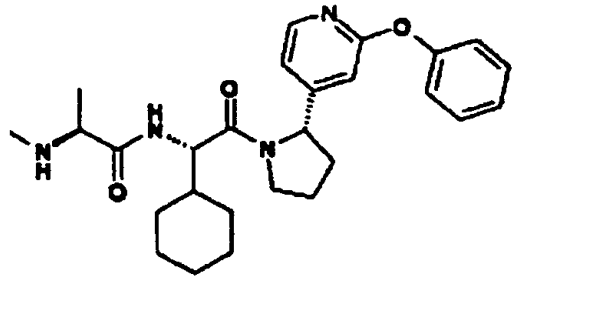
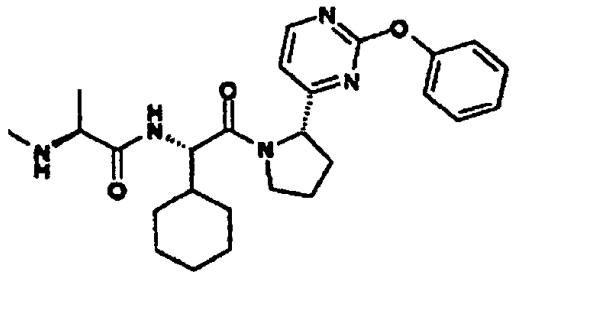
Ejemplo 6

	Ejemplo 41
	Ejemplo 42
	Ejemplo 43

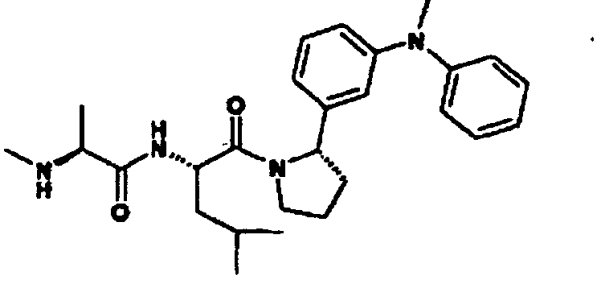
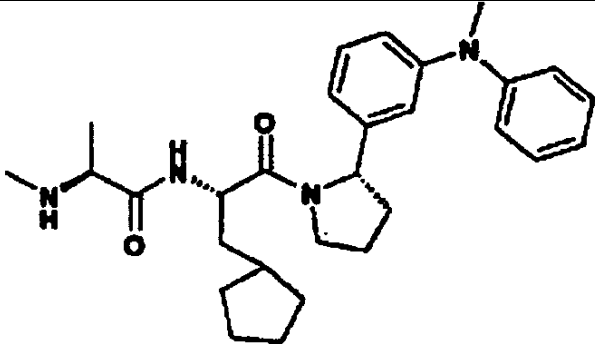
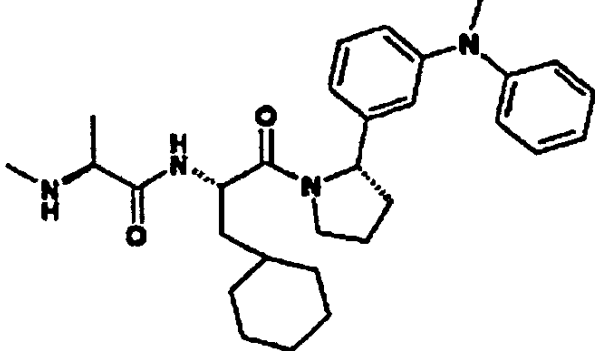
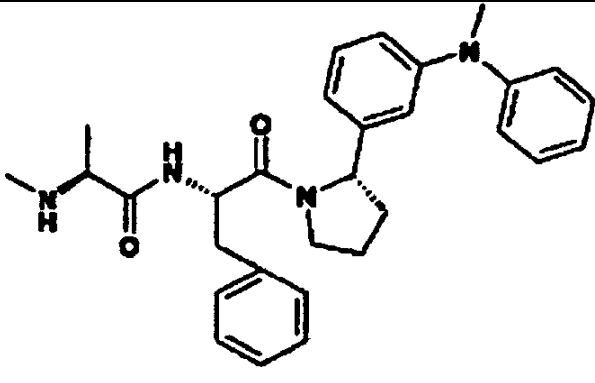
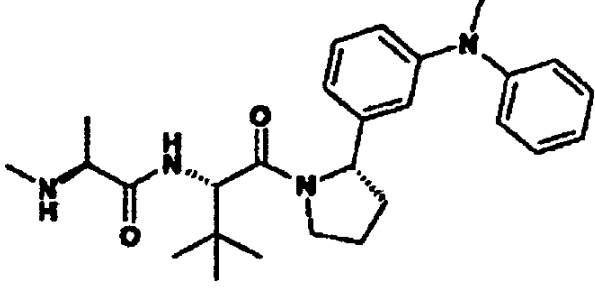
	Ejemplo 44
	Ejemplo 45
	Ejemplo 78
	Ejemplo 81

	Ejemplo 83
	Ejemplo 84
	Ejemplo 85
	Ejemplo 86
	Ejemplo 87

	<p>Ejemplo 88</p>
	<p>Ejemplo 89</p>
	<p>Ejemplo 90</p>
	<p>Ejemplo 91</p>
	<p>Ejemplo 92</p>

	Ejemplo 93
	Ejemplo 94
	Ejemplo 95
	Ejemplo 96
	Ejemplo 97

	<p>Ejemplo 98</p>
	<p>Ejemplo 99</p>
	<p>Ejemplo 100</p>
	<p>Ejemplo 101</p>
	<p>Ejemplo 102</p>

	<p>Ejemplo 103</p>
	<p>Ejemplo 104</p>
	<p>Ejemplo 105</p>
	<p>Ejemplo 106</p>
	<p>Ejemplo 107</p>

	Ejemplo 108
	Ejemplo 109
	Ejemplo 110
	Ejemplo 112

	<p>Ejemplo 113</p>
	<p>Ejemplo 114</p>
	<p>Ejemplo 115</p>
	<p>Ejemplo 116</p>
	<p>Ejemplo 117</p>

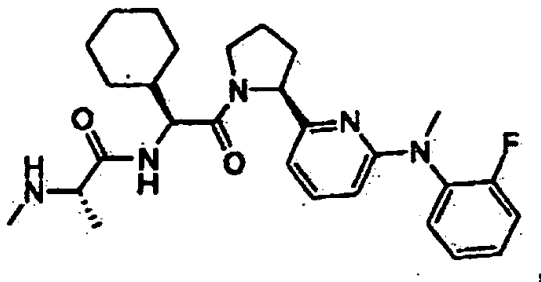
	<p>Ejemplo 118</p>
	<p>Ejemplo 119</p>
	<p>Ejemplo 120</p>
	<p>Ejemplo 121</p>

	<p>Ejemplo 122</p>
	<p>Ejemplo 125</p>
	<p>Ejemplo 126</p>
	<p>Ejemplo 129</p>

	<p>Ejemplo 130</p>
	<p>Ejemplo 131</p>
	<p>Ejemplo 132</p>
	<p>Ejemplo 135</p>

y

Ejemplo 195



o una sal de estos farmacéuticamente aceptable.

- 5 **9.** Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (IV), de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
- 10.** Un compuesto de fórmula (IV), como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para utilizar en medicina.
- 11.** Uso de un compuesto de fórmula (IV), como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad proliferativa.
- 10 **12.** Uso como se reivindica en la reivindicación 11, en donde la enfermedad proliferativa es un tumor.
- 13.** Uso como se reivindica en la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en donde la enfermedad proliferativa es una seleccionada de cáncer de mama, cáncer genitourinario, cáncer de pulmón, cáncer gastrointestinal, cáncer epidermoide, melanoma, cáncer de ovarios, cáncer de páncreas, neuroblastoma, cáncer de cabeza y/o cuello, cáncer de vejiga, cáncer renal, de cerebro o gástrico, un tumor en la boca, un tumor en el pulmón, tumor colorrectal, tumor de próstata y mieloma múltiple.
- 15 **14.** Una combinación de un compuesto de fórmula (IV), como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y otro agente antiproliferativo.
- 15.** Una combinación como se reivindica en la reivindicación 14, en donde el otro agente antiproliferativo se selecciona de inhibidores de aromatasas; antiestrógenos, inhibidores de la topoisomerasa I; inhibidores de la topoisomerasa II; agentes activos de microtúbulo; agentes alquilantes; inhibidores de la histona deacetilasa; compuestos que inducen los procesos de diferenciación celular, inhibidores de ciclooxigenasa; inhibidores de MMP; inhibidores de mTOR; antimetabolitos antineoplásicos; compuestos de platino; compuestos que dirigen/disminuyen una actividad de la proteína o lípido quinasa y otros compuestos anti-angiogénicos; compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de una proteína o lípido fosfatasa; agonistas de gonadorelina; anti-andrógenos; inhibidores de la metionina aminopeptidasa; bisfosfonatos; modificadores de la respuesta biológica; anticuerpos antiproliferativos; inhibidores de la heparanasa; inhibidores de isoformas oncogénicas de Ras; inhibidores de la telomerasa; inhibidores de la proteasoma; agentes utilizados en el tratamiento de desórdenes hematológicos; compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de Flt-3; inhibidores de Hsp90; temozolomida (EMODAL®); y leucovorina.
- 20 **16.** Una combinación como se reivindica en la reivindicación 15, en donde el otro agente antiproliferativo es un agente activo del microtúbulo
- 17.** Una combinación como se reivindica en la reivindicación 16, en donde el agente activo del microtúbulo es paclitaxel o docetaxel.
- 25 **18.** Un compuesto de fórmula (IV) como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en el tratamiento de cualquiera de las indicaciones descritas en cualquiera de las reivindicaciones 11, 12 o 13.
- 30 **19.** Un compuesto de fórmula (IV) como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en el tratamiento de cualquiera de las indicaciones descritas en cualquiera de las reivindicaciones 11, 12 o 13.
- 35